

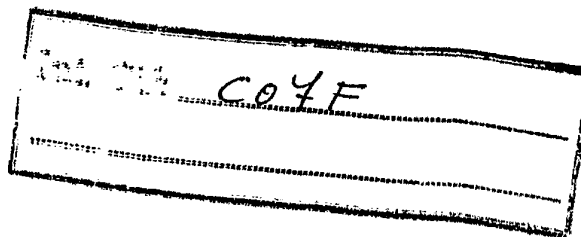
437038

11 JUN 1975



P.- 60.208

233687
Case 5415 A/B
Div. II



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York,
Nueva York, Estados Unidos de América

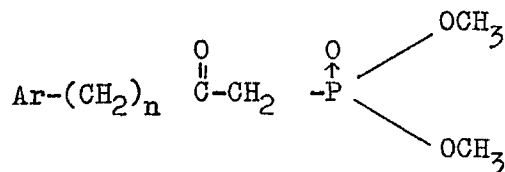
por : "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DIALQUILFOSFONATOS"

11 JUL 1973

Esta solicitud es divisional de la solicitud de patente española nº 416.865 presentada el 12 de Julio de 1973.

El presente invento se refiere a ciertos productos intermedios útiles en la preparación de análogos novedosos de las prostaglandinas naturales. Las novedosas omega-pentanorprostaglandinas substituidas en la posición 15-
5 pueden encontrarse en la solicitud de patente española Nº 416.865 presentada el 12 de Julio de 1973.

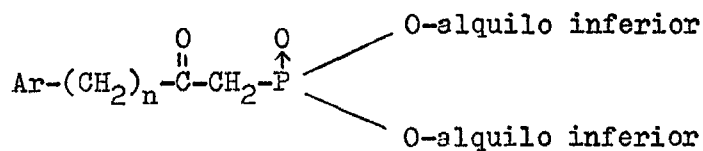
Las prostaglandinas son ácidos grasos C-20 insaturados que muestran diversos efectos fisiológicos. Por ejemplo, las prostaglandinas de las series E y A son vasodilatadores potentes (Bergstrom y colaboradores, Acta Physiol. Scand. 64:332-33 1965 y Bergstrom y colaboradores, Life Sci. 6:449-455, 1967) y bajan la presión arterial sistémica (vasodepresión) al administrarse por vía intravenosa (Weeks y King, Federation Proc. 23:327, 1964; Bergstrom y colaboradores, 1965, op. cit.; Carlson y colaboradores, Acta Med. Scand. 183:423-430, 1968; y Carlson y colaboradores, Acta Physiol. Scand. 75:161-169, 1969). Otra acción fisiológica bien conocida de la PGE₁ y de la PGE₂ es la que se refiere a su actividad broncodilatadora (Cuthbert, Brit. Med. J. 4:723-726),
15
20 1969). Este invento comprende un compuesto de la estructura:





5 en la cual: Ar es alfa- o beta-furilo; alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo; 3,4-metilendioxi fenilo; 3,4 dimetoxi fenilo; 3,4,5-trimetoxi fenilo o fenilo monosustituido en el cual dicho sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior y n es un entero comprendido entre 0,5, con la condición de que cuando Ar es fenilo, fenilo sustituido o naftilo, n representa 0 ó 1.

10 Un aspecto del invento se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la siguiente estructura:



15

...XI

en la cual:

20 Ar es alfa- o beta-furilo; alfa- o beta-tienilo; alfa- o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3,4-metilendioxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo o fenilo monosustituido en el cual el sustituyente es halo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior y

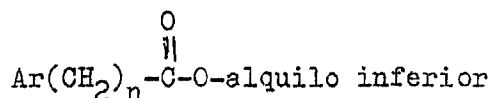
25 n es un número entero comprendido entre 0 y 5, con la condición de que cuando Ar es fenilo, fenilo sustituido o naftilo, n es 0 ó 1;



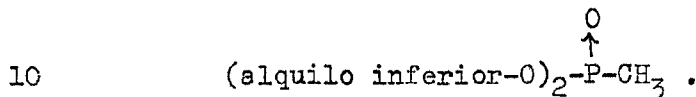
caracterizado por:

la reacción de un éster alquílico inferior de fórmula:

5



con un dialquilmetilfosfonato de fórmula:



Una descripción de las secuencias de reacción que emplean el compuesto de este invento se da a continuación:

15 Como se muestra en el esquema A, la primera etapa (1→2) es la condensación del éster apropiado con un metilfosfonato de dialquilo para producir el cetofosfonato 2. De manera característica, el éster metílico conveniente se condensa con metilfosfonato de dimetilo.

20 En la etapa 2→3, el cetofosfonato 2, reacciona con el conocido aldehído H[^]/Corey y colaboradores, J. Org. Chem., 37, 3043 (1972) 7 para producir, después de una cromatografía o de una cristalización, la enona 3.

25 La enona 3 puede convertirse en una mezcla de alcoholes terciarios 13 y 14, por una reacción con alquilo de litio o reactivo Grignard apropiado, y los productos iso-



méricos 13 y 14 pueden separarse mediante una cromatografía de columna o de líquido a alta presión. La enona 3 puede reducirse con borohidruro de zinc a una mezcla de alcoholes, 4 y 5, los cuales pueden separarse como se indica antes. Se prefiere en especial el borohidruro trietílico de litio cuando conviene la reducción 1-2. En esta reacción, comúnmente se emplean éteres como el tetrahidrofurano o el 1,2 dimetoxi etano como disolventes, aunque de modo ocasional se prefiere el metanol para lograr especificidad en la reducción. En el esquema B se muestran otras transformaciones de 4.

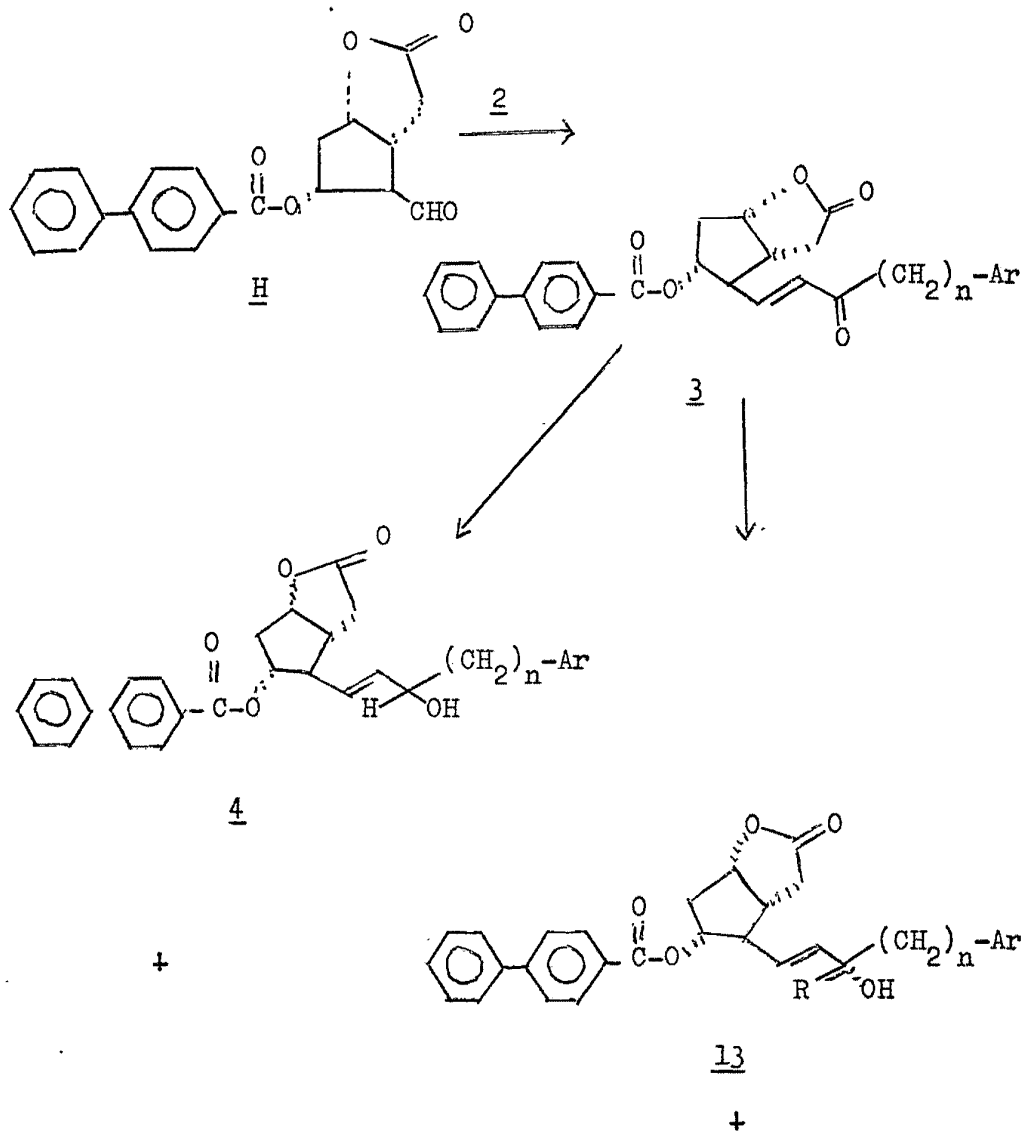
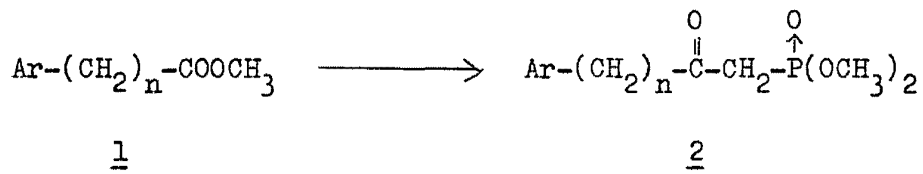
La etapa 4 \longrightarrow 6 es una transesterificación catalizada con una base, en la cual se elimina el grupo protector p-bifenilcarbonilo. Lo anterior se efectúa de la manera más conveniente con carbonato de potasio en metanol o en un disolvente a base de metanol y tetrahidrofurano. La etapa 6 \longrightarrow 7 implica la protección de los dos grupos hidroxilo libres con un grupo protector ácido-lábil. Cualquier grupo lábil suficientemente ácido resulta satisfactorio; sin embargo, el más usual es el tetrahidropiranilo, que puede incorporarse a la molécula por un tratamiento con dihidropirano y un catalizador ácido en un medio anhidro. Por lo general, el catalizador es el ácido p-toluenosulfónico.

25



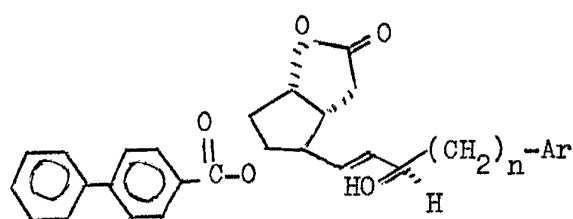
11 JUN 1975

Esquema A

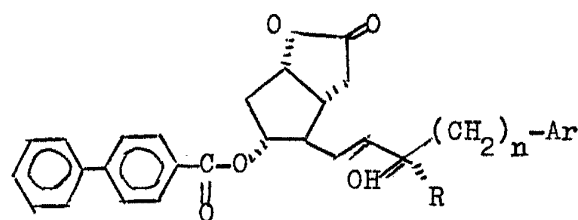




11 JUN 1975

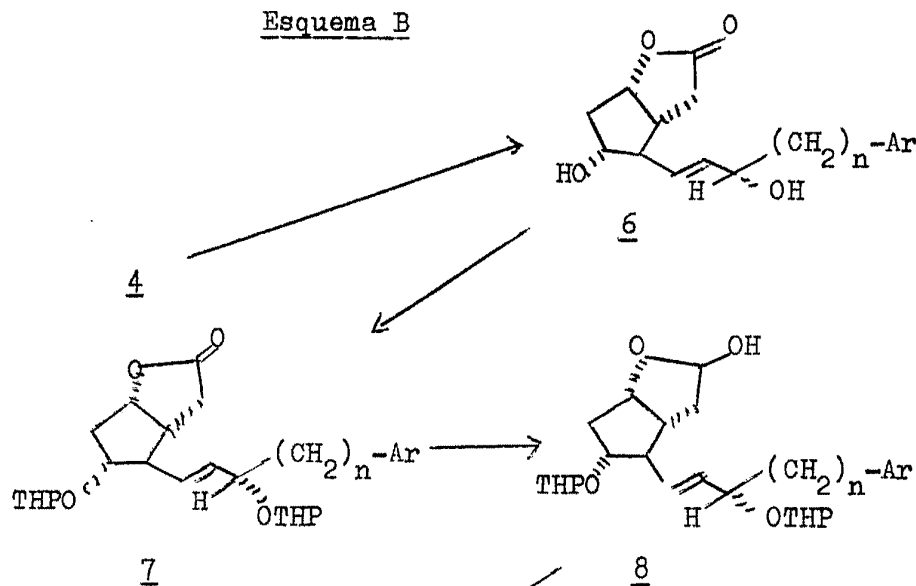


5

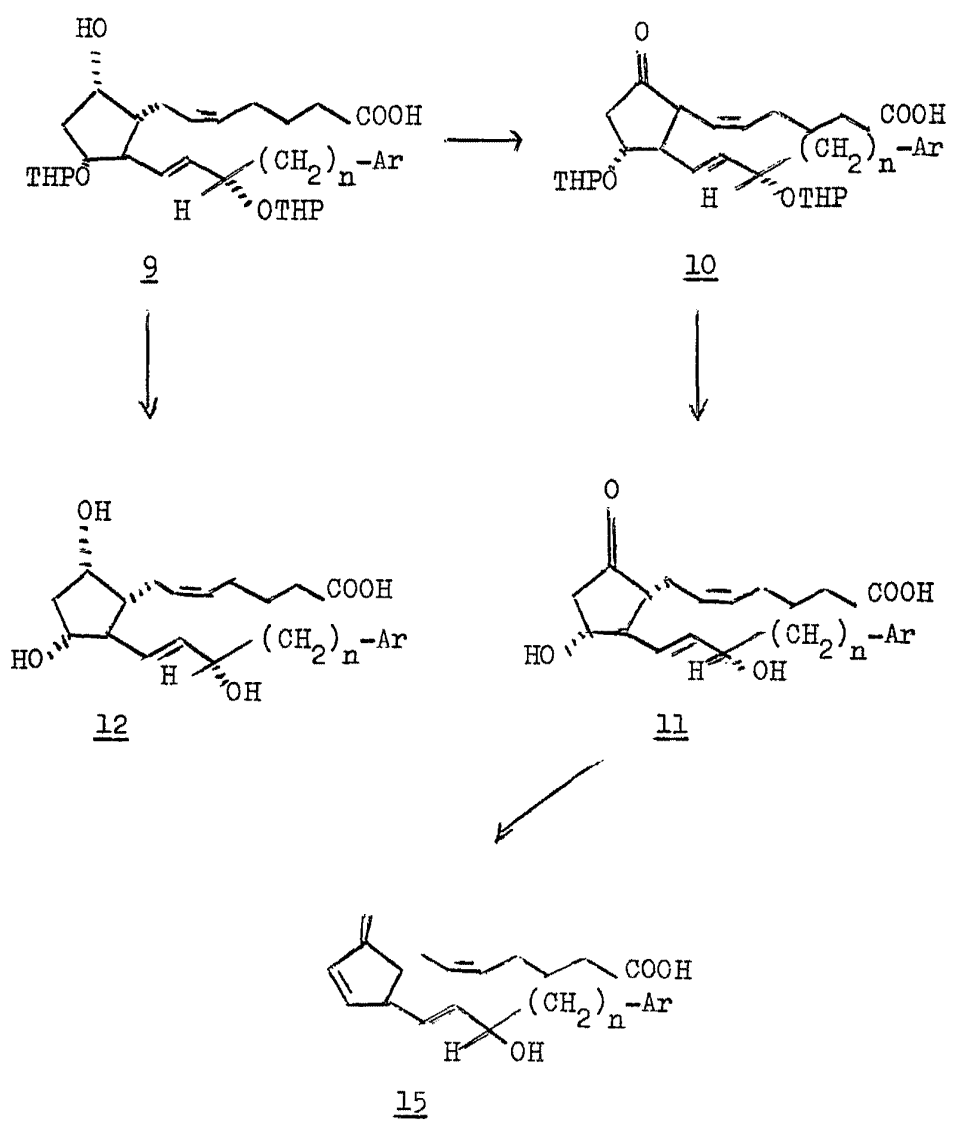


14

Esquema B



11 JUN 1975





11 JUN 1975

La etapa 7 \longrightarrow 8 es una reducción de la lactona 7 al hemiacetal 8, utilizando hidruro diisobutílico de aluminio en un disolvente inerte. Se prefieren temperaturas bajas de reacción, siendo comunes las de -60° a -70°C . No obstante, pueden emplearse temperaturas más altas si no ocurre una sobreredución. El producto 8 se purifica, si se desea, mediante una cromatografía en columna.

La etapa 8 \longrightarrow 9 es una condensación Wittig en la cual el hemiacetal 8 reacciona con el bromuro de (4-carbohidroxi-n-butil)trifenilfosfonio en sulfóxido de dimetilo, en presencia de meturo de metilsulfinílico de sodio. El producto 9 se purifica como en el caso anterior.

La conversión 9 \longrightarrow 12 es una hidrólisis ácida de los grupos tetrahidropiraniolo. Puede usarse cualquier ácido que no destruya la molécula durante la remoción del grupo protector; sin embargo, lo anterior se efectúa de la manera más frecuente utilizando ácido acético acuoso al 65%. El producto se purifica como se indica previamente.

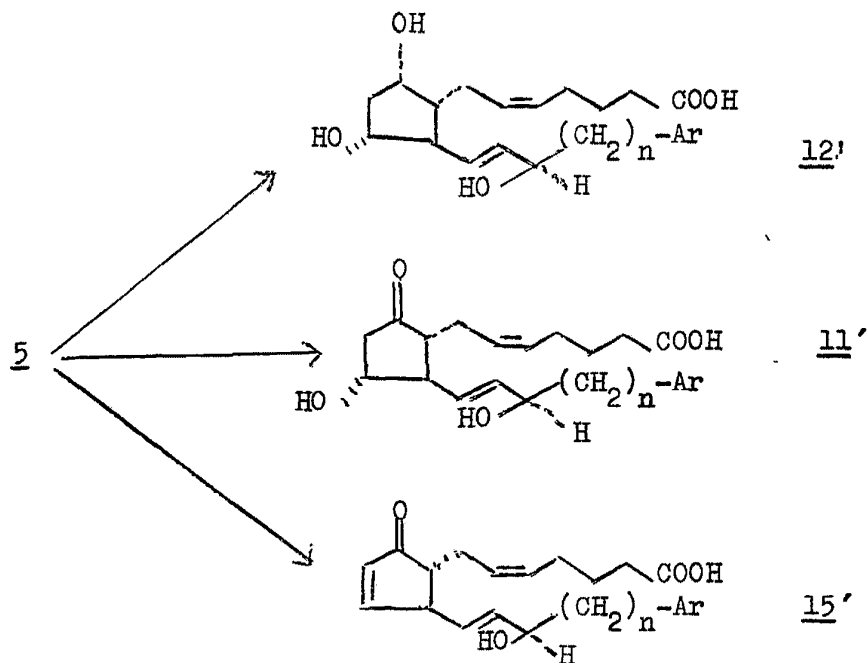
La etapa 9 \longrightarrow 10 es una oxidación del alcohol secundario 9 para convertirse en la cetona 10, lo cual se realiza empleando cualquier agente de oxidación que no ataque a las dobles ligaduras; sin embargo, comúnmente se prefiere el reactivo Jones. El producto se purifica como se indica con anterioridad.

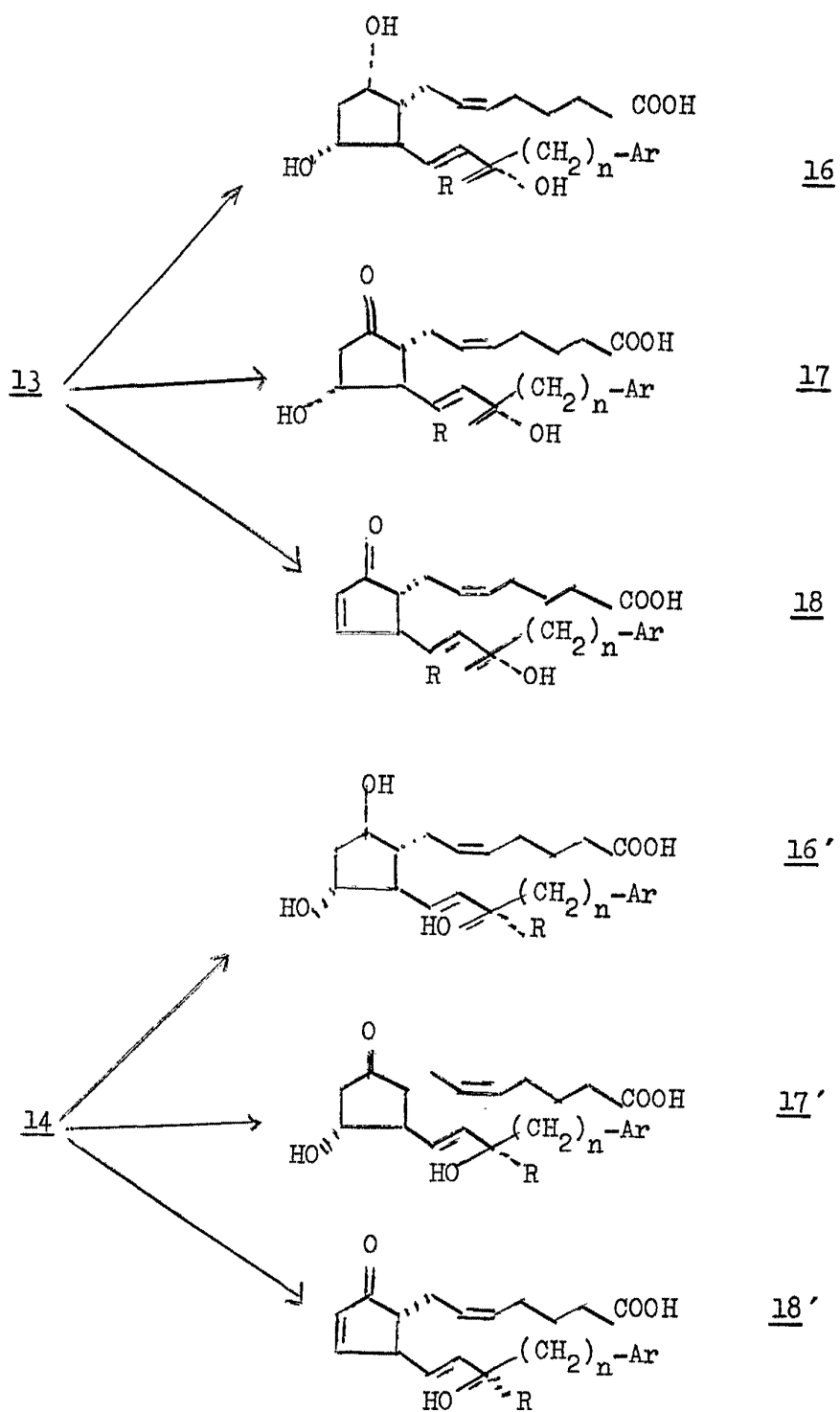
1 JUN 1975

La etapa 10 \longrightarrow 11 se lleva a cabo de la misma manera que la etapa 9 \longrightarrow 12. El producto también se purifica.

5 La etapa 11 \longrightarrow 15 es una deshidratación catalizada por ácido. Cualquier ácido puede usarse, siempre que no produzca una descomposición extensiva del producto, pero el procedimiento más común consiste en disolver el producto 11 en un exceso de ácido fórmico al 97%, a lo cual sigue una dilución con agua helada y la extracción del producto después de que se ha consumido el material de partida. El producto se purifica como se indica antes.

Esquema C







Como se ilustra en el Esquema C, los productos 5, 13 y 14 pueden substituir a 4 en el Esquema B, para preparar los derivados 12'-18' de prostaglandina.

5 El Esquema D ilustra la síntesis de los precursores de las 13,14-dihidro-pentanorprostaglandinas substituidas en la posición 15.

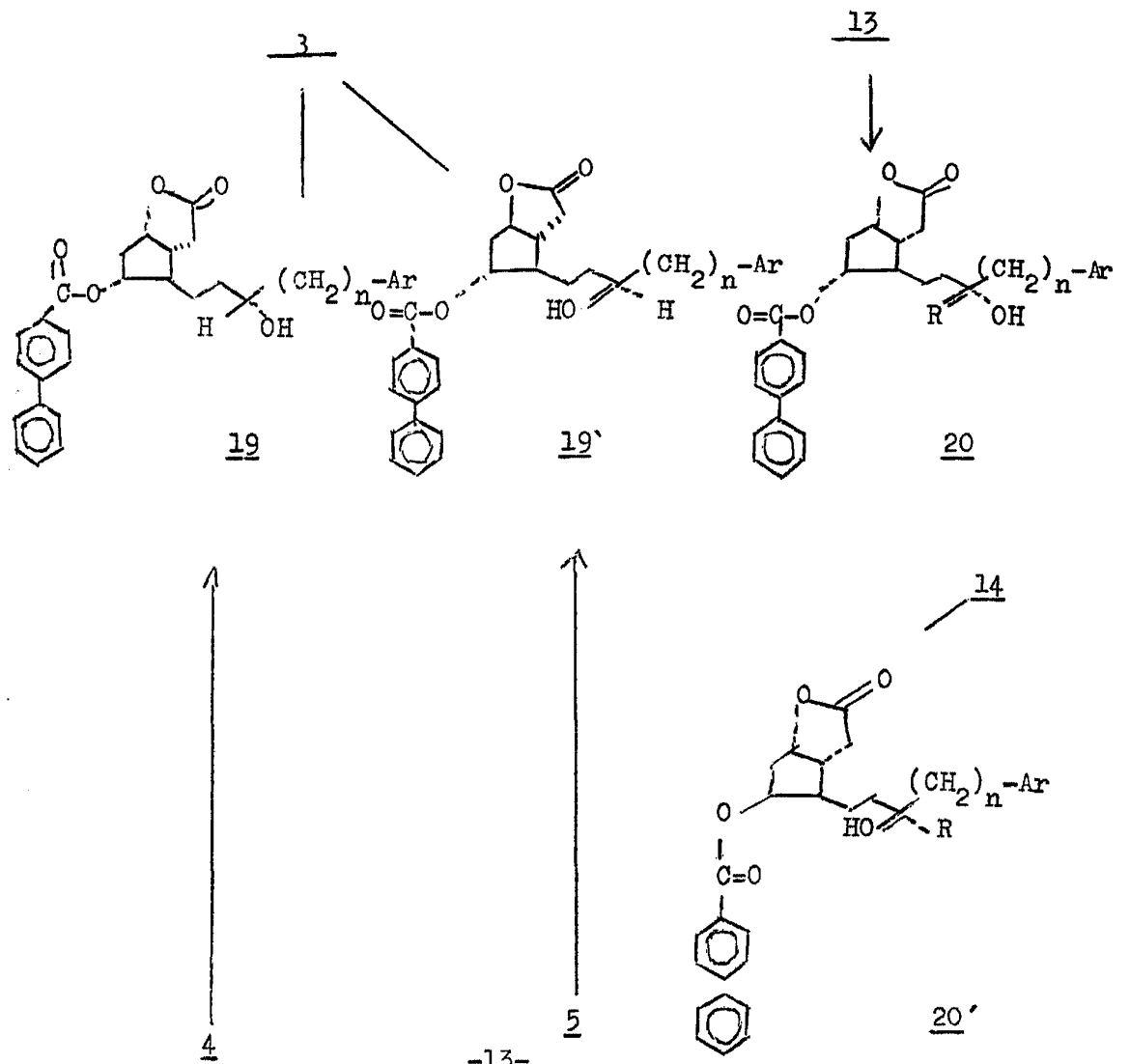
En 3 19 19' la enona 3 se reduce al compuesto tetrahidro utilizando cualquier agente reductor de hidruro metálico complejo: LiAlH_4 , NaBH_4 , KBH_4 , LiBH_4 y $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$.
10 En especial, se prefiere el NaBH_4 . Los productos 19 y 19' se separan uno de otro por una cromatografía en columna o de líquido a alta presión.

Además, los compuestos 4 y 5 del Esquema A pueden reducirse catalíticamente con hidrógeno a 19 y 19',
15 respectivamente. La etapa en la cual se reduce la doble ligadura no es crítica, y la hidrogenación de los productos 6 ó 7 del Esquema B también prepara útiles intermedios para preparar los análogos 13,14-dihidro prostaglandina del presente invento. Esta reducción puede efectuarse ya sea
20 con un catalizador homogéneo como el cloruro de tristifenilfosfinarodio, o con un catalizador heterogéneo como el platino, el paladio o el rodio. De una manera semejante, los precursores de las 15-alkilo inferior-15-substituidas-pentanorprostaglandinas se sintetizan empleando los compues-
25 tos 13 y 14 en substitución de los compuestos 4 y 5, res-



pectivamente, en la síntesis previamente descrita. La conversión de 19, 19', 20' y 20 en sus prostaglandinas respectivas sigue la ruta que se muestra en el Esquema B, cuando 4 es sustituido por 19, 19', 20' y 20, para producir las series 13,14-dihidro PGE₂, PGA₂ y PGF₂ de derivados de prostaglandinas que contienen hidrógeno o un grupo alquilo inferior en el carbono 15.

Esquema D



11 JUN 1974

El Esquema E ilustra la preparación de los diversos precursores reducidos de omega-pentanorprostaglandinas sustituidas en la posición 15.

5 La etapa 19 \longrightarrow 22 se lleva a cabo como se ilustra en el Esquema B a propósito de 4 \longrightarrow 9. El producto 22 puede usarse tanto como un precursor de una 13,14-dihidro 15-sustituida-omega-pentanorprostaglandina de la "serie 2", o como un producto intermedio para elaborar 23, que es un precursor de una 13,14-dihidro-15-sustituida-omega-pentanorprostaglandina de la "serie 1". La etapa 22 \longrightarrow 23 se efectúa por medio de una hidrogenación catalítica, empleando el catalizador que se describe en cuanto a la reducción de 4 \longrightarrow 19 del Esquema D. Los productos intermedios del tipo 21 se preparan por la reducción selectiva de la doble ligadura cis 5-6, a baja temperatura, empleando catalizadores como los que se describen a propósito de 4 \longrightarrow 19 y de 17 \longrightarrow 23. Para esta reducción se prefiere en especial paladio sobre carbón como catalizador, y una temperatura de reacción de -20° . Los productos intermedios del tipo 21 no sólo son precursores de las 15-sustituidas-omega-pentanorprostaglandinas de la "serie 1", siguiendo la ruta 9 \longrightarrow 15 del Esquema B, sino también son precursores de los compuestos del tipo 23, siguiendo la ruta ya descrita de 22 \longrightarrow 23. Además, las 15-sustituidas-omega-pentanorprostaglandinas de las series E₁ y F₁alfa pueden obtenerse directamente del

10

15

20

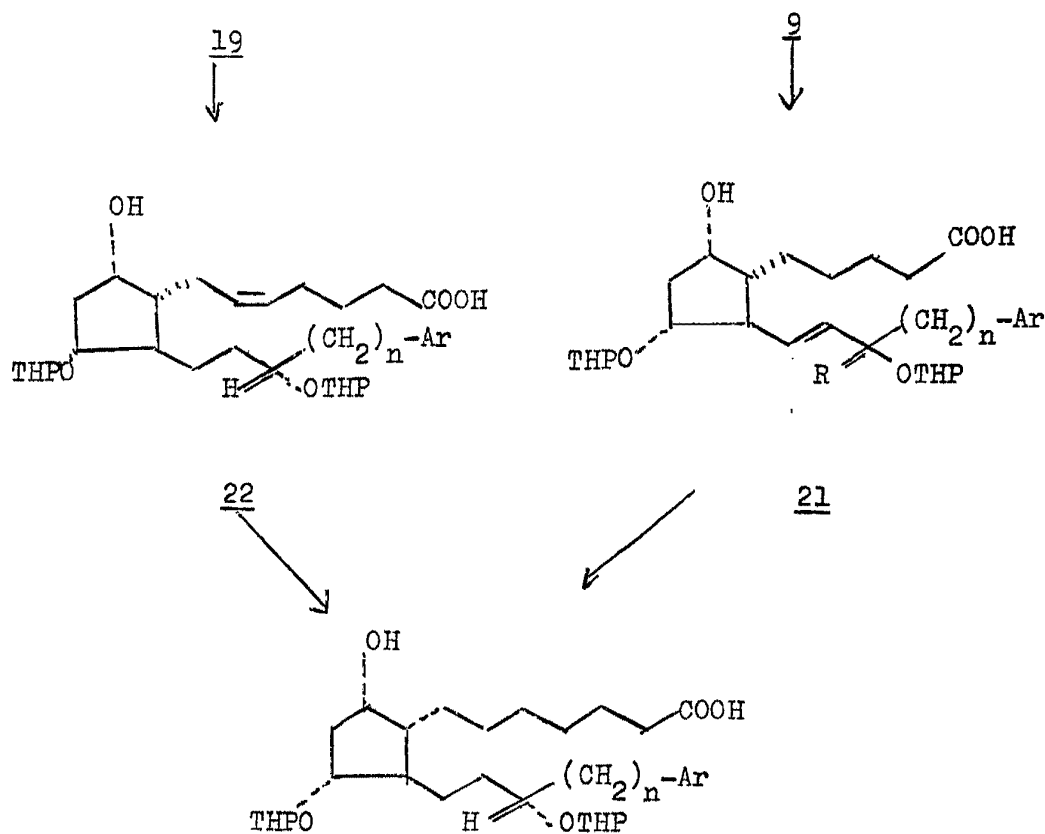
25



correspondiente análogo de prostaglandina de la "serie 2" protegiendo primero el hidroxilo al introducir grupos de dimetil isopropilsililo, reduciendo selectivamente la doble ligadura cis y separando el grupo protector.

5 Comúnmente, la introducción del grupo protector se efectúa tratando el análogo de prostaglandina con clorosilano de dimetil isopropilo y trietilamina, la reducción se obtiene como se describe anteriormente en cuanto a 9 \longrightarrow 21, y la remoción del grupo protector se lleva a cabo poniendo el compuesto protegido reducido con ácido acético y agua (3:1) durante 10 minutos o hasta que la reacción concluya materialmente.

Esquema E





Los epímeros C_{14} de 21, 22 y 23 pueden usarse como precursores de la serie 15-epi de derivados de prostaglandina, y las 15-alquilo inferior-15-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas reducidas en la posición 5,6 y/o en la 13,14 así como sus epímeros C_{15} , pueden prepararse a partir de los análogos de 9 y 19 apropiadamente sustituidos, cuyas síntesis siguen las de los Esquemas A y B.

Las 13,14-dihidro-15-alquilo inferior-15-substituidas-omega-pentanorprostaglandinas pueden elaborarse a partir de los precursores apropiadamente sustituidos, siguiendo el Esquema E.

En los procedimientos anteriores, cuando convenga la purificación por cromatografía, las bases cromatográficas apropiadas incluyen alúmina neutra y gel de sílice, prefiriéndose en general un gel de sílice de malla 60-200.

EJEMPLO 1

2-Oxo-3-fenilpropilfosfonato de dimetilo (2a):

Una solución de 6,2 g (50 milimoles) de metilfosfonato de dimetilo (aldrich) en 125 ml de tetrahidrofurano seco se enfrió a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporaron 21 ml de litio n-butílico 2,37 M en una solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc), a gotas, por un lapso de 18 minutos, a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca subió a más



de -65° . Después de agitar durante 5 minutos más a -78° ,
7,5 g (50,0 milimoles) de fenilacetato de metilo se agrega-
ron a gotas, a tal velocidad que la temperatura de reacción
se mantuvo inferior a -70° (20 minutos). Después de 3,5 ho-
5 ras a -78° , se dejó que la mezcla de reacción se calentara
a temperatura ambiente, se neutralizó con 6 ml de ácido
acético y se sometió a una evaporación giratoria (en aspi-
rador de agua) hasta quedar en un gel blanco. El material
gelatinoso se absorbió en 75 ml de agua, la fase acuosa
10 se extrajo con porciones de 100 ml de cloroformo (3x), los
extractos orgánicos combinados se lavaron a contracorriente
(con 50 cc de H_2O), se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron
(en un aspirador de agua) hasta formar un residuo crudo y
se destilaron, con un punto de ebullición de $134-5^{\circ}$
15 ($< 0,1$ mm), para dar 3,5 g (29%) de 2-oxo-3-fenilpropilfos-
fonato de dimetilo (2a).

El espectro de resonancia magnética nuclear
(en $CDCl_3$) mostró un doblete centrado en 3,72 delta ($J = 11,5$
20 cps, 6H) para $(\overset{O}{\parallel}CH_2O)-P-$, un doblete centrado en 3,14 delta
($J = 23$ cps, 2H) $\overset{O}{\parallel}C-CH_2-P-$, un singlete en 3,88 delta (2H)
para $\overset{O}{\parallel}CH_2-C-$ y un singlete amplio en 7,22 delta (5H) para
25 C_6H_5 .

11 JUN 1975

De la manera antes descrita, pueden prepararse el 2-oxo-3-(p-clorofenil)propilfosfonato de dimetilo, el 2-oxo-3(m-fenilfenil)propilfosfonato de dimetilo y el 2-oxo-3(o-trifluorometilfenil)propilfosfonato de dimetilo, a partir de los acetatos de metil fenilo apropiadamente sustituidos. Estos productos son adecuados para convertirse en las correspondientes 16-sustituidas-omega-tetranor protaglandinas por la secuencia que se describe más adelante.

10 Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia)

Gama-lactona del Acido 2- γ 3alfa-n-Fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il) ciclopent-lalfa-il/Acético (3a):

Método A:

15 3,4 g., 14,2 milimoles de 2-oxo-3-fenilpropilfosfonato de dimetilo (2a), en 200 ml de éter anhidro, se tratan con 5,0 ml (12,5 milimoles) de litio n-butílico 2,5 M en n-hexano (Alfa Unirganics, Inc) en una atmósfera de nitrógeno seco, a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, se incorporan 400 ml más de éter
20 anhidro, seguidos de 3,85 g (11 milimoles) de la gama lactona del ácido 2- γ 3alfa-p-fenilbenzoíloxi-5alfa-hidroxi-2beta-formilciclopentan-lalfa-il/acético, en una porción y 50 ml de éter anhidro. A los 35 minutos la mezcla de reacción se
25 enfria con 5 ml de ácido glacial acético, se lava con 100 ml



11 JUN. 1975

de una solución saturada de bicarbonato de sodio (4 x),
con 100 ml de agua (2 x), con 100 ml de salmuera saturada
(1 x), se seca en $MgSO_4$ y se evapora para producir 2,908 g
(57%) de la gama lactona del ácido 2- α -p-fenilbenzo-
5 iloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-fenil-trans-1-buten-1-il)
ciclopent-1alfa-il/acético (3a); en forma de espuma después
de una cromatografía en columna (en gel de sílice, Baker,
de malla 60-200), con punto de fusión de 107-82 (en éter).

Método B:

10 2,9 g, 12 milimoles, de 2-oxo-3-fenilpropil-
fosfonato de dimetilo (2a), en 20 ml de dimetoxietano anhi-
dro, se tratan con 4,7 ml (11 milimoles) de litio n-butíli-
co 2,34 M en n-hexano (Alfa Inorganics, Inc.) en una atmós-
fera de nitrógeno seco, a temperatura ambiente. Después de
15 agitar durante 40 minutos, 3,5 g (10 milimoles) de la gama-
lactona del ácido 2- α -p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-
2beta-formilciclopentan-1alfa-il/acético, se incorporan en
una porción, y enseguida, 15 ml de 1,2-dimetoxi etano anhi-
dro. A los 30 minutos, la mezcla de reacción se enfría con
20 1 ml de ácido glacial acético, se filtra, se lava con 20
ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x),
con 20 ml de salmuera saturada (1x), se seca en Na_2SO_4 y se
evapora para producir 2 g (43%) de la gama-lactona del ácido
2- α -p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-
25 fenil-trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-il/acético (3a)

11 JUN 1975

como una espuma, después de una cromatografía en columna (en gel de sílice, Baker, de malla 60-200).

El espectro del producto (3a) a los rayos infrarrojos (En CCl_4) mostró bandas de adsorción a 1775 cm^{-1} (fuerte), 1715 cm^{-1} (fuerte), 1675 cm^{-1} (mediana) y 1630 cm^{-1} (mediana) atribuibles a los grupos de carbonilo, y a 973 cm^{-1} para la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) mostró un múltiplo a $7,23-8,18$ delta (9H) para el grupo p-bifenilo, un doblete de dobletes centrado a $6,75$ delta (1H, $J = 16$ cps) y un doblete centrado a $6,27$ delta (1H), $J = 16$ cps) para los protones olefínicos, un singlete amplio a $7,20$ delta (5H) para

10 de dobletes centrado a $6,75$ delta (1H, $J = 16$ cps) y un doblete centrado a $6,27$ delta (1H), $J = 16$ cps) para los protones olefínicos, un singlete amplio a $7,20$ delta (5H) para

15 $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, un singlete a $3,84$ delta (2H) para $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, y múltiplos a $4,90-5,50$ delta (2H) y $2,21-3,07$ delta (6H) para el resto de los protones.

EJEMPLO 3

2-Oxo-3-(p-metil-fenil)propilfosfonato de dimetilo (2e):

20 Una solución de $74,5 \text{ g}$ (0,6 moles) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich) en 700 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 386 ml de litio n-butílico $1,6 \text{ M}$ en una solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc.) a gotas durante un lapso de 18 minutos,

25

11 JUN 1975

a tal velocidad que la temperatura de la reacción nunca subió a más de -65° . Después de agitar por 5 minutos más a -78° , 49,1 g (0,3 moles) de p-metil-fenilacetato de metilo se incorporan a gotas, a tal velocidad que la temperatura de reacción se mantuvo inferior a -70° (20 minutos). Después de 3,5 horas a -78° , la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se neutralizó con 30 ml de ácido acético y se sometió a evaporación giratoria hasta quedar en un gel blanco. El material gelatinoso se absorbió en 75 ml de agua, la fase acuosa se extrajo con porciones de 100 ml de cloroformo (3x), los extractos orgánicos combinados se lavaron a contracorriente (con 50 cc de H_2O), se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron (en un aspirador de agua) hasta formar un residuo crudo que se destiló, punto de ebullición: $145-7^{\circ}$ ($<0,2$ mm), para dar 36,5 g (47,7%) del 2-oxo-3-(p-metilfenil)propilfosfonato de dimetilo 2a).

El espectro de resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) mostró un doblete centrado a 3,75 delta ($J = 11,5$ cps. 6H) para $(\underline{CH_3}O)_2-\overset{O}{\parallel}P-$, un doblete centrado a 3,14 delta ($J = 23$ cps, 2H), $-\overset{O}{\parallel}C-\overset{\uparrow}{\underline{CH_2}}-\overset{O}{\parallel}P-$, un singlete a 3,8 delta (2H) para $-\overset{O}{\parallel}CH_2-C-$, un singlete amplio a 7,1 delta (4H) para $\underline{p-C_6H_4}$ y un singlete a 2,3 delta (3H) para $p-CH_3-C_6H_4$. El espectro a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$) mostró una absorción de carbonilo a $5,79 \mu$.

11 JUN 1974

El espectro a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) del producto muestra bandas de adsorción a 1777 cm^{-1} (fuerte), 1717 cm^{-1} (fuerte), 1680 cm^{-1} (mediana) y 1630 cm^{-1} (mediana), atribuibles a los grupos carbonilo, y a 973 cm^{-1} para la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl_3) muestra un multiplete a 7,23-8,18 delta (9H) para el grupo p-bifenilo, un doblete de dobletes centrado a 6,75 (1H, $J = 7$, 16 cps) y un doblete centrado a 6,25 delta (1H, $J = 16$ cps) para los protones olefínicos,

10

un singlete amplio a 7,09 delta (4H) para $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, un

15

singlete a 3,74 delta (2H) para $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2$, un singlete a 2,27 delta (3H) para p- $\text{CH}_4-\text{C}_6\text{H}_4-$ y multipletes a 4,85-5,47 delta (2H) y a 2,21-3,07 delta (6H) para el resto de los protones.

El producto de este ejemplo (3e) puede convertirse en las 13,14-dihidro-16-p-metilfenil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F.

20

El producto (3e) también puede convertirse en las 15-alquilo inferior-16-p-metilfenil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F.

Las 13,14-dihidro-15-alquilo inferior-16-p-metilfenil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F pueden obtenerse a partir de (3e).

25

11 JUN 1975

EJEMPLO 5

2-oxo-2-feniletilfosfonato de Dimetilo (2f):

Una solución de 74,5 g (600 milimoles) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich), en 750 ml de tetrahidrofurano
5 seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 265 ml de litio n-butílico 2,34 M en una solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc), a gotas, durante un período de 30 minutos, a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca subió a
10 más de -65° . Después de agitar por 5 minutos más a -78° , se incorporan a gotas 41 g (300 milimoles) de benzoato de metilo, a tal velocidad que la temperatura de reacción se mantiene inferior a -70° (10 minutos). Después de 1 hora a -78° , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente,
15 se neutraliza con 35 ml de ácido acético y se somete a una evaporación giratoria hasta convertirse en un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 75 ml de agua, la fase acuosa se extrae con porciones de 300 ml de éter (3x), los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente
20 (con 50 cc de H_2O), se secan en $MgSO_4$ y se concentran (en un aspirador de agua) a un residuo crudo y se destilan, con un punto de ebullición de $130-5^{\circ}$ (a .04 mm), para producir 35 g (29%) del 2-oxo-2-feniletilfosfonato de dimetilo (2f).

El espectro de resonancia magnética nuclear (en
25 $CDCl_3$) mostró un doblete centrado a 3,78 delta ($J = 11,5$ cps,



1-1-1975

6H) para $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-P}$, un doblete centrado a 3,63 delta ($J = 23$

cps, 2H) $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-CH}_2\text{-P}$, y un multiplete a 7,3-8,2 delta (5H)

para C_6H_5 .

5

EJEMPLO 6 (Ejemplo de referencia)

Gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-Fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-3-fenil-trans-1-propen-1-il)-ciclopent-1alfa-il/acetico (3f):

10

Método A:

3,4 g (14,2 milimoles) del 2-oxo-2-feniletilfosfonato de dimetilo (2f), en 225 ml de éter anhidro, se tratan con 5,9 ml (9,5 milimoles) de litio n-butílico 1,6 M en n-hexano (Foote), en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, se incorporan 400 ml más de éter anhidro, seguidos de 3,08 g (8,8 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-fenil-benzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-~~fenil~~ciclopentan-1alfa-il/acetico, en una porción y, enseguida, 75 ml de éter anhidro. Después de 20 2 horas, se agregan 30 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro y la reacción se agita durante la noche. La mezcla de reacción se enfría con 5 ml de ácido glacial acético y se filtra para producir 2,375 g (69%) de la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-3-fenil-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1alfa-il/acetico (3f), 25

11 JUN 1975

como un sólido (punto de fusión: 145-9°).

El espectro del producto (3f) a los rayos infrarrojos (en CHCl_3) mostró bandas de adsorción a 1775 cm^{-1} (fuertes), a 1715 cm^{-1} (mediana) y a 1625 cm^{-1} (mediana, atribuíbles a los grupos de carbonilo, y a 975 cm^{-1} (mediana) para la doble ligadura trans.

Las 13,14 dihidro-15-alquilo inferior-5-fenil-omega-pentanorprostaglandinas de las series A, E ó F pueden obtenerse a partir del producto (3f)

10 Método B:

5,17 g (22,6 milimoles) del 2-oxo-2-fenilpropilfosfonato de dimetilo (2f), en 30 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro, se tratan con 9,4 ml (22 milimoles) de litio n-butílico 2,34 M en n-hexano (Alfa Inorganics, Inc.), en una atmósfera de nitrógeno seco a 0°. Después de agitar por 45 minutos a temperatura ambiente, se agregan en una porción 7,6 g (21,4 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- α -p-fenilbenzoiloxi-5 α -hidroxi-2beta-formilciclopentan-1 α -il acético, a lo cual siguen 15 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro. A los 30 minutos, la mezcla de reacción se enfría con 2 ml de ácido glacial acético, se combina con 200 ml de CH_2Cl_2 y se extrae sucesivamente con 75 ml de agua (2 x), 75 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x), 75 ml de salmuera saturada (1 x), se seca en Na_2SO_4 y se evapora para dar 8,2 g (85%) de la gama-lactona del



ácido 2- α -[3- α -p-fenilbenzoiloxi-5- α -hidroxi-2- β -(3-oxo-
-3-fenil-trans-1-propen-1-il)ciclopent-1- α -il]acético (3f)
como un sólido.

5 El producto (3f) de este ejemplo puede convertirse
en las 15 fenil-omega-pentanorprostaglandinas de las series
A, E ó F.

El producto (3f) también convertirse en las 15-al-
quilo inferior-5-fenil-omega-pentanorprostaglandinas de las
series A, E ó F.

10

EJEMPLO 7

2-oxo-3-(p-metoxifenil)propilfosfonato de dimetilo (2h):

Una solución de 74,5 g (600 milimoles) de metilfos-
fonato de dimetilo (Aldrich), en 700 ml de tetrahidrofurano
15 seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco.
A la solución de fosfonato agitada se incorporan 385 ml de
litio n-butílico 1,6 M en solución de hexano (Foote, Inc.)
a gotas, durante un lapso de 10 minutos, a tal velocidad que
la temperatura de la reacción nunca subió a más de -65° . Des-
20 pués de agitar por 5 minutos más a -78° , se incorporan a go-
tas 54 g (300 milimoles) de p-metoxi fenil acetato de metilo,
a tal velocidad que la temperatura de la reacción se mantuvo
inferior a -70° (20 minutos). Después de 3,5 horas a -78°
la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente,
25 se neutraliza con 55 ml de ácido acético y se somete a una

5 evaporación giratoria hasta formar un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 75 ml de agua, la fase acuosa se extrae con 300 ml, mejor dicho, con porciones de 300 ml de cloroformo (3 x), los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente (con 50 cc de H₂O), se secan en MgSO₄ y se concentran (en un aspirador de agua) hasta un residuo crudo y se destilan, con punto de ebullición de 167-195° (a 0,2-0,3 mm) para dar 39,6 g (49,4%) del 2-oxo-3-(p-metoxifenilpropilfosfonato de dimetilo (2h).

10 El espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl₃) mostró un doblete centrado a 3,83 delta (J = 11,5 cps,

6H) para $(\text{CH}_3\text{O})_2\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{P}}}-\text{Pr}$, un doblete centrado a 3,14 delta (2H) para $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}-$, un singlete a 3,84 delta (3H) para $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ y un multiplete a 6,82-7,41 delta (4H) para C₆H₄.

20 El 2-oxo-3-(3,4-metilendioxi)-fenilpropilfosfonato de dimetilo y el 2-oxo-3-(3,4-dimetoxi)-fenilpropilfosfonato de dimetilo, y el 2-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi)-fenilpropilfosfonato de dimetilo pueden prepararse siguiendo el procedimiento anterior, y pueden convertirse en las correspondientes 16-substituidas-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F.

25



EJEMPLO 8 (Ejemplo de referencia)

Gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-Fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4- γ -p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il)-ciclopent-1alfa-il/ acético (3h):

5 3,2 g (11,7 milimoles) del 2-oxo-3- γ -p-metoxifenil/ γ -propilfosfonato de dimetilo (2h), en 200 ml de éter anhidro, se tratan con 5,6 ml (9 milimoles) de litio n-butílico 2,5 M en n-hexano (Foote) en una atmósfera de nitrógeno, seco a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos,
10 se incorporan 100 ml más de éter anhidro y, enseguida, 2,5 g (7,15 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-formilciclopentan-1alfa-il/ acético, en una porción, y 75 ml de éter anhidro. A los 35 minutos, la mezcla de reacción se enfría con 5 ml de
15 ácido glacial acético y se extrae sucesivamente con: 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio (4 x), 100 ml de agua (2 x), 100 ml de salmuera saturada (1 x), se seca en MgSO₄ y se evapora para producir 1,641 g (46,5%) de la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(p-metoxifenil)-trans-1-buten-1-il) ciclopent-1alfa-il/ acético (3h) como un aceite, después
20 de una cromatografía en columna (gel de sílice Baker, malla de 60-200).

25 El espectro de resonancia magnética nuclear (en CHCl₃) fue compatible con el producto (3h).



El producto (3h) de este ejemplo puede convertirse en las 13,14-dihidro-16-p-metoxifenil-omega-tetranorprostaglandinas de las Series A, E ó F.

5 Asimismo, el producto (3h) puede convertirse en las 15-alquilo inferior-16-p-metoxifenil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F.

Las 13,14-dihidro-15-alquilo inferior-16-p-metoxifenil-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F pueden obtenerse a partir del producto (3h).

10

EJEMPLO 9

2-Oxo-3-(beta-naftil)propilfosfonato de dimetilo (2m):

Una solución de 74,5 g (0,6 moles) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich), en 750 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 265 ml de litio n-butílico 2,34 M en una solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc.), a gotas, por un lapso de 40 minutos, a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca es superior a -65°. Después de agitar por 5 minutos más a -78°, se incorporan a gotas 60 g (0,3 mol) de 2-beta-naftil)acetato de metilo, a tal velocidad que la temperatura de la reacción se mantiene inferior a -70° (10 minutos). Después de 3,5 horas a -78°, la mezcla de reacción se neutraliza con 35 ml de ácido acético y se somete a una evaporación giratoria

15

20

25



5 hasta formar un gel blanco. El material gelatinoso se absor-
be en 75 ml de agua, la fase acuosa se extrae con porciones
de 200 ml de cloruro de metileno (3x), los extractos orgá-
nicos combinados se lavan a contracorriente (con 50 cc de
H₂O), se secan en MgSO₄ y se concentran (en un aspirador de
agua) hasta quedar un residuo crudo, y se destilan, con un
punto de ebullición de 195-200^o (< 0,1 mm) para dar el 2-oxo-
-3-(beta-naftil) propilfosfonato de dimetilo (2m).

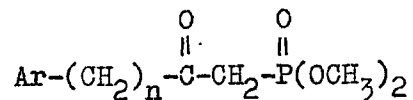
10 El espectro de resonancia magnética nuclear
(en CDCl₃) muestra un doblete centrado a 3,72 delta (J = 11,5
cps, 6H) para $(\text{CH}_2\text{O}_2\text{-P-})$, un doblete centrado a 3,09 delta
(J = 22 cps, 2H), $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-CH}_2\text{-P-}$, un singlete a 4,0 delta (2H)
15 para $-\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$ y un multiplete a 7,18-7,92 delta (7H) para
C₁₀H₇.

Este producto es un material de partida apro-
piado para la síntesis de las 16-(beta-naftil)-omega-tetra-
norprostaglandinas de las series A, E ó F.

20 El 2-oxo-(alfa-naftil)propil fosfonato de di-
metilo se sintetiza como se describe antes, empleando el
2-(alfa-naftil)acetato de metilo en sustitución del 2-(beta-
naftil)-acetato de metilo. Este material es un producto de
partida adecuado para la síntesis de las 16-(alfa-naftil)-
25 omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F.



(Compuestos adicionales)

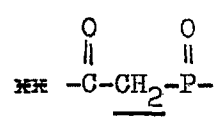


Ar	n	p.e./p.f. ^o C	#(a)	Datos de RMN (Jcps)
o-tolilo	1	155-163 ^o C(0,05mm)	1	3,75(11,5) [‡] , 3,10 (23) ^{‡‡}
beta-naftilo	1	195-200 ^o (1 mm)	122	3,72 (11,5) [‡] , 3,09 (22) ^{‡‡}
alfa-naftilo	1	(b)	122	3,75 (11,5) [‡] , 3,06 (23) ^{‡‡}
2-etilfenilo	1	(b)	1	3,83 (11) [‡] , 3,15 (23) ^{‡‡}
p-bifenilo	1	p.f. 56-58 ^o (b)	122	3,79 (11,5) [‡] , 3,12 (23) ^{‡‡}
beta-naftilo	0	(b)	77	3,80 (11,5) [‡] , 3,79 (23) ^{‡‡}

(a) compuesto que se prepara por el procedimiento del ejemplo citado.

(b) purificado por cromatografía en columna

‡ protones de metoxilo





EJEMPLO 10

2-Oxo-3-(2-tienil)propilfosfonato de dimetilo (2d):

Una solución de 37,2 g (0,3 mol) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich) en 400 ml de tetrahidrofurano seco se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco.

5 A la solución de fofonato agitada se incorporan 194 ml de litio n-butílico 1,6 M en solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc.), a gotas, durante un lapso de 18 minutos, a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca es superior a -65° . Después de agitar por 5 minutos más a -78° , se incorporan a gotas 23,4 g 90,15 mol) de 2-(2-tienil)acetato de metilo, a una velocidad que mantiene la temperatura de reacción inferior a -70° (20 minutos). Después de 3,5 horas a -78° , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 6 ml de ácido acético y se somete a

10 evaporación giratoria hasta convertirse en un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 75 ml de agua, la fase acuosa se extrae con porciones de 100 ml de cloroformo (3x) los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente (con 50 ml de H_2O), se secan en $MgSO_4$ y se concentran

15 (en un aspirador de agua), hasta formar un residuo crudo y se destilan, con punto de ebullición de $150-52^{\circ}$ ($<0,5$ mm) para dar 4,8 g del 2-oxo-3-(2-tienil)propilfosfonato de dimetilo (2d).

20

El espectro de resonancia magnética nuclear

25 (en $CDCl_3$) muestra un doblete centrado a 3,7 delta ($J = 11,0$

11 JUN 1975

5 cps, 6H) para $(\text{CH}_3\text{O}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}$, un singlete a 4,12 delta (2H) para Ar- $\text{CH}_2\text{-CO-}$, un doblete centrado a 3,16 delta ($J = 22$ cps, 2H) $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-CH}_2$ y un multiplete a 6,8 - 7,3 delta (3h) para los protones de tienilo. De la misma manera se prepara el compuesto beta-tienilo correspondiente.

Datos de resonancia magnética nuclear: 3,65 delta ($J = 11$ cps, 3,1 delta ($J = 24$ cps).

EJEMPLO 11 (Ejemplo de referencia)

10 Gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-Fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(2-tienil)-trans-1-buten-1-il)-ciclopent-lalfa-il γ acético (3d):

15 6,4 g (25,7 milimoles) del 2-oxo-3-(2-tienil-propilfosfonato de dimetilo (2d), en 300 ml de éter anhidro, se tratan con 7,7 ml (18 milimoles) de litio n-butílico 2,34 M en n-hexano (Alfa Inorganics, Inc), en una atmósfera de nitrógeno seco, a temperatura ambiente. Después de agitar por 5 minutos se agregan 300 ml de éter anhidro adicionales, seguidos de 6,0 g (17 milimoles) de la gama-lactona del ácido

20 do 2- γ -3alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-formil-ciclopent-lalfa-il γ acético, en una porción, y 50 ml de éter anhidro. A los 35 minutos, la mezcla de reacción se enfría con 5 ml de ácido glacial acético y se lava con 100 ml de salmuera saturada (1x), se seca en MgSO_4 y se evapora para

25 producir 3,28 g de la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-



fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-4-(2-tienil)-
trans-1-buten-1-il)ciclopent-1alfa-117 acético (3d), como
un aceite, después de una cromatografía en columna (gel de
sílice Baker, de malla 60-200).

5 El espectro del producto a los rayos infrarro-
jos (en CHCl_3) muestra bandas de adsorción a 1770 cm^{-1} (fuer-
te), 1705 cm^{-1} (fuerte), 1675 cm^{-1} (mediana) y 1625 cm^{-1}
(mediana), atribuibles a los grupos de carbonilo, y a 970
 cm^{-1} para la doble ligadura trans. El espectro de resonan-
cia magnética nuclear (en CDCl_3) muestra un doblete centra-
do a 6,27 (1H, J - 16 cps) para el protón olefínico, un
10 singlete a 4,01 (2H) para $\text{Ar-CH}_2\text{-C}$ y multipletes a 4,90-
5,50 (2H) y a 2,05-3,20 (6H) para el resto de los protones.
De la misma manera se prepara el compuesto beta-tienilo co-
15 rrespondiente, que tiene bandas de espectro a los rayos infra-
rojos a 1715, 1775, 1630, 1670 y 970 cm^{-1} .

El producto (3d) de este ejemplo puede conver-
tirse en las 13,14-dihidro-16-(2-tienil)-omega-tetranorpros-
taglandinas de las series A, E ó F.

20 El producto (3d) también puede convertirse en
las 15-alquilo inferior-16-(2-tienil)-omega-tetranorprosta-
glandinas de las series A, E ó F.

Las 13,14-Dihidro-15-alquilo inferior-16-(2-
25 tienil)-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó
F, pueden obtenerse del producto (3d).

11 JUN 1975

EJEMPLO 12

2-Oxo-4-(2-tienil)butilfosfonato de dimetilo (2b):

Una solución de 11,6 g (94 milimoles) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich), en 130 ml de tetrahydrofurano seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 43 ml de litio n-butílico 2,26 M en solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc.) a gotas, durante un lapso de 18 minutos, a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca es superior a -65° . Después de agitar por 5 minutos más a -78° , 8,0 g (47 milimoles) de 3-(2-tienil)propionato de metilo se incorporan a gotas a tal velocidad que la temperatura de reacción se mantiene inferior a -70° (20 minutos). Después de 3,5 horas a -78° , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 5 ml de ácido acético y se somete a evaporación giratoria hasta formar un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 75 ml de agua, la fase acuosa se extrae con 100 ml, mejor dicho, con porciones de 100 ml de cloroformo (3x), los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente (con 50 cc de H_2O), se secan en $MgSO_4$, se concentran (en un aspirador de agua) hasta formar un residuo crudo y se destilan, con punto de ebullición de 156° (a 0,2 mm), para dar 9,7 g del 2-oxo-4-(2-tienil)butilfosfonato de dimetilo.

El espectro de resonancia magnética nuclear



11

(en CDCl_3) muestra un doblete centrado a 3,75 delta ($J = 11,5$ cps, 6H) para $(\text{CH}_3\text{O})-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{P}}}$, un triplete centrado a 3,11 delta (4H) para $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, un doblete centrado a 3,14 delta ($J = 23$ cps, 2H), $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{P}}}-$ y un multiplete a 6,77-7,4 delta (3H) para los protones anulares de tienilo.

De la misma manera puede prepararse el 2-oxo-4-(3-tienil) butil fosfonato de dimetilo, a partir del 3-(3-tienil) propionato. Este es también un material de partida adecuado para preparar las 17-(3-tienil)-omega-trisinorprostaglandinas de las series A, E y F. De igual manera, los materiales de partida apropiados para convertirse en las prostaglandinas 18, 19 ó 20 alfa o en las prostaglandinas sustituidas con beta-tienilo, pueden sintetizarse partiendo de los ésteres apropiados.

EJEMPLO 13

Gama-lactona del ácido 2-(3-alfa-p-Fenilbenzoiloxi-5-alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)-ciclopent-1-alfa-il) acético (3b):

2,81 g (7,5 milimoles) del 2-oxo-4-(2-tienil) butilfosfonato de dimetilo (2b), en 100 ml de éter anhidro, se tratan con 3,32 ml (7,5 milimoles) de litio n-butílico 2,26 M en n-hexano (Alfa Inorganics, Inc.) en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente. Después de agitar

por 5 minutos, se incorporan 200 ml más de éter anhidro seguidos de 2,0 g (5,7 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2- α -p-fenilbenzoiloxi-5 α -hidroxi-2beta-formilciclopentan-1 α -il γ acético, en una porción, y 20 ml
5 de éter anhidro. Después de 35 minutos, la mezcla de reacción se enfría con 0,5 ml de ácido glacial acético y se lava con 100 ml de una solución de bicarbonato de sodio saturada (4 x), con 100 ml de agua (2 x), con 100 ml de salmuer
10 ra saturada (1 x), se seca en $MgSO_4$ y se evapora para dar lugar a un aceite que cristaliza en CH_2Cl_2 -hexano para dar 2,4 g de la gama-lactona del ácido 2- α -p-fenilbenzoiloxi-5 α -hidroxi-2beta-(3-oxo-5-(2-tienil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1 α -il γ acético (3b), con punto de fusión de 121-123 $^{\circ}$.

15 El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en KBr) muestra bandas de adsorción a 1776 cm^{-1} (fuerte), a 1710 cm^{-1} (fuerte), a 1676 cm^{-1} (mediana) y a 1636 cm^{-1} .

20 El producto (3b) de este ejemplo puede convertirse en las 13,14-dihidro-17-(2-tienil)-omega-trisnorprostaglandinas de las series A, E ó F. Asimismo, el producto (3b) puede convertirse en las 15-alkilo inferior-17-(2-tienil)-omega-trisnorprostaglandinas de las series A, E ó F. Las
25 15-alkiloinferior-13,14-dihidro-17-(2-tienil)-omega-trisnorprostaglandinas de las series A, E ó F pueden obtenerse a partir del producto (3b).



EJEMPLO 14

2-Oxo-4-(2-furil)butilfosfonato de dimetilo (2j):

Una solución de 25 g (0,21 milimoles) de metilfosfonato de dimetilo (Aldrich), en 300 ml de tetrahydrofurano seco, se enfría a -78° en una atmósfera de nitrógeno seco. A la solución de fosfonato agitada se incorporan 5 80 ml de litio n-butílico 2,67 M en una solución de hexano (Alfa Inorganics, Inc.) a gotas, durante un período de 18 minutos, a tal velocidad que la temperatura de reacción nunca es superior a -65° . Después de agitar 5 minutos más 10 a -78° , 16,0 g (.104 moles) de 3-(2-furil)propionato de metilo se incorporan a gotas a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantiene inferior a -70° (20 minutos). Después de 3,5 horas a -78° , la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, se neutraliza con 6 ml 15 de ácido acético y se somete a una evaporación giratoria para producir un gel blanco. El material gelatinoso se absorbe en 75 ml de agua, la fase acuosa se extrae con porciones 100 ml de cloroformo (3x), los extractos orgánicos combinados se lavan a contracorriente (con 50 cc de H_2O), 20 se secan en $MgSO_4$ y se concentran en un aspirador de agua hasta formar un residuo crudo y se destilan, con un punto de ebullición de $148-50^{\circ}$ (0,5 mm), para dar 8,4 g del 2-oxo-4-(2-furil)butilfosfonato de dimetilo (2j).

El espectro de resonancia magnética nuclear (en 25 $CDCl_3$) muestra un doblete centrado a 3,73 delta ($J = 11,5$



5 cps, 6H) para $(\text{CH}_3)_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-$, un singlete centrado a 2,95 delta (2H) para $(\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, un doblete centrado a 3,12 delta (J = 23 cps, 2H), $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-$, y multipletes a 5,96, 6,23 y 7,23 delta (1H de cada uno) para los protones anulares de furano.

10 De una manera semejante a la anterior puede obtenerse el 2-oxo-4-(3-furil)butilfosfonato de dimetilo empleando el 3-(3-furil)propionato de metilo en sustitución del 3-(2-furil) propionato de metilo del ejemplo anterior. Este compuesto es un material de partida adecuado para la síntesis de las 17-(3-furil)-omega-trisinorprostaglandinas de las series A, E ó F. De igual manera se prepara el 2-oxo-2(beta-furil) etil fosfonato de dimetilo, con punto de ebullición de 140°C (a 0,2 mm), el cual es un material de partida apropiado para elaborar las 15-(beta-furil)-omega-pentanorprostaglandinas de las series A, E ó F.

20 De igual modo puede prepararse el 2-oxo-2alfa-tienil etil fosfonato de dimetilo, el cual es un material de partida conveniente para la síntesis de las 15alfa-tienil-omega-pentanorprostaglandinas de las series A, E ó F.

25 De manera análoga pueden prepararse el 2-oxo-3(alfa-furil)propil fosfonato de dimetilo, el 2-oxo-5-



(alfa-furil)-pentilfosfonato de dimetilo, el 2-oxo-6(alfa-furil)-hexil fosfonato de dimetilo y el 2-oxo-7-(alfa-furil)-heptilfosfonato de dimetilo, partiendo de los materiales apropiados, los cuales resultan adecuados para elaborar las 16, 18, 19 y 20 alfa-furil sustituidas prostaglandinas. Los derivados beta-furilo se elaboran de igual manera que los derivados alfa-furilo, a partir de los materiales apropiados.

10 EJEMPLO 15

Gama-lactona del ácido 2-(3-alfa-p-Fenilbenzoiloxi-5alfa hidroxil-2beta-(3-oxo-5-(2-furil)-trans-1-penten-1-il)-ciclopent-1-alfa-il) acético (3j):

5,2 g (21,1 milimoles) del 2-oxo-4-(2-furil) butilfosfonato de dimetilo (2j) se incorporan a una mezcla de 230 ml de DME anhidro y NaH al 57% (860 mg, 20 milimoles), y se calientan a reflujo hasta que no se desprende hidrógeno (1 hora). Después de enfriar, 5,2 g (21 milimoles) de la gama-lactona del ácido 2-(3-alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxil-2beta-formilciclopent-1-alfa-il) acético se incorporan en una porción, seguidos de 100 ml de DME. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfría con 2 ml de ácido glacial acético, se filtra y se concentra hasta la desecación. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con 100 ml de una



1975

solución saturada de bicarbonato de sodio (4x), con 100 ml de agua (2x) y con 100 ml de salmuera saturada (1x), se seca en $MgSO_4$ y se evapora hasta producir 6,02 g de la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-fenilbenzoiloxi-5
5 alfa-hidroxi-2-beta-(3-oxo-5-(2-furil)-trans-1-penten-1-il)ciclopent-1-alfa-117- acético (3j), en forma de un aceite, después de una cromatografía en columna (gel de sílice Baker, de malla 60-200).

El espectro del producto a los rayos infrarrojos (en $CHCl_3$) muestra bandas de adsorción a 1774 cm^{-1} (fuerte), a 1710 cm^{-1} (fuerte), a 1670 cm^{-1} (mediana) y a 1625 cm^{-1} (mediana), atribuibles a los grupos de carbonilo, y a 973 cm^{-1} para la doble ligadura trans.
10

El producto (3j) de este ejemplo puede convertirse en las 13,14-dihidro-17-(2-furil)-omega-trisinorprostaglandinas de las series A, E ó F.
15

Asimismo, el producto (3j) puede convertirse en las 15-alquilo inferior-17-(2-furil)-omega-trisinorprostaglandinas de las series A, E ó F por los procedimientos que se describen en los ejemplos 80-96.
20

Las 15-alquilo inferior-17-(2-furil)-omega-tetranorprostaglandinas de las series A, E ó F pueden obtenerse a partir del producto (3j). De una manera semejante se prepara la gama-lactona del ácido 2- γ -3alfa-p-fenilbenzoiloxi-5alfa-hidroxi-2beta-(3-oxo-3-beta-furil-trans-
25

11 JUN 1975

5 -1-propen-1-il)-ciclopent-1-alfa-il⁷ acético, con punto de fusión de 140-141°C. RI: 1715, 1775, 1625, 1675, 975 cm⁻¹. Este es un material de partida adecuado para la síntesis de las 15alfa-furil-omega-pentanorprostaglandinas del presente invento.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en EE.UU. el 13 de Julio de 1972, con el nº 271.220, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

15

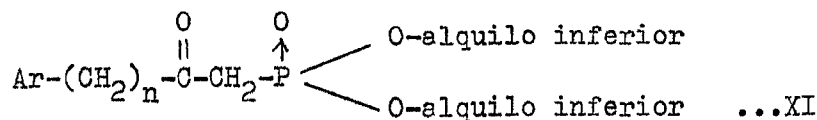
REIVINDICACIONES


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:

20

1ª.- Un procedimiento para preparar dialquilo-fosfonatos que tienen la siguiente estructura:

25



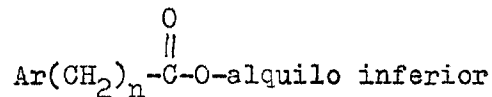
2-6-75




11 JUN. 1975

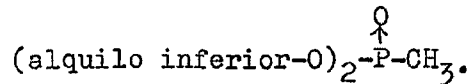
5 en la cual: Ar es alfa- o beta-furilo; alfa- o beta-tie-
nilo; alfa- o beta-naftilo; fenilo; 3,4-dimetoxifenilo;
3,4-metilendioxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo o fenilo
monosustituido en el cual el substituyente es halo, tri-
fluorometilo, fenilo, alquilo inferior o alcoxi inferior
y n es un número entero comprendido entre 0 y 5, con
la condición de que cuando Ar es fenilo, fenilo sustitui-
do o naftilo, n es 0 ó 1; caracterizado por hacer reac-
cionar un éster alquílico inferior, de fórmula:

10



con un dialquilmetilfosfonato de fórmula:

15



2ª.- Procedimiento para preparar dialquil-
fosfonatos.

20

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

2-6-75

-44-





11 JUN 1975

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro ho-
jas y la presente escritas a máquina por una sola de sus
caras.

11 JUN. 1975

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Poderes

