

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		16-6-75

PATENTE DE INVENCION

P.- 60.707

U.S. Ser. Nos.
221.058, 255.728
abd 293.442 Div. I

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
31 NUMERO		
221.058	26-1-72	EE.UU.
255.728	22-5-72	EE.UU.
293.442	29-9-72	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	Nº 410.962

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN METODO PARA PREPARAR 2-(6'-CARBOMETOXIHEXIL)-2-CICLOPENTEN-1-ONA"

71 SOLICITANTE (S)

WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Madison, Wisconsin 53701, Estados Unidos de América

72 INVENTOR (ES)

Charles John Sih

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

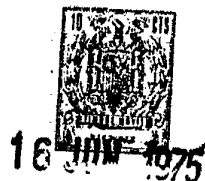


16 JUN 1971

La invención descrita en esta memoria tuvo lugar en el curso de un trabajo subvencionado o encargado por el Departamento de Salud, Educación y Bienestar ("Department of Health, Education and Welfare") de los Estados Unidos.

Esta invención se refiere a prostaglandinas y a compuestos intermedios utilizados en la fabricación de prostaglandinas, así como a métodos para la fabricación de tales compuestos intermedios y prostaglandinas.

Las prostaglandinas son ácidos grasos C_{20} oxigenados cíclicos basados en el esqueleto del ácido prostanoico, y producen respuestas fisiológicas generalizadas, por ejemplo, en los sistemas cardiovascular, nervioso, reproductor, renal y gástrico de los animales, con inclusión del hombre, incluso en concentraciones y cantidades extremadamente bajas. Las prostaglandinas individuales pueden manifestar actividades cualitativamente diferentes a pesar del carácter común del esqueleto de carbono de los diversos compuestos. (Para un estudio detallado de las prostaglandinas, con inclusión de nomenclatura, métodos de preparación, y actividad fisiológica véanse "Annals of the New York Academy of Sciences" (Anales de la Academia de Ciencias de Nueva York) Vol. 180, 30 de abril de 1971 -- una compilación



de documentos presentados en una conferencia celebrada bajo el lema "Prostaglandinas" por la Academia de Ciencias de Nueva York durante los días 17 al 19 de septiembre de 1970).

5 En el momento presente, las disponibilidades de prostaglandinas son limitadas. Las síntesis químicas totales propuestas hasta ahora implican largas y tediosas etapas y producen sólo cantidades minúsculas de los compuestos deseados. Tampoco es factible su obtención a partir de fuentes naturales debido a la estricta limitación en la producción de tales fuentes, la consistencia de su disponibilidad y las dificultades en la extracción de los compuestos deseados y la obtención de los mismos en cantidades importantes.

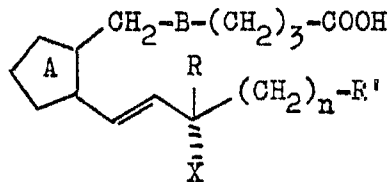
10 El objeto principal de esta invención es superar estos problemas proporcionando un procedimiento para preparar prostaglandinas con buen rendimiento, procedimiento que es relativamente sencillo y directo.

15 Esta invención proporciona también nuevas des-oxoprostaglandinas que exhiben actividad semejante a las prostaglandinas o que pueden comportarse como compuestos intermedios en la preparación de prostaglandinas conocidas. Tales compuestos tienen la fórmula general:

25

21-2-73

-3-



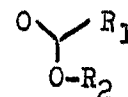
5 en la cual:

R es hidrógeno, metilo o etilo;

10 R' es hidrógeno, una cadena hidrocarbonada saturada que contiene de 1 a aproximadamente 9 átomos de carbono, penteno, 3-penteno, hexeno, ciclohexilo, o bencilo;

X es hidrógeno, hidroxilo, piranoxilo, OR'' donde R'' es una cadena hidrocarbonada que contiene de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono o bencilo;

15 $\text{O} = \text{C} - \text{R}'''$, donde R''' es una cadena hidrocarbonada que contiene de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono o bencilo, ó



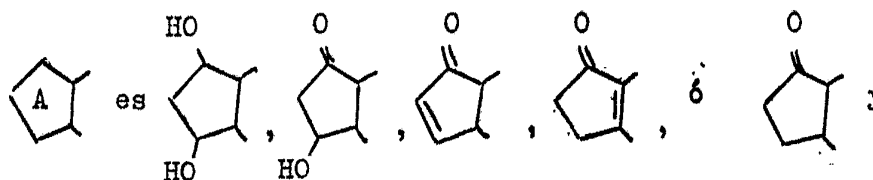
20 donde R₁ y R₂ son cada uno una cadena hidrocarbonada que contiene de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono;

n es un número entero comprendido entre 0 y 5;

25

21-2-73

16 JUN 1975

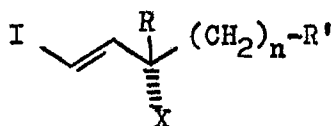


5 B es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-$.

El procedimiento que se describe puede utilizarse para preparar compuestos de prostaglandina de la serie 1 (enlace doble entre los átomos de carbono 13 y 14), la serie 2 (enlaces dobles entre los átomos de carbono 5 y 6 y entre los 13 y 14) y la serie 3 (enlaces dobles entre los átomos de carbono 5 y 6, 13 y 14, y 17 y 18).

Adicionalmente, esta invención describe ciertos compuestos de yodo-alquenilo sustituidos en la posición 3, y métodos para su preparación. Estos últimos compuestos son útiles como compuestos intermedios en la producción de prostaglandinas, exhiben propiedades antibacterianas, y tienen la fórmula:

20



en la que I es yodo y R, R', X y n pueden ser sustituyentes como se ha definido arriba.

25

16 JUN 1975

Preparación de dl-15-desoxo prostaglandina E₁

Ejemplo 1

5 Las designaciones de números romanos que siguen a compuestos específicos indicadas en este Ejemplo son idénticas a las designaciones análogas que aparecen en el diagrama esquemático del procedimiento que se muestra al final de este Ejemplo.

10 Una solución de CH₂Li (1,95 M, 0,65 moles, 333 ml) se añadió, en atmósfera de nitrógeno, a una solución agitada magnéticamente de ciclopentadieno recientemente destilado (60 ml, 0,68 moles) en tetrahydrofurano seco (THF) (550 ml) enfriado mediante un baño de hielo. A esta suspensión de color blanco resultante se añadió 7-bromoheptanoato de etilo (120 g, 15 0,54 moles), gota a gota, durante un período de 1/2 hora. Se dejó que se calentase la mezcla a la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La solución 20 clara resultante se vertió en agua y se extrajo con éter (3:1). El extracto se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera saturada, se secó (MgSO₄) y se evaporó a la temperatura ambiente. Este procedimiento dió 25 puro.



375

El dieno bruto (I, 119 g, 0,54 moles) de la última reacción se disolvió en etanol (6:1). Se enfrió éste a -10°C , y se añadió a esta solución fuertemente enfriada peróxido de hidrógeno al 30% (125 g, 1,1 moles). Se agregó a esta mezcla una solución de hipoclorito potásico (840 ml, 1,15 moles, solución 1,37 N), gota a gota durante un período de 2 horas. Después de agitar a -10°C durante media hora más, se acidificó la mezcla de reacción con HCl 2N y se eliminó el etanol en un evaporador rotativo. El aceite residual se diluyó con agua y se extrajo con éter (3:1). El extracto se lavó con agua, con solución saturada de salmuera, se secó (MgSO_4) y se expulsó el disolvente por arrastre de vapor para dar un aceite amarillo (120 g).

El aceite amarillo (20 g) se sometió a cromatografía en una columna (3,75 x 62,5 cm) de ácido silícico-Celite (85:15). La columna se lavó con dos volúmenes de benceno-acetato de etilo (8:2). La 2-(6'-carboxietoxihexil-4-hidroxi-2-ciclopenten-1-ona (1,5 g) (II) deseada se eluyó de la columna con acetato de etilo al 35% en benceno, mientras que el isómero de posición, 2-(6'-carboetoxihexil)-1-hidroxi-2-ciclopenten-4-ona (5 g) (III) se eluyó de la columna con acetato de etilo al 45% en benceno.

6 JUN 1975

El compuesto II (1 g) se purificó por nueva cromatografía en otra columna (de 19,05 mm x 40 cm) de ácido silícico-Celite (85:15). La columna se eluyó con un sistema escalonado constituido por 400 ml de benceno-acetato de etilo (95:5) en la cámara de mezclado y 400 ml de benceno-acetato de etilo (65:35) en el depósito. Se recogieron fracciones de 7 ml. Las fracciones 53-94 se reunieron y se evaporaron a sequedad para dar 884 mg de II, que exhibió las características siguientes: $\lambda_{\text{máx}}^{\text{alc}}$ 2220 Å (ϵ 10.000); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{Nujol}}$ 2,90, 5,72 y 5,87 μ ; rnm (CDCl₃) δ 1,21 (t, 3, J = 6,7 Hz, CH₃), δ 4,13 (c, 2, J = 6,7 Hz, CH₃CH₂), δ 4,93 (m, 1, H-C-OH), δ 7,23 (m, 1 H vinílico); ion molecular a m/e 254.

Análogamente, el Compuesto III (1 g) se purificó de nuevo por cromatografía en una columna (19,05 mm x 37,5 cm) de ácido silícico-Celite (85:15). La columna se eluyó con un sistema escalonado constituido por 500 ml de benceno-acetato de etilo (95:5) en la cámara de mezclado y 500 ml de benceno-acetato de etilo (60:40) en el depósito; se recogieron fracciones de 7 ml. El compuesto deseado, III, se encontraba en las fracciones 134-149, las cuales se reunieron para dar 798 mg de III, que exhibió las características siguientes: $\lambda_{\text{máx}}$ 2240 Å (ϵ 13.500); rnm (CDCl₃) δ 1,22 (t, 3, J = 6,7 Hz, CH₃),



10 JUN. 1975

δ 4,13 (c, 2, $J = 6,7$ Hz (CH_3CH_2)), δ 4,88 (m, $J = 6$
y 2,5 Hz, H-C-OH), δ 5,98 (m, 1, H vinílico); $\lambda_{\text{Nujol máx}}$
2,92, 5,77 y 5,91 μ ; ion molecular a m/e 254.

5 Preparación del éter tetrahidropiránílico (IV)

Se añadió 1 gota de ácido clorhídrico con-
centrado a una mezcla de 3,2 g (13,3 milimoles) del
hidroxi-éster (II) y 3,28 g (aproximadamente 40 milimo-
les) de dihidropirano. Se agitó la solución con objeto
10 de efectuar el mezclado, y se dejó que se calentase mo-
deradamente, dejándose luego en reposo a la temperatu-
ra ambiente durante 16 horas. Se diluyó rápidamente la
solución con éter. La solución etérea resultante se la-
vó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato
15 sódico y solución saturada de cloruro sódico, y se secó
sobre sulfato magnésico. La evaporación de la solución
etérea produjo un aceite amarillo, con un peso de 4,557 g,
que, según se demostró por análisis rnm, era el produc-
to requerido. Este aceite se sometió a cromatografía en
20 una columna (3,75 x 40 cm) de ácido silícico-Celite
(85:15). La columna se eluyó con un sistema escalonado
constituido por 500 ml de benceno en el matraz de mez-
clado y 500 ml de benceno-acetato de etilo (85:15) en
el matraz de depósito, y se recogieron fracciones de
25 7 ml. Las fracciones 68 a 120 se reunieron y se evapora-

16 JUN 1975

ron a sequedad para dar 2,7 g de 2-(6'-carboetoxihe-
xil)-2-ciclopenteno-4-tetrahidropiranoxi-1-ona (IV)
que exhibió las características siguientes: $\lambda_{\text{máx}}$ 2220 Å
(ϵ 9.500); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{Nujol}}$ 5,73, 5,82 y 9,61 μ ; rnm (CDCl_3)
5 ion molecular a 338,209310 (valor teórico para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5$,
338,212530).

Una solución de complejo de tri-n-butilfos-
fina-yoduro de cobre (I) (1,6127 g) en 21 ml de éter
dietílico seco se trató con 34 ml de solución 0,242 M
10 de 1-litio-1-trans-octeno en éter a -78°C en atmósfera
de nitrógeno. Después de agitar a -78°C durante 30 mi-
nutos, se añadieron gota a gota 1,33 g del derivado de
éter tetrahidropiránílico (IV) en 25 ml de éter dietí-
lico seco a la solución amarilla de vinil-cobre. Se
15 dejó que la solución se calentase a 0°C (baño de hie-
lo) y se agitó a esta temperatura durante 1,5-2 horas.
Se dejó que la mezcla de reacción se calentase a la tem-
peratura ambiente y se añadieron 28 ml de una solución
acuosa de cloruro amónico al 20%, de pH 8,3, para com-
20 plexar el cobre. Se separó la capa etérea de la capa
acuosa azul, la cual se extrajo tres veces con éter.
Los extractos etéreos reunidos se lavaron dos veces con
una solución saturada de cloruro sódico y se secaron
sobre sulfato magnésico. La evaporación del extracto
25 etéreo proporcionó un aceite de color amarillo rojizo.



Este aceite se disolvió en 10 ml de ácido acético-agua (65:35) y tetrahidrofurano en la proporción de 1 a 0,1 ml, y se agitó a 30°C durante una noche de acuerdo con el procedimiento de E.J. Corey, T.K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliber y N. Weinshenker, J.Amer.Chem.Soc., 92: 397 (1970). Se eliminó el disolvente y se sometió el producto aceitoso a cromatografía en una columna (19,05 mm x 35 cm) de ácido silícico-Celite (85:15). La columna se eluyó con un sistema escalonado constituido por 400 ml de benceno en la cámara de mezclado y 400 ml de benceno-acetato de etilo (75:25) en el depósito. Se recogieron fracciones de 7 ml. Las fracciones 33-48 proporcionaron 155 mg de material positivo a la luz ultravioleta, que tenía las características siguientes:

15 δ 1,21 (t, 3, J = 6,7 Hz, CH₃), δ 3,23 (m, 1, H en C-12), δ 4,13 (c, 2, J = 6,7 Hz, CH₂CH₂), δ 5,62 (m, 2, H vinílico en C-13 y C-14), δ 6,17 (m, 1, H en C-10), δ 7,49 (m, 1, H en C-11); m/e en 348; λ ^{alc} _{máx} 2170 Å (ε 10.000), por lo que se identificó como dl-

20 -15-desoxo-PGA₁ éster etílico.

Las fracciones 65-100 se reunieron y se evaporaron a sequedad para dar 717 mg de un material que tenía las características siguientes: δ 1,21 (t, 3, J = 6,7 Hz, CH₃), δ 4,13 (c, 2, J = 6,7 Hz, CH₂CH₂), δ 4,20 (m, 1, H-C-OH), δ 5,28 (d de

25



1975

d, $J_{12,13} = 7$ Hz, $J_{13,14} = 16$ Hz ($-C_{13}H=$), 5,58
(d de t, $J_{13,14} = 16$ Hz, $J_{14,15} = 6$ Hz, $=C_{14}H-$);
ir (Nujol) 962 cm^{-1} (CH=CH trans); ion molecular para
m/e 366,28145 (valor teórico para $C_{22}H_{38}O_4$,
5 366,27699), comprobándose que era dl-15-desoxoprostaglandina- E_1 éster etílico (VI).

El éster (VI) se puede convertir fácilmente en dl-15-desoxo-PGE $_1$ (VII) por métodos que son bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, exponiéndolo a la acción de un microorganismo productor de esterasa. Un ejemplo de la conversión inducida por microorganismos se dá a continuación.

Ejemplo 2

15 A 15 g de levadura seca Red Star, disueltos en 500 ml de tampón de fosfato 0,1 M, de pH 7,0, se añadieron 500 mg de dl-15-desoxo-prostaglandina- E_1 éster etílico (VI) en un matraz Erlenmeyer de dos litros. La mezcla de reacción se incubó en un aparato
20 rotativo de sacudidas a 25°C, durante 13 horas. Se acidificó después la mezcla de reacción a pH 2,5 con HCl 5N y se extrajo con tres volúmenes de acetato de etilo, tres veces. Las capas de acetato de etilo reunidas, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a se-
25 quedad. El residuo se sometió a cromatografía en una

16 JUN 1975

columna (14,3 mm x 25 cm) de ácido silícico-Celite (85:15). La columna se eluyó con un sistema escalonado constituido por 400 ml de benceno-acetato de etilo (95:5) en el matraz de mezclado y 400 ml de benceno-acetato de etilo (1:1) en el matraz de depósito; se recogieron fracciones de 7 ml. Las fracciones 22 a 40 contenían 202 mg de material de partida recuperado, VI, mientras que las fracciones 41 a 85 se reunieron para dar 137 mg de dl-15-desoxoprostaglandina-E₁ (VII) [rmn (CDCl₃, 100 MHz) δ 4,08 (c, 1, H-C-OH), δ 5,29 (d, de d, J_{12,13} = 6 Hz, J_{13,14} = 15 Hz, -C₁₃H-), δ 5,69 (d de t, J_{13,14} = 15 Hz, J_{14,15} = 6 Hz, -C₁₄H-); ion molecular para m/e 338,23891 (valor teórico para C₂₀H₃₄O₄, 338,24569)].

Como alternativa al procedimiento del Ejemplo 1, la mezcla de hidroxiciclopentenonas obtenidas como resultado de la oxigenación del ciclopentadieno alcoholado puede tratarse como sigue en lugar de separar cromatográficamente dicha mezcla.

Ejemplo 3

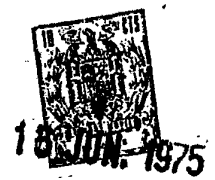
Se disolvieron 7 g de la mezcla aceitosa de hidroxiciclopentenonas en 700 ml de acetona, y se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadieron a esta solución 20 ml de reactivo de Jones (óxido crómico y



16 JUN. 1975

ácido sulfúrico en agua) gota a gota (1 ml por minu-
to), con agitación. Al cabo de 30 minutos, se añadie-
ron 15 ml de metanol absoluto para destruir el exceso
de reactivo de Jones. La mezcla se diluyó con 500 ml
5 de agua y se evaporó a 700 ml. La capa acuosa se ex-
trajo con 250 ml de éter etílico tres veces. Las capas
etéreas reunidas se lavaron con K_2CO_3 , se secaron sobre
 Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad para dar 4 g de un
residuo aceitoso. El residuo se sometió a cromatografía
10 en una columna (3,75 x 40 cm) que contenía ácido silí-
cico-Celite (85:15). La columna se eluyó con un siste-
ma escalonado constituido por 500 ml de benceno-aceta-
to de etilo (90:10) en la cámara de mezclado y 500 ml
de benceno-acetato de etilo (7:3) en el matraz de depó-
15 sito; se recogieron fracciones de 7 ml. Las fracciones
128-141 contenían un material que tenía las caracterís-
ticas siguientes: p.f. 43-45°C; rnm (CDCl₃) δ 1,21 (t, 3,
J = 6,7 Hz, CH₃), δ 2,83 (s, 2, 10-CH₂), δ 4,13 (c, 2,
J = 6,7 Hz, CH₃CH₂) δ 7,0 (t, 1, J = 1 y 1,5 Hz, H viní-
20 lico); UV (metanol) $\lambda_{m\acute{a}x}$ 2320 Å (ϵ 12.800); m/e a
252, que se identificó como 2-(6'-carboetoxihexil)-2-
ciclopenteno-1,4-diona VIII.

Esta dicetona se redujo luego como sigue:
Una solución de 220 mg (1 milimol) de isopropóxido de
25 aluminio recientemente destilado (p.eb. 130-140/7 mm)



5 en 10 ml de alcohol isopropílico anhidro (recientemente destilado sobre CaH_2) se calentó a reflujo y se añadieron 100 mg (0,4 milimoles) de la dicetona VIII en alcohol isopropílico seco (1,5 ml), con ayuda de una jeringuilla, durante un período de 15 minutos. Se destiló lentamente el alcohol isopropílico en un aparato de destilación de recorrido corto a lo largo de un período de dos horas, manteniendo constante el volumen en el matraz de reacción por adición de alcohol isopropílico de nueva aportación. El alcohol remanente se separó en un evaporador rotativo. Se añadieron éter (20 ml) y agua (5 ml) y se acidificó la mezcla con HCl 2N. Se extrajo la capa acuosa dos veces con éter. Las capas etéreas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron para proporcionar una goma de color amarillo (110 mg).

10 La goma se disolvió en una mezcla benceno-acetato de etilo (proporción volumétrica, 8:2) y se sometió a cromatografía en una columna (3,75 x 62,5 cm) de ácido silícico-Celite (85:15). Se lavó la columna con dos volúmenes de benceno-acetato de etilo (8:2) y se eluyó de la columna la 2-(6'-carboetoxihexil)-4-hidroxi-2-ciclopenten-1-ona (II) deseada en forma del éster isopropílico con acetato de etilo al 35% en benceno.

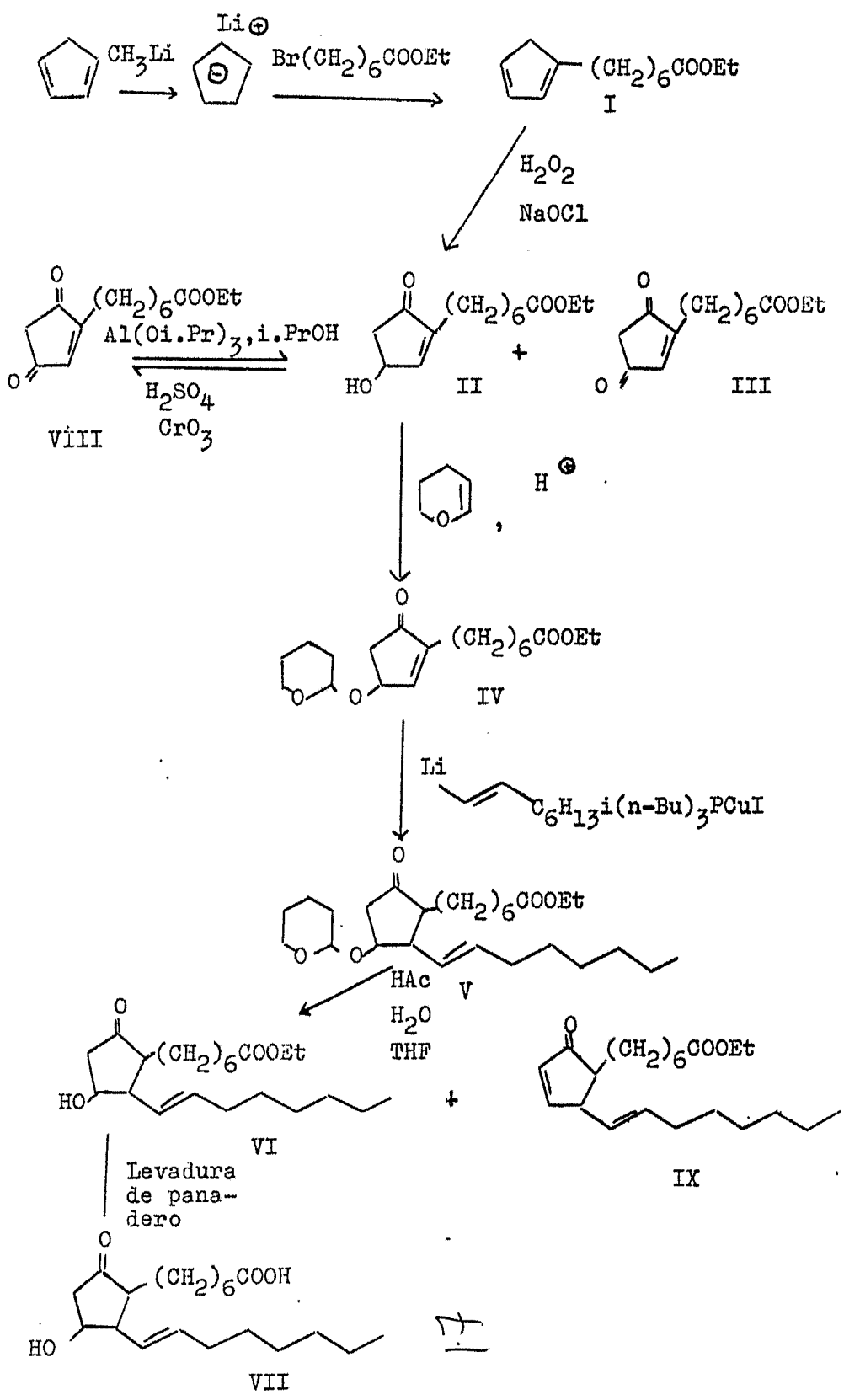
16 JUN 1975

A continuación de la elución y recuperación del éster isopropílico del compuesto II, se siguió el procedimiento del Ejemplo I en etapas subsiguientes que comenzaron con la preparación del éster tetrahidropropanílico (IV) y terminaron con la recuperación de dl-desoxoprostaglandina-E₁.

Seguidamente se da un diagrama esquemático sencillo que incluye los procedimientos que se han descrito en los Ejemplos que preceden.

10

16 JUN 1975



16 JUN 1976



En los Ejemplos anteriores, el reactivo de 1-litio-1-trans-octeno se preparó como sigue: En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador mecánico (de paleta de varilla de alambre) y embudo de gotas compensador de la presión, se introdujeron 4-6 equivalentes molares de polvo fino de litio y éter dietílico seco (2 ml/ 1 milimol de yoduro de vinilo) recientemente destilado sobre hidruro de aluminio y litio. Se mantuvo en todo momento una atmósfera protectora de argón. A esta mezcla rápidamente agitada, que se enfrió en un baño de hielo, se añadió 1 equivalente molar de 3-hidroxi 1-yodo-1-trans-octeno (yoduro de vinilo) en éter dietílico seco (2 ml/1 milimol de yoduro de vinilo). Después que se hubieron añadido unas cuantas gotas del yoduro de vinilo en éter, se llevó a cabo un ensayo de Gilman. Si el ensayo daba resultado positivo, se continuaba la adición del yoduro de vinilo. Si el ensayo daba resultado negativo, se interrumpió la adición del yoduro de vinilo y se continuó la agitación rápida de la solución de litio. El ensayo de Gilman se efectuó con diversos intervalos. Cuando se obtuvo un resultado positivo del ensayo se recomendó la adición del yoduro de vinilo. La solución de yoduro de vinilo se añadió durante 2 horas. La solución se agitó con enfriamiento en baño de hielo durante 4 horas más. La solución del vi-



16 JUN 1975

nil-litio se transfirió a un frasco de almacenamiento bajo argón a través de un filtro de lana de vidrio (para separar por filtración cualquier posible cantidad de litio que no hubiera reaccionado). Antes de su empleo, se valoró el vinil-litio con una solución de HCl para determinar la concentración de la solución de vinil-litio.

El reactivo de yoduro de vinilo utilizado en el procedimiento arriba descrito para la preparación del vinil-litio, se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito por G. Zweifel y otros, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2753 (1967) y como se describe a continuación.

Se añadieron 2 equivalentes molares de hidruro de di-isobutilaluminio a 1 equivalente molar de 1-octin-3-ol en heptano seco (40 ml/100 milimoles de 1-octin-3-ol), manteniéndose mientras tanto la temperatura por debajo de 40°C. Cuando hubo cesado la reacción exotérmica, se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 50°C durante 2,5 horas. Se separó entonces el heptano a presión reducida (0,2 mm de Hg) y se diluyó el residuo obtenido con tetrahidrofurano seco (40 ml/100 milimoles de hidruro de diisobutilaluminio). Se añadió lentamente a esta solución enfriada a -50°C una solución de 2 equivalentes molares de yodo en tetrahidrofurano seco (40 ml/100 milimoles de yodo), manteniéndose mientras tanto la

16 JUN 1975

temperatura aproximadamente a -50°C . El color del yodo desapareció al comienzo, y se desprendió un gas, probablemente hidrógeno. Después que se hubo añadido aproximadamente 1 equivalente molar de yodo, cesó el desprendimiento de gas y desapareció más lentamente el color del yodo, tomando la solución un color rojo. Cuando se hubo añadido todo el yodo, se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente, después de lo cual se descompuso el diisobutilalano a $20-30^{\circ}\text{C}$ por adición gota a gota de ácido sulfúrico al 20%. Cuando hubo disminuido el desprendimiento de isobutano, se vertió la mezcla de reacción sobre hielo-ácido sulfúrico al 20%. Se extrajo la mezcla de reacción cuatro veces con pentano y los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con soluciones de tiosulfato sódico, bicarbonato sódico saturado y cloruro sódico saturado, y se secaron sobre sulfato magnésico. La evaporación del extracto seco dió un aceite amarillo. El espectro rnm (CDCl_3) del producto, después que se hubo separado por destilación todo el material volátil, demostró que estaba presente cierta proporción del yoduro saturado, 3-hidroxil-1-yodo-octano.

El producto se trató adicionalmente para separar cualquier cantidad de 3-hidroxil-1-yodo-octano y posiblemente de diyodo-3-hidroxi-octano que estuviese pre-



sente. Para realizar esto, se mezcló el producto de la reacción con un exceso (de 3 a 5 veces) de trietilamina, y se calentó la mezcla a aproximadamente 94° durante 20 horas. Se separó por evaporación el exceso de trietilamina, y se añadió agua al residuo. Se agitó la mezcla durante algún tiempo. La mayor parte del residuo aceitoso negro se disolvió en el agua, y la mezcla total se extrajo cinco veces con pentano. El extracto de pentano reunido se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, con solución saturada de bicarbonato sódico, con solución de tiosulfato sódico, con solución saturada de bicarbonato sódico y con solución saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato magnésico. El producto obtenido después de la evaporación del pentano se sometió a cromatografía a través de gel de sílice, y la elución con benceno produjo 3-hidroxi-1-yodo-1-trans-octeno, con un peso de 12,5 g (24,6%).

Como alternativa al procedimiento del Ejemplo 1 anterior, la hidroaluminación puede llevarse a cabo complejando la función hidroxilo en 1-octin-3-ol con triisobutilaluminio para dar un alcóxido de aluminio e isobutano gaseoso, añadiéndose después un equivalente molar de hidruro de diisobutilaluminio para formar el vinilalano. Este procedimiento, que se expone de un modo más específico en el Ejemplo 4 a continuación, presenta

16 JUN 1975

ciertas ventajas sobre el procedimiento del Ejemplo 1, anterior, consistentes en que la cantidad de 1-yodo-3-hidroxi octano y diyodo-3-hidroxi octano indeseados que se forma es reducida y en que el producto deseado, 3-hidroxi-1-yodo-1-trans-octeno, puede obtenerse con rendimientos más elevados por destilación a vacío.

Ejemplo 4

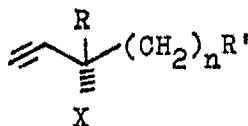
A 1,26 g (0,01 moles) de 1-octin-3-ol en 8 ml de heptano seco se añadieron gota a gota 6,18 ml (0,03 moles) de triisobutilaluminio a 10-15°C; se añadieron después 1,82 ml (0,01 moles) de hidruro de diisobutilaluminio, y se calentó la mezcla de reacción a 50-55°C durante 2 horas. Se enfrió luego la solución y se separó el heptano a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con 12 ml de tetrahidrofurano seco. Después de enfriar la solución a -50°C, se añadieron gota a gota 10,26 g (0,04 moles) de yodo en 16 ml de tetrahidrofurano seco. La solución, de color oscuro, se calentó a la temperatura ambiente, y el alano se descompuso a 20-30°C con H₂SO₄ al 20%. Una vez que hubo disminuido el desprendimiento de isobutano, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo cuatro veces con pentano. El extracto de pentano se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃, solución de tiosulfato sódico, solución

16 JUN 1975

saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl . Después de secar el pentano sobre MgSO_4 , se evaporó para dar un aceite de color oscuro. Para separar el yodo-3-hidroxi-octano, se calentó la mezcla durante 16 horas a
5 90°C con 0,005 moles de trietilamina. Se separó por evaporación el exceso de trietilamina, y se añadió agua al residuo. La mayor parte del residuo aceitoso de color oscuro se disolvió en la capa acuosa, y la mezcla total se extrajo con pentano. El extracto en pentano se lavó
10 con solución diluida de ácido clorhídrico, solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato magnésico. Después de la evaporación del pentano, se destiló a vacío el residuo para dar 3-hidroxi-1-yodo-1-trans-octeno puro (base, 40-50% molar). Se recuperó algo de 1-octin-3-ol.
15

Los métodos de hidroaluminación de los Ejemplos que anteceden son fácilmente aplicables a compuestos que tengan la fórmula

20



25

21-2-73

-23-

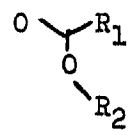
10 JUN 1975

en la cual R es hidrógeno, metilo, o etilo;

R' es hidrógeno, una cadena hidrocarbonada saturada que contiene de 1 a aproximadamente 9 átomos de carbono, penteno, hexeno, ciclohexilo, o bencilo;

5 X es hidrógeno, hidroxilo, piranoxi, OR'' donde R'' es una cadena hidrocarbonada que contiene de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono, o bencilo,

10 $O = \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - R'''$, donde R''' es una cadena de hidrocarburo que contiene de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono o bencilo, ó



donde R₁ y R₂ son cada uno una cadena hidrocarbonada que contiene de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono, y

15 n es un número entero comprendido entre 0 y 5,

y para producir los compuestos de yodo siguientes:

- 3-hidroxi-1-yodo-1-trans-octeno,
- 3-hidroxi-1-yodo-1-trans-penteno,
- 3-hidroxi-1-yodo-1-trans-hexeno,
- 20 3-hidroxi-1-yodo-1-trans-4-metil-hepteno,
- 3-hidroxi-1-yodo-trans-4-etil-hexeno,
- 3-hidroxi-3-metil-1-yodo-1-trans-octeno,
- 3-hidroxi-3-etil-1-yodo-1-trans-octeno,
- 3-piranoxi-1-yodo-1-trans-octeno,
- 25 3-(α -etoxi)-etoxi-1-yodo-1-trans-octeno,

16 JUN



3-benciloxi-1-yodo-1-trans-octeno,
3-acetiloxi-1-yodo-1-trans-octeno,
3-hidroxi-1-yodo-1-trans-hepteno,
3-hidroxi-1-yodo-1-trans-1,6-octadieno,
5 3-hidroxi-1-yodo-1-trans-1,6-nonadieno,
3-hidroxi-1-yodo-4-ciclohexil-1-trans-buteno,
3-hidroxi-1-yodo-5-ciclohexil-1-trans-penteno,
3-hidroxi-1-yodo-6-ciclohexil-1-trans-hexeno,
3-hidroxi-1-yodo-7-ciclohexil-1-trans-hepteno,
10 3-hidroxi-1-yodo-8-ciclohexil-1-trans-octeno,
3-hidroxi-1-yodo-4-bencil-1-trans-buteno,
3-hidroxi-1-yodo-5-bencil-1-trans-penteno,
3-hidroxi-1-yodo-6-bencil-1-trans-hexeno,
3-hidroxi-1-yodo-7-bencil-1-trans-hepteno,
15 3-hidroxi-1-yodo-8-bencil-1-trans-octeno,
1-yodo-4-ciclohexil-1-trans-buteno,
1-yodo-5-ciclohexil-1-trans-penteno,
1-yodo-6-ciclohexil-1-trans-hexeno,
1-yodo-7-ciclohexil-1-trans-hepteno,
20 1-yodo-8-ciclohexil-1-trans-octeno,
1-yodo-4-bencil-1-trans-buteno,
1-yodo-5-bencil-1-trans-penteno,
1-yodo-6-bencil-1-trans-hexeno,
1-yodo-7-bencil-1-trans-hepteno,
25 1-yodo-8-bencil-1-trans-octeno.



16 JUN 1975

De los compuestos que responden a la fórmula anterior, el 1-octin-3-ol es un reactivo preferido. Otros de los compuestos que responden a la fórmula citada, y que encuentran una fácil aplicación, incluyen aquéllos en los cuales X es una configuración de éter que es susceptible de hidrólisis por los ácidos moderadamente fuertes, con inclusión de los éteres cíclicos, o en los cuales X es una configuración de éster (por ejemplo, compuestos de 3-aciloxi-1-octino, tales como 3-acetoxi-1-octino).

El agente complejante de aluminio se seleccionará en cada caso de tal manera que produzca el máximo rendimiento posible del producto deseado. Por ejemplo, se ha encontrado que cuando 3-tetra-piranoxi-1-octino, 3-(α -etoxi)-etoxi-octino ó 3-acetoxi-1-octino son los compuestos de elección para la hidroaluminación, el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 proporciona un mejor rendimiento del compuesto deseado, 3-hidroxi-1-yodo-1-trans-octeno, que el procedimiento del Ejemplo 2. Sin embargo, tal como se señala más específicamente a continuación, cuando se utiliza diisobutilaluminio como agente de hidroaluminación, es esencial emplear dicho agente en la proporción de dos equivalentes molares a un equivalente molar del compuesto particular que se está complejando. Por otra parte, cuan-



do se utiliza triisobutilaluminio, como en el procedimiento del Ejemplo 2, tal agente puede emplearse en una proporción de equivalentes molares con relación al compuesto que se está complejando, de 1:1
5 ó mayor.

Debe entenderse también que la cadena hidrocarbonada saturada representada por R' en las fórmulas generales que anteceden no tiene que ser una configuración de cadena recta, sino que puede ser ramificada. Por ejemplo, 4-, 5-, ó 6-metil heptino u
10 otras configuraciones de cadena ramificada pueden utilizarse fácilmente en sustitución de la cadena hidrocarbonada del reactivo 1-octin-3-ol.

El procedimiento de hidroaluminación, que se
15 ha descrito en el Ejemplo 4 anterior, y en el cual se emplea diisobutilaluminio como agente de hidroaluminación, es semejante al procedimiento general descrito por G. Zweifel y otros, a que se ha hecho referencia arriba. Existen, no obstante, algunas diferencias
20 importantes y críticas. Con los compuestos sustituidos en la posición 3 que tienen que utilizarse como materias de partida para producir los nuevos compuestos de esta invención, el procedimiento de Zweifel y otros es inoperante. Sólo cuando se emplean dos
25 equivalentes molares del agente de hidroaluminación,



1575

hidruro de diisobutilaluminio, es cuando el procedimiento de hidroaluminación tiene lugar para producir los compuestos deseados. Además, el tratamiento con trietilamina u otras trialcoholaminas básicas, tales como, por ejemplo, trimetilamina, es esencial para la eliminación de sub-productos indeseables a partir de la mezcla de reacción y para la producción del compuesto deseado en forma esencialmente pura.

10 Los procedimientos de esta invención permiten la fácil recuperación de los productos de la misma en la configuración isómera trans, que es el isómero preferible para la preparación de prostaglandinas fisiológicamente activas o de compuestos que posean actividad semejante a la de las prostaglandinas.

15 Los compuestos yodados de esta invención se convierten fácilmente en los correspondientes compuestos de litio de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo que sigue, que está orientado, por vía de ilustración, a la preparación de 1-litio-20 1-trans-octeno.

Ejemplo 5

En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador mecánico (de paleta de



1975

varilla de alambre) y embudo de gotas compensador de la presión, se introdujeron 4-6 equivalentes molares de polvo fino de litio y éter dietílico seco (2 ml/1 milimol de yoduro de vinilo) recientemente destilado sobre hidruro de aluminio y litio. Se mantuvo en todo momento una atmósfera protectora de argón. A esta mezcla rápidamente agitada, que se enfrió en un baño de hielo, se añadió 1 equivalente molar de 3-hidroxi-1-yodo-1-trans-octeno (yoduro de vinilo) en éter dietílico seco (2 ml/1 milimol de yoduro de vinilo). Después de la adición de unas cuantas gotas del yoduro de vinilo en éter, se efectuó un ensayo de Gilman. Si el ensayo fué positivo, se continuó la adición del yoduro de vinilo. Si el ensayo fué negativo, se interrumpió la adición del yoduro de vinilo y se continuó la agitación rápida de la solución de litio. El ensayo de Gilman se llevó a cabo a diversos intervalos. Cuando se obtuvo un resultado positivo en el ensayo, se recomendó la adición del yoduro de vinilo. La solución de yoduro de vinilo se añadió durante 2 horas. Se agitó la solución con enfriamiento en un baño de hielo, durante 4 horas más. La solución del vinil-litio se transfirió a un frasco de almacenamiento bajo argón a través de un filtro de lana de vidrio

16 JUN 1975

para separar por filtración cualquier posible cantidad de litio que no hubiese reaccionado.

5 El 1-litio-1-trans-octeno se utilizó en la preparación de prostaglandinas de acuerdo con los procedimientos que se indican en el Ejemplo que sigue.

Ejemplo 6

10 Una solución de complejo de tri-n-butilfosfina-yoduro de cobre(I) (1,6127 g) en 21 ml de éter dietílico seco se trató con 34 ml de solución 0,242 M de 1-litio-1-trans-octeno en éter a -78°C bajo una atmósfera protectora de nitrógeno. Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, 1,33 g de 2-

15 (6'-carboetoxinexil)-2-ciclopenteno-4-tetrahidropiranoxi-1-oná (método de preparación que se muestra en "Total Synthesis of ⁺(-)-15-Deoxyprostaglandin E₁", Charles J. Sih y otros, Chem. Comm. Núm. 4, pág. 240 (1972)) en 25 ml de éter dietílico seco

20 se añadieron gota a gota a la solución amarilla de vinil-cobre. Se dejó que se calentase la solución a 0°C (baño de hielo) y se agitó a esta temperatura durante 1,5 a 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura

25 ambiente y se añadieron 28 ml de una solución acuo-



sa al 20% de cloruro amónico, de pH 8,3, para com-
plejar el cobre. Se separó la capa etérea de la ca-
pa acuosa azul, la cual se extrajo tres veces con
éter. Los extractos etéreos reunidos se lavaron dos
5 veces con una solución saturada de cloruro sódico
y se secaron sobre sulfato magnésico. La evaporación
del extracto etéreo proporcionó un aceite de color
amarillo rojizo. Se disolvió este aceite en 10 ml
de ácido acético-agua (65:35) y tetrahidrofurano en
10 la proporción de 1 a 0,1 ml, y se agitó a 30°C du-
rante la noche de acuerdo con el procedimiento de
E.J. Corey, T.K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliber y
N. Weinshenker, J. Amer. Chem. Soc., 92, 397 (1970).
Se eliminó el disolvente, y el producto de aceite se
15 sometió a cromatografía en una columna (19,05 mm x
10 cm) de ácido silícico-Celite (85:15). La columna
se eluyó con un sistema escalonado constituido por
400 ml de benceno en la cámara de mezcla y 400 ml
de benceno-acetato de etilo (75:25) en el depósi-
20 to. Se recogieron fracciones de 7 ml. Las fraccio-
nes 33-48 proporcionaron 155 mg de materia positi-
va a la luz ultravioleta, que tenía las caracterís-
ticas siguientes: rnm (CDCl₃) δ 1,21 (t, 3, J = 3,5 Hz,
CH₃, δ 3,23 (m, 1, H en C-12), δ 4,13 (e, 2, J = 6,7
25 Hz, CH₃CH₂), δ 5,62 (m, 2, H vinílico en C-13 y C-14),



16 JUN 1975

δ 6,17 (m, 1, H en C-10), δ 7,49 (m, 1, H en C-11);
m/e a 348; λ $\frac{\text{alo}}{\text{máx}}$ 2170 Å (10.000), y que, en consecuencia,
se identificó como dl-15-desoxo-PGA₁ éster etílico.

5 Las fracciones 65-100 se reunieron y se eva-
poraron a sequedad para producir 717 mg de una materia
que tenía las características siguientes: rnm (CCl_4 ,
100 mHz) δ 1,21 (t, 3, J = 6,7 Hz, CH_3), δ 4,13 (c, 2,
J = 6,7 Hz, CH_3CH_2), δ 4,20 (m, 1, H-C-OH), δ 5,28
10 (d de d, J_{12,13} = 7 Hz, J_{13,14} = 16 Hz - C₁₃ ≈), δ
5,58 (d de t, J_{13,14} = 16 Hz, J_{14,15} = 6 Hz, H de C₁₄ ≈);
ir (Nujol) 962 cm^{-1} (CH=CH trans); ion molecular a m/e
366,28145 (valor teórico para C₂₂H₃₈O₄, 366,27599), y
que se identificó como dl-15-desoxo-prostaglandina-E₁
éster etílico.

15 Este éster puede convertirse con facilidad
en dl-15-desoxo-PGE₁ por métodos que son bien conocidos
en la técnica, tales como, por ejemplo, exponiéndolo
a la acción de un microorganismo productor de esterasa.
(Sih y otros, Chem. Comm., arriba citado).

20 Se realizaron ensayos farmacológicos con
dl-15-desoxoprostaglandina-E₁ utilizando los métodos
de la cinta traqueal (músculo liso) del cobaya descritos
por: J.W. Constantine, Journal Pharmacy & Pharma-
cology, 17:3184 (1955); y R. Patterson, Journ. Allergy,
25 29:165 (1958). La dl-15-desoxoprostaglandina-E₁ exhi-



16 JUN - 1975

bió una concentración de dosis eficaz al 50% (dosis efectiva que dió un 50% de la respuesta máxima) en determinaciones independientes de $1,4 \times 10^{-6}$ M y $1,06 \times 10^{-6}$ M, indicativa de su aplicabilidad farmacológica en lugar de las prostaglandinas naturales en los casos en que se buscan efectos de control o de respuesta de la musculatura lisa.

Será evidente para los expertos en la técnica que la dl-15-desoxoprostaglandina- E_1 puede tener grupo funcional en la posición C-15 para dar prostaglandina- E_1 utilizando métodos clásicos de oxidación alílica tales como oxidación con dióxido de selenio, n-bromo-succinimida y acetato de plata, ó n-bromo-succinimida y tetraacetato de plomo (véase Fieser y Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., 1967).

Asimismo, las series dl-desoxo- PGA_1 y PGB_1 pueden obtenerse por medios bien conocidos, esto es, tratando la dl-15-desoxo- PGE_1 con un ácido o una base para convertirla en la serie PGA_1 y tratando después la serie PGA_1 con una base para convertirla en la serie PGB_1 .

Además de ello, la función cetónica de la posición 9 en la dl-15-desoxoprostaglandina E_1 puede ser reducida fácilmente por hidruros metálicos, tales

10 JUN 1975

5 como borohidruro de sodio, para producir una función
alcohólica en la posición 9, dando lugar a la serie
de prostaglandina-PGF₁. Alternativamente, la serie
PGF₁ puede obtenerse por incubación de la dl-15-deso-
xoprostaglandina-E₁ con levadura de panadero como se
ha descrito en el Ejemplo 2 pero dejando que la con-
versión inducida por el microorganismo tenga lugar
durante un período de tiempo más prolongado, sin termi-
nación.

10 En el procedimiento arriba descrito, se ha-
ce reaccionar el vinil-litio con una forma soluble de
cobre para producir vinil-cobre para su reacción con
el derivado de tetrahidropiraniolo. Pueden utilizarse
para la producción del vinil-cobre formas de cobre so-
15 luble distintas del complejo de tri-n-butilfosfina-yo-
dure de cobre. Por ejemplo, es también adecuado para
tal reacción (n-Bu₂S)₂ Cu I.

Preparación de Prostaglandina E₁ éster etílico

20 En el Ejemplo que sigue, el reactivo 3-(α -
-etoxi)-etoxi-1-yodo-trans-1-octeno se preparó como
sigue:

25 Se añadió una gota de ácido clorhídrico
concentrado a una mezcla de 1,53 g (6 milimoles) de
3-hidroxi-1-yodo-trans-1-octeno y 0,864 g (12 milimo-
les) de éter etil-vinílico. Se mezcló la solución y se



dejó que se calentase a la temperatura ambiente, dejándola luego en reposo a dicha temperatura durante 4 horas. Se diluyó rápidamente la solución con éter dietílico. Se lavó la solución resultante con una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato magnésico. La evaporación de la solución etérea produjo un aceite amarillo que se identificó como 3-(α -etoxi)-etoxi-1-yodo-trans-1-octeno.

10

Ejemplo 7

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, provisto de tres bocas, y equipado con un agitador mecánico (paleta de varilla de alambre) y con un embudo de goteo compensador de la presión se introdujeron 160 mg (23 milimoles) de polvo fino de litio y 10 ml de éter dietílico seco (recientemente destilado sobre hidruro de aluminio y litio). Se mantuvo en todo momento una atmósfera protectora de argón. A esta mezcla rápidamente agitada que se enfrió en un baño de hielo, se añadió lentamente una solución de 652 mg (2 milimoles) de 3-(α -etoxi)-etoxi-1-yodo-trans-1-octeno en 8 ml de éter dietílico seco durante un período de 2 horas. (Después que se hubieron añadido aproximadamente 0,5 ml de esta solución, se obtuvo un ensayo positivo de la

15
20
25

10 JUN 1975

cetona de Michler). La mezcla de reacción se agitó rápidamente durante 3 horas más.

5 La solución de vinil-litio resultante, enfriada a una temperatura comprendida entre -10°C y -15°C (baño de hielo y sal) se transfirió por sifonación a través de un filtro de lana de vidrio a una solución de 196 mg (0,5 milimoles) de complejo de yoduro de cobre-tri-n-butilfosfina en 5 ml de éter dietílico seco enfriado a -78°C . La solución resultante se agitó durante 10 te 1 a 4 horas.

Se añadieron a esta solución 170 mg (0,5 milimoles) de 2-(6'-carboetoxihexil)-2-ciclopenteno-4-tetrahidropiranoxi-1-ona IV, cuya preparación se llevó a cabo como se indica en el Ejemplo 1. Se dejó que esta 15 solución se calentase a -15°C (baño de hielo y sal) y se agitó mientras que la solución se calentó desde -15°C a 0°C durante una hora. Se agitó la solución a 0°C (baño de hielo) durante 2 horas más, y seguidamente se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. 20 Se añadieron 15 ml de una solución acuosa de cloruro amónico al 20% y amoníaco, de pH 8,1, y se agitó la solución resultante. Se separó la solución etérea superior de la solución acuosa de color azul, la cual se extrajo cuatro veces más con éter. Los extractos etéreos reunidos 25 se lavaron con una solución saturada de cloruro só-



dico, y se secaron sobre sulfato magnésico. La evaporación del éter dió una solución de color rojo oscuro.

5 Para separar los grupos protectores de tetrahidropiraniilo y etoxi-etoxi del producto, una mezcla del producto bruto arriba indicado y 13 ml de tetrahidrofurano se agitó a 37°C durante 6 horas. Se separó el disolvente a presión reducida y se sometió el producto a cromatografía en una columna (19,05 mm x
10 30 cm) de ácido silícico-Celite (85:15). La columna se eluyó con 500 ml de benceno-acetato de etilo (9:1) en el matraz de mezclado y 500 ml de benceno-acetato de etilo (1:1) en el depósito; se recogieron fracciones de 6 ml. Las fracciones 97-110 se concentraron a
15 sequedad para dar 14 mg de un material que tenía las características siguientes: $\text{rnm (CDCl}_3\text{)}$ δ 0,87 (t, 3, CH_3 en C-20), δ 1,21 (t, 3, $J = 6,7$ Hz, CH_3), δ 4,13 (c, 2, $J = 6,7$ Hz, CH_3CH_2), δ 4,08 (m, 2 protones en C-11 y C-15), δ 5,65 (m, 2, protones vinílicos en C-13 y C-14),
20 m/e a 382 (M^+), que se identificó, por ello, como 11,15-diepi-PGE₁ éster etílico. Las fracciones 111-136 se reunieron para dar 43 mg de un material cuyo espectro rnm era semejante, pero cuyo patrón de desdoblamiento de los protones vinílicos era diferente del correspondiente al 11,15-diepi-PGE₁ éster etílico y que, en la
25

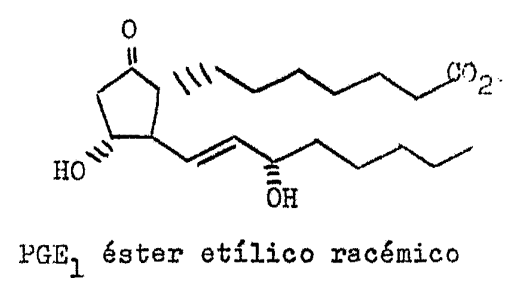
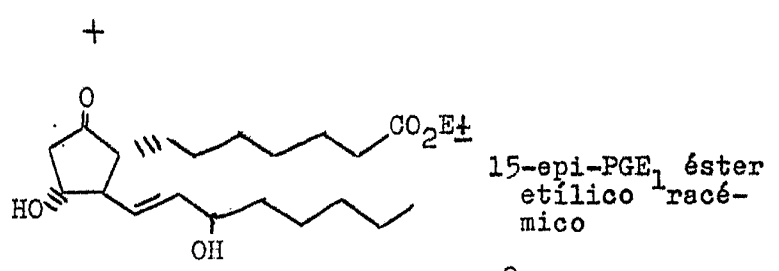
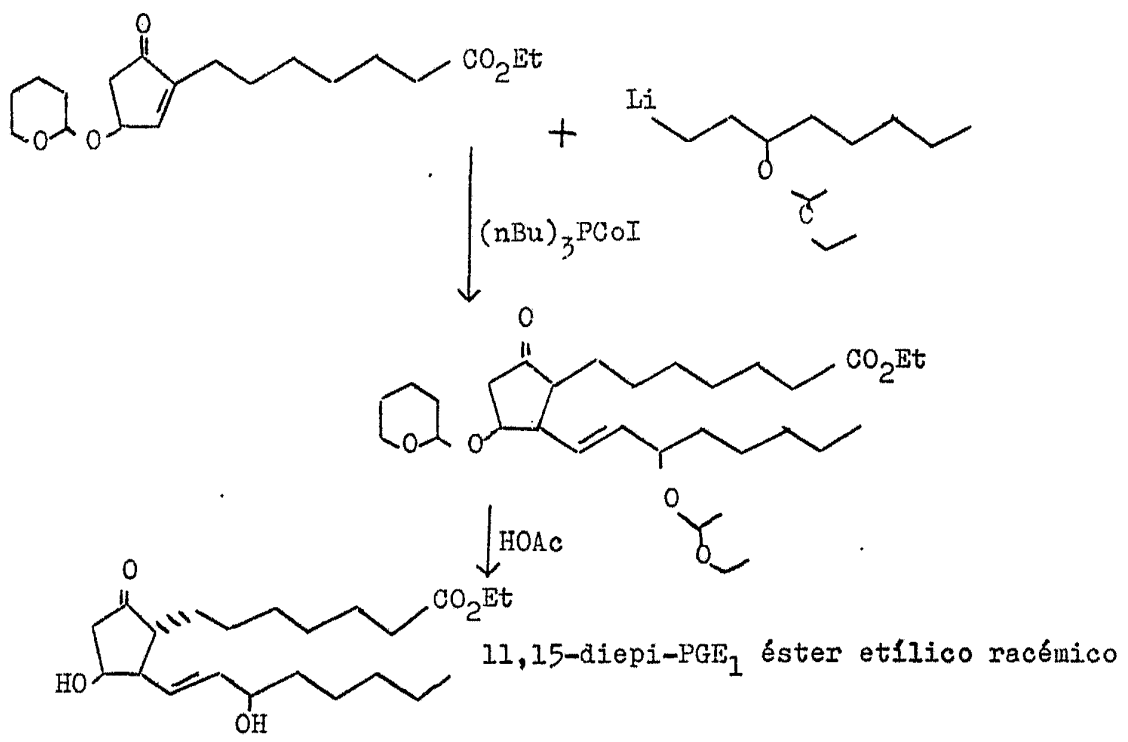
16 JUN 1975

cromatografía de capa delgada (CCD), revelada en acetato de etilo-ácido acético-isooctano-agua (110:20:50:100) era ligeramente más polar que el 11,15-diepi-PGE₁ éster etílico pero ligeramente menos polar que el PGE₁ éster etílico. Este material se identificó como 15-epi-PGE₁-éster etílico. Las fracciones 157-240 se reunieron para dar 53 mg de PGE₁ éster etílico, cuyos espectros rnm, de masas e infrarrojo eran idénticos a los de una muestra conocida de dicho material. Asimismo, la cromatografía en capa delgada revelada en el sistema disolvente antes mencionado demostró que aquél tenía la misma movilidad que la muestra conocida de PGE₁ éster etílico.

El PGE₁ éster etílico puede convertirse fácilmente en PGE₁ por métodos bien conocidos en la técnica tales como por exposición a la acción de un microorganismo productor de esterasa tal como la levadura de panadero. Tal conversión, aplicada a dl-15-desoxo-prostaglandina-E₁ éster etílico se muestra en el Ejemplo 2 anterior.

A continuación se dá un diagrama esquemático simplificado del procedimiento de este Ejemplo 4, comenzando con la reacción entre el éter tetrahidropiránfilico y el vinil-litio.

16 JUN 1964



16 JUN 1975
10 JUN 1975

Ejemplo 8

Preparación de dl-11-desoxoprostaglandina-E₁ éster metílico

5 Se preparó el 3-(α -etoxi)-etoxi-1-litio-1-trans-octeno como se ha descrito arriba.

Se trataron 326 mg (1 milimol) de 3-(α -etoxi-etoxi-1-yodo-1-trans-1-octeno en 4 ml de éter, con 80 mg de polvo de litio en 5 ml de éter a 0 $^{\circ}$.

10 La solución resultante de vinil-litio en éter se transfirió por sifonación, a través de un filtro de lana de vidrio, a 125 mg (0,32 milimoles) de complejo de tri-n-butilfosfina-yoduro de cobre(I) en 2 ml de éter dietílico seco a -78 $^{\circ}$ C (hielo seco-acetona). Se agitó esta solución a -78 $^{\circ}$ C durante 20 minutos, después de lo cual se añadieron 107 mg (0,31 milimoles) de 2-(6-carbometoxihexil)-2-ciclopenten-1-ona en 2 ml de éter. Se dejó que la solución de
15 reacción se calentase a -10 $^{\circ}$ C, y se agitó a una temperatura comprendida entre -10 $^{\circ}$ C y 0 $^{\circ}$ C durante 1
20 hora. Se continuó la agitación a 0 $^{\circ}$ C durante una hora más. Se añadieron 3 ml de solución acuosa al 20% de NH₄Cl/NH₃, de pH 8,1, y se agitó la solución hasta que se formaron 2 capas claras. Se separó la capa orgánica amarilla superior de la capa acuosa
25 azul, la cual se extrajo tres veces más con éter.

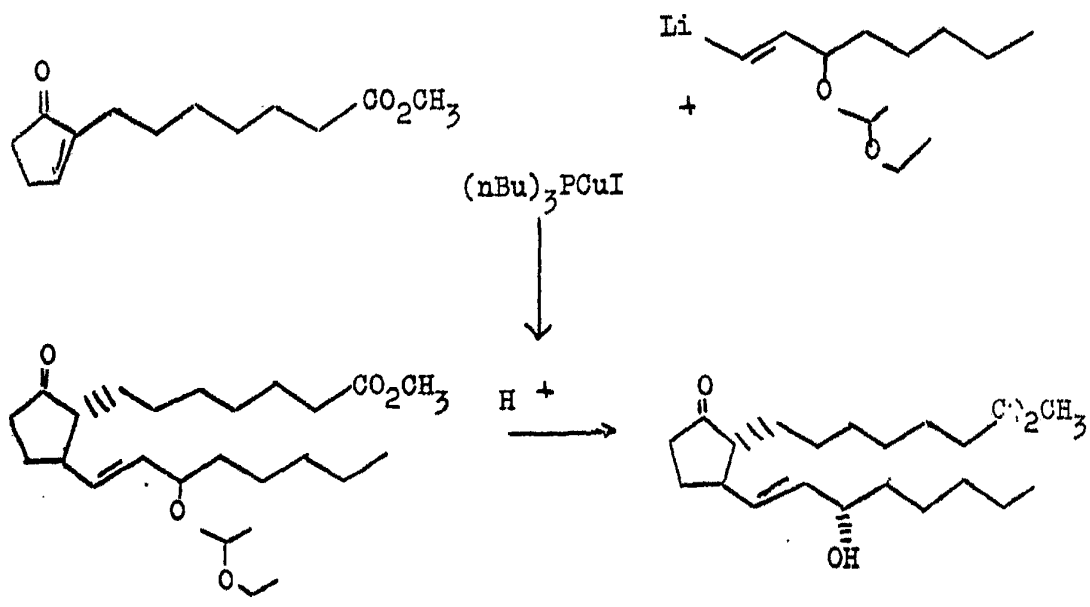


16 JUN. 1975

Los extractos etéreos reunidos se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, y se secaron. La evaporación dió un aceite de color rojo oscuro.

5 El aceite (280 mg) se sometió a cromatografía en una columna (19,05 mm x 30 cm) de ácido silícico-Jelite (85:15). La columna se eluyó con 400 ml de benceno en la cámara de mezclado y 400 ml de benceno-acetato de etilo (8:2) en la cámara de depósito. Se recogieron fracciones de 6 ml. Se
10 reunieron las fracciones 92-134 (53 mg) y se trataron con ácido clorhídrico para separar el grupo protector, obteniéndose, después de nueva cromatografía, 30 mg de un material que tenía las características siguientes: ion molecular a 352 (M^+);
15 281 (M-71), rmn δ 3,65 (3H, s, CH_3), δ 5,0 (1H, m, protón carbinólico en C-15); δ 5,62 (2H, m, protones vinílicos en C-13 y C-14) y que se identificó como dl-11-desoxo-prostaglandina E_1 éster metílico.

18 JUN 1975



Ejemplo 9

15 Preparación de dl-11,15-didesoxoprostaglandina E₁

Una solución de complejo de yoduro de cobre(I)-tri-n-butilfosfina (1,175 g, 3,0 milimoles) en éter dietílico seco (2,5 ml) se trató con una solución de trans-1-litio-1-octeno (22,5 ml, 6,08 milimoles, 0,27 M; preparado de acuerdo con el procedimiento indicado anteriormente en esta memoria y en el artículo de Zweifel arriba citado) en éter (añadida gota a gota mediante una jeringuilla) a -73°C bajo una atmósfera protectora de nitrógeno. Después de agitar a -78°C durante 30



16 JUN 1975

minutos, se añadió gota a gota 2-(6'-carbometo-
xihexil)-2-ciclopenten-1-ona (450 mg, 2 milimo-
les) mediante una jeringuilla y la solución se
calentó a 0°C y se agitó durante 2 horas más a
5 0°C (baño de hielo). Finalmente, se dejó que la
mezcla se calentase a la temperatura ambiente,
después de lo cual la solución amarilla comenzó
a oscurecerse al cabo de 30 minutos aproximada-
mente. Se añadieron 20 ml de solución de NH_4Cl
10 al 20% (acuosa) saturada con NH_3 hasta que se
alcanzó un pH de 9. La mezcla resultante se fil-
tró con succión. El residuo se lavó cuidadosamen-
te con éter (50 ml) y el filtrado y los lavados
reunidos se agitaron en un embudo de decantación.
15 Se separaron las fases, y la fase acuosa se ex-
trajo ulteriormente con éter (2 x 50 ml). Los
extractos etéreos reunidos se lavaron con una
solución acuosa saturada de cloruro sódico (50
ml) y se secaron (MgSO_4). Después de la evapora-
20 ción del éter, el residuo aceitoso bruto se so-
metió a cromatografía sobre 150 g de gel de sí-
lice utilizando un sistema escalonado de cloroformo-
benceno, comenzando con benceno puro, y se uti-
lizaron 2 litros de cloroformo. Después de ello, se
25 continuó esta elución con cloroformo puro. Se tra-

16 JUN 1976

taron aproximadamente 500 mg del dl-11,15-dideso-
xoprostaglandina E₁ éster metílico bruto con 400
mg (10 milimoles) de NaOH en 5 ml de agua y 15 ml
de metanol. La mezcla se agitó magnéticamente du-
5 rante 15 horas, y el metanol se separó después por
evaporación. La fase acuosa se diluyó con 5 ml de
agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter.
Se acidificó después la fase acuosa con ácido clor-
hídrico, y se extrajo con éter. Las capas etéreas
10 reunidas se secaron sobre sulfato magnésico, y
se separó el disolvente para dar 255 mg un mate-
rial que tenía las características siguientes:
ion molecular a m/e 322,25053 (valor teórico,
322,25073 para C₂₀H₃₄O₃); δ 5,5 (2H, m, pro-
15 tones vinílicos en C-13 y C-14) y que se identi-
ficó como dl-11,15-didesoxoprostaglandina-E₁.

La dl-11,15-didesoxo-PGE₁ se puede
convertir fácilmente por procedimientos conoci-
dos (véase arriba, con respecto a la conversión
20 de dl-15-desoxo-PGE₁) en dl-11-desoxo-PGE₁ que
puede, por la vía de bromación y desbromación
(procedimientos asimismo conocidos), convertir-
se en IGA₁ y que puede a su vez, convertirse
por procedimientos conocidos en PGB₁, PGE₁, y
25 PGF₁.

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
6 JUN 1975

Para la síntesis de PGE_1 y 11-desoxo PGE_1 ópticamente activos como se ha descrito anteriormente en esta memoria, se puede utilizar octin-3-ol ópticamente activo ($[\alpha]_D^{25} -23^\circ$) para
5 preparar el reactivo de 3-hidroxi-1-yodo-1-trans-octeno ($[\alpha]_D^{25} -4,6^\circ$ éter etílico); $+9,52^\circ$ en MeOH).

Preparación de 2-(6'-carbometoxihexil)-2-ciclopenten-1-ona

10 El reactivo, 2-(6'-carbometoxihexil)-2-ciclopenten-1-ona, utilizado en los Ejemplos anteriores, se preparó como se indica en el Ejemplo siguiente, en el cual los números romanos de identificación de ciertos compuestos identifican los
15 mismos compuestos en el diagrama esquemático que sigue inmediatamente a este Ejemplo.

Ejemplo 10

20 En un matraz de 3 bocas seco, equipado con un tapón de membranas, adaptador de buzo termométrico, embudo de gotas compensador de la presión, y agitador magnético, se introdujo tetrahydrofurano seco (200 ml/1 mol de octadieno) y 6,45 equivalentes molares de octadieno (recientemente
25 destilado sobre hidruro de calcio). Se mantuvo

16 JUN 1975

en todo momento una atmósfera protectora de nitrógeno. El matraz se colocó en un baño de agua a 25°C. La conversión en el trialcoholborano se efectuó por medio de la adición gota a gota de una solución de diborano en tetrahidrofurano (1 equivalente molar de hidruro). La temperatura de la solución se mantuvo a 25°C por adición de hielo al baño de agua. Se agitó la solución a 25°C durante 1 hora, después de lo cual se añadió metanol (13 ml/1 mol de hidruro) para destruir el exceso de hidruro. Se añadieron de una sola vez 0,28 equivalentes molares de yodo, seguidos por 0,28 equivalentes molares de solución 3M de hidróxido de sodio en metanol durante un período de 5 minutos. Se dejó que se calentase la mezcla de reacción, y se agitó durante 15-20 minutos más. La mezcla de reacción se vertió en agua que contenía tiosulfato sódico (1 g/50 ml de agua) para separar el exceso de yodo, y la capa acuosa se extrajo tres veces con pentano. Los extractos en pentano reunidos se secaron sobre sulfato magnésico. El pentano, y la mayor parte del exceso de octadieno fueron separados en un evaporador rotativo, y el material restante se destiló sobre hidruro cálcico a presión reducida para dar 8-yodo-1-octeno.



16 JUN. 1975

Se añadieron 0,086 moles de 8-yodo-1-octeno en 50 ml de tetrahidrofurano, gota a gota, a una mezcla de 2,5 g de virutas de Mg en 20 ml de tetrahidrofurano seco, con agitación mecánica (en atmósfera protectora de nitrógeno). Una vez completada la adición (en 1 hora aproximadamente) se hirvió la mezcla a reflujo suave durante 30 minutos adicionales. Se añadieron gota a gota a este reactivo de Grignard enfriado 0,085 moles de 2-metoxi-2-ciclopenteno-1-ona, seguidos por agitación a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se vertió sobre 200 g de hielo picado y 30 g de NH_4Cl . Se añadieron después cien mililitros de HCl 2N. Después de agitar durante 30 minutos, se extrajo el producto con varias porciones de Et_2O (500 ml en total). Los extractos reunidos se lavaron con dos porciones de 50 ml de NaHCO_3 saturado, después con 100 ml de NaCl saturado, y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la evaporación del disolvente, se obtuvieron aproximadamente 14 g del producto bruto (I).

Deshidratación

A 9,4 g de I, disueltos en 70 ml de me-



16 JUN 1975

tanol anhidro se añadieron 2 ml de H_2SO_4 con-
centrado y la mezcla se calentó a reflujo duran-
te 14 horas. La mezcla enfriada se neutralizó
por la adición de $NaHCO_3$ sólido. Después de eli-
5 minar el metanol, se añadieron 200 ml de agua y
la mezcla resultante se extrajo exhaustivamente
con Et_2O en (total, 600 ml). Los extractos reu-
nidos se lavaron con 150 ml de $NaCl$ acuoso satu-
rado y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de fil-
10 trar, se separó el disolvente por evaporación
rotativa, y se destiló el aceite residual a pre-
sión reducida. La fracción que hervía entre 87
y 89° (a 0,2 mm) se recogió como 2-1(1'-octeno-
8-il)-2-ciclopenteno-1-ona pura (II) (4,3 g, ren-
15 dimiento de 40-50%).

Epoxidación de II

Se disolvieron 1,77 g de la olefina (II)
en 8 ml de cloruro de metileno y se trataron gota
20 a gota con una solución de ácido m-cloroperbenzoi-
co (1,7 g) en 20 ml de cloruro de metileno. Se de-
jó en reposo la mezcla a O°C durante dos días. Des-
pués del tratamiento usual, la mezcla bruta se so-
metió a cromatografía en una columna de ácido silí-
25 cico-Celite (85:15). Se eluyó la columna con un sis-

16 JUL 1975

tema escalonado constituido por benceno y bence-
no-acetato de etilo (1:1). El epóxido puro obte-
nido fueron 0,89 gramos, y el substrato sin reac-
cionar ascendió a 0,96 g, que podían recircular-
5 se.

Desdoblamiento con ácido peryódico del epóxido
(III)

El epóxido (III) (200 mg) se disolvió
10 en 10 ml de éter. Se trató éste con una solución
recientemente preparada de ácido peryódico (su-
poniendo 9 mg/ml, 24 ml de esta solución (2 moles)).
Se diluyó luego la mezcla con agua, y la capa or-
gánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre
15 sulfato sódico y se evaporó a sequedad para dar
el aldehído deseado (IV).

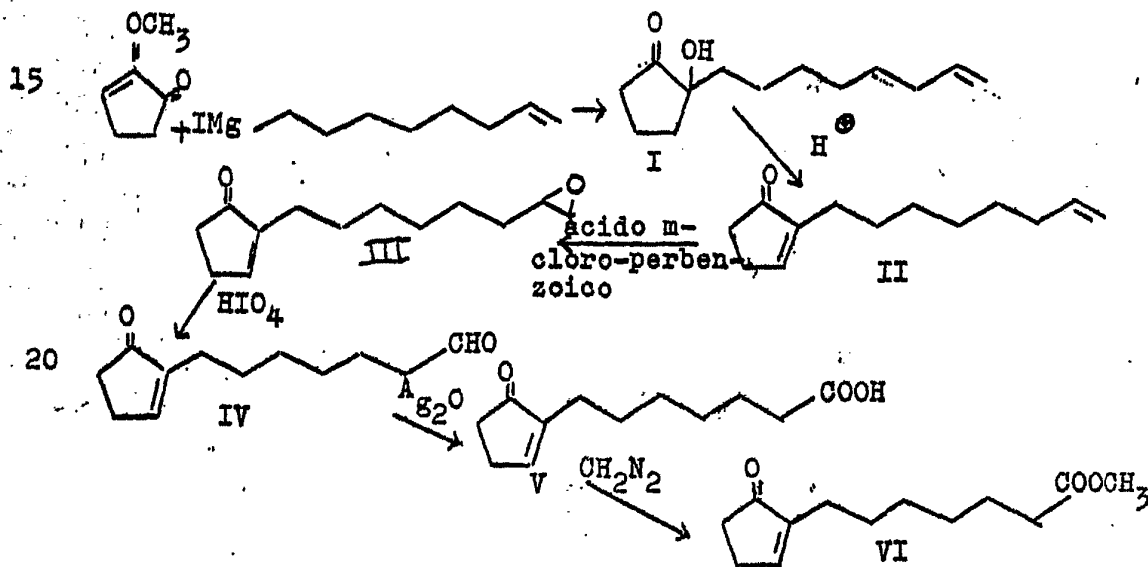
Oxidación del aldehído a ácido (V)

El aldehído (IV) (200 mg) se disolvió
20 en éter etílico (1 ml) y se añadió gota a gota a
una suspensión de Ag_2O a $0^{\circ}C$. Se agitó la mezcla
durante 1 hora; al cabo de este tiempo, el óxido
de plata había adquirido un color negro. Se sepa-
ró por filtración el precipitado negro, y se ex-
25 trajo el filtrado tres veces con cloruro de metile-

16 JUN 1975

no para separar el aldehído que no había reaccionado (39 mg). Se acidificó la capa acuosa a pH 2, y se extra-
jo exhaustivamente con acetato de etilo. Las capas reuni-
das de acetato de etilo se secaron sobre sulfato sódico
5 y se evaporaron para dar 139 mg de ácido puro.

La esterificación del ácido (V) se efectuó tra-
tando el ácido con diazometano de acuerdo con métodos co-
nocidos para dar 2-(6'-carbometoxihexil)-2-ciclopenten-1-
ona (VI). Este compuesto, como se deduce evidentemente de
10 la exposición y de los Ejemplos que anteceden, es un reac-
tivo básico en la preparación de dl-11 y dl-11,15-desoxo-
prostaglandinas.





16 JUN 1973

En los Ejemplos anteriores, la conversión de los dl-11-desoxo-PGE₁ ésteres en dl-11-desoxo-PGE₁ y dl-15-desoxo-PGE₁ puede lograrse fácilmente por la acción de mohos tales como, por ejemplo, aspergillus y penicilinas. Asimismo, las proporciones y cantidades de sustancias reaccionantes no son críticas aún cuando es evidente que los cambios en proporciones y cantidades tendrán efecto sobre los rendimientos de productos deseados obtenidos en las diversas reacciones.

10

Ejemplo 11

Además de tener utilidad como productos intermedios clave en la síntesis química total de las prostaglandinas como se ha descrito anteriormente en esta memoria, los compuestos de yodo-alquenilo sustituidos en la posición 3 de esta invención se caracterizan por su actividad contra las bacterias gram-positivas como se muestra a continuación.

A diez ml de agar de siembra para ensayo de Penicilina (J-1095-C, Fisher Scientific Co.) por cada cápsula Petri se añadió 0,1 ml de un cultivo de 24 horas de los organismos de ensayo en caldo nutriente. Los compuestos de ensayo 3-hidroxi-1-yodo-1-trans-octeno (HVI) y 1-yodo-1-trans-octeno (VI) se disolvieron en metanol para dar una concentración de $1,9 \times 10^{-2}$ M. Se añadió una déci-

25

16 JUN 1975

ma de ml de los compuestos de ensayo a un disco de papel de filtro (12,7 mm), que se extendió encima de la placa de agar. La placa de Petri se incubó a 25°C durante 48 horas, y se midió la zona de inhibición.

5

	<u>Organismos de Ensayo</u>	<u>Diámetro de Zona (mm)</u>	
		<u>VI</u>	<u>HVI</u>
	<u>Bacillus Subtilis</u>	- -	23
	<u>Sarcina lutea</u>	- -	22
10	<u>Escherichia Coli</u>	- -	- -
	<u>Staphylococcus aureus</u>	- -	- -

De lo anterior se deduce con toda evidencia que los compuestos sustituidos en el carbono 3 de esta in-
15 vención exhiben una actividad antibacteriana sustancial contra organismos gram-positivos en comparación con compuestos similares que no tengan un sustituyente en dicha posición de la cadena de hidrocarburo.

Esta solicitud que corresponde a las presen-
20 tadas en Estados Unidos de América el 26 de Enero de 1972, bajo el nº 221.058, el 22 de Mayo de 1972 con el nº 255.728 y el 29 de Septiembre de 1972 con el nº 293.442, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-
tatuto sobre Propiedad Industrial.

25

21-2-73

-52-

REIVINDICACIONES

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

10 1ª.- Un método para preparar 2-(6'-carbometoxihexil)-2-ciclopenten-1-ona, que comprende: someter octadieno a hidrobromación para formar 8-yodo-1-octeno, hacer reaccionar 2-metoxi-2-ciclopenten-1-ona con un reactivo de Grignard preparado haciendo reaccionar 8-yodo-1-octeno con virutas de magnesio y deshidratar el producto resultante para obtener la olefina, 2-(1'-octeno-8-ilo)-2-ciclopenteno-1-ona, sometiendo a epoxidación la citada olefina, desdoblar 15 el epóxido resultante con ácido peryódico para obtener el aldehído correspondiente, oxidar dicho aldehído al ácido correspondiente, y esterificar dicho ácido con diazometano para dar 2-(6'-carbometoxihexil)-2-ciclopenten-1-ona.

20 2ª.- Un método para preparar 2-(6'-carbometoxihexil)-2-ciclopenten-1-ona.

 25

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

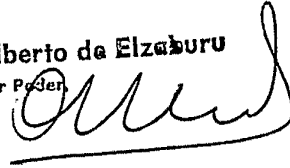
Esta Memoria consta de cincuenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 16. MAY 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder




10

15

20

25


29-12-76

MLJ