

15 OCT 1975

P. - 60.826

n/º 1654 E

Int. Cl.: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

CONCEDIDA

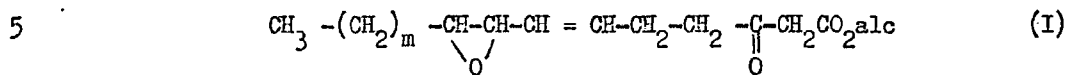
16 FEB. 1977.

establecida en 35, Bd des Invalides, París 7e, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE TRANS-EPOXI-CIS-ALQUE
NOS SUSTITUIDOS"

Prioridad reivindicada: Francia, 18 de Septiembre de 1974,
nº 74-31500.

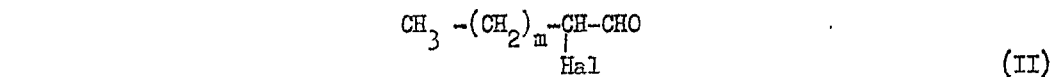
La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de trans-epoxi-cis-alquenos sustituidos de la fórmula general:



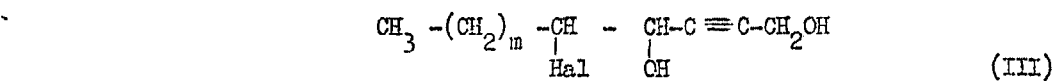
en la cual alc representa un radical alcohilo lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y m es un número entero igual a 3, 4 ó 5.

10 Entre los significados que puede tomar el radical alc, se pueden citar especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terbutilo, pentilo, isopentilo y hexilo.

Este procedimiento de preparación de trans-epoxi-cis-alquenos de la fórmula general I, se caracteriza porque se hace reaccionar un derivado metálico de la función acetilénica del alcohol propargílico sobre un α -halógeno-alcanal de la fórmula general:

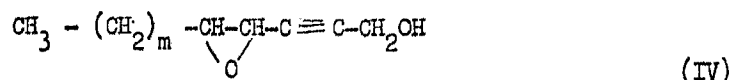


20 en la cual m tiene el significado previamente citado y Hal representa un átomo de cloro o de bromo, para obtener un producto de la fórmula general:

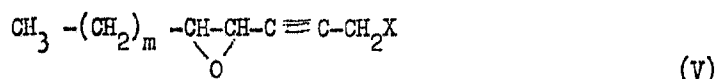


25 en la cual m y Hal tienen el significado previamente citado, el cual se transforma, con ayuda de un agente alcalino, en el epóxido corres-

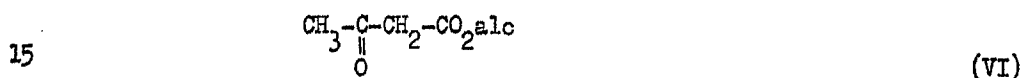
pendiente de la fórmula general:



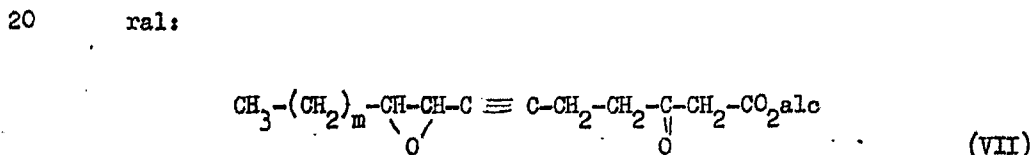
5 en la cual m tiene el significado previamente citado, el cual se trata mediante un agente de halogenación para obtener el derivado halogenado correspondiente de la fórmula general:



10 en la cual m tiene el significado previamente citado y X representa un átomo de cloro o de bromo, el cual se hace reaccionar con el dianión de un producto de la fórmula general:



15 en la cual alc representa un radical alcohilo lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, estando formado dicho dianión con ayuda de agentes alcalinos, para obtener un producto de la fórmula general:

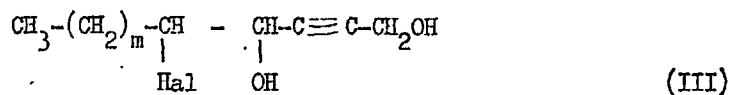


20 en la cual m y alc tienen el significado previamente citado, sobre el cual se hace actuar hidrógeno en presencia de un catalizador metálico

parcialmente desactivado, para obtener el producto de la fórmula I deseada.

La invención tiene por objeto, especialmente, un procedimiento de preparación de trans-epoxi-cis-alquenos de la fórmula general I, caracterizado porque se trata un producto de la fórmula general:

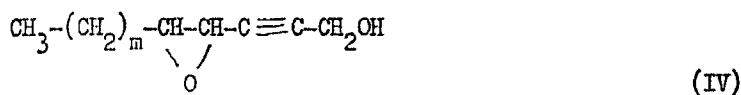
5



10

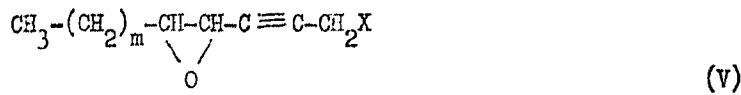
en la cual m tiene el significado previamente citado y Hal representa un átomo de cloro o de bromo, con ayuda de un agente alcalino para obtener el epóxido de la fórmula general:

15



en la cual m tiene el significado previamente citado, el cual se trata mediante un agente de halogenación, para obtener el derivado halogenado correspondiente de la fórmula general:

20



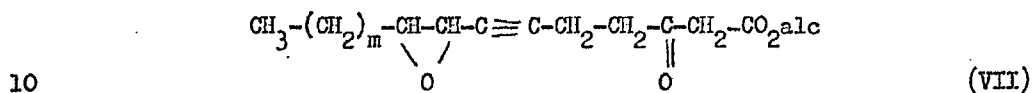
25

en la cual m tiene el significado previamente citado y X representa un átomo de cloro o de bromo, que se hace reaccionar con el dianión de

un producto de la fórmula general:

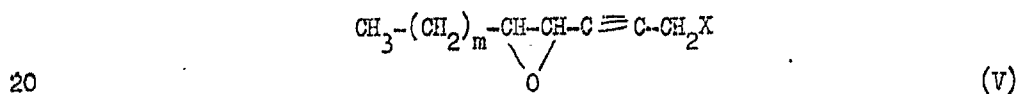


5 en la cual alc tiene el significado previamente citado, estando formado este dianión con ayuda de agentes alcalinos, para obtener un producto de la fórmula general:

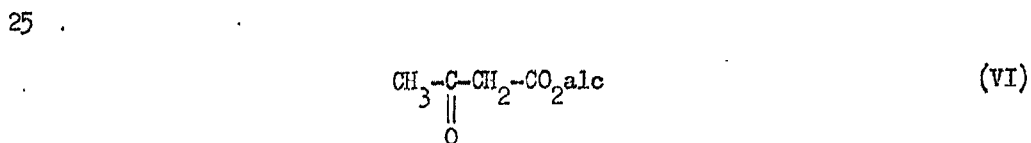


10 en la cual m y alc tienen el significado previamente citado, el cual se hidrogena en presencia de un catalizador metálico parcialmente desactivado para obtener el producto de la fórmula general I deseada.

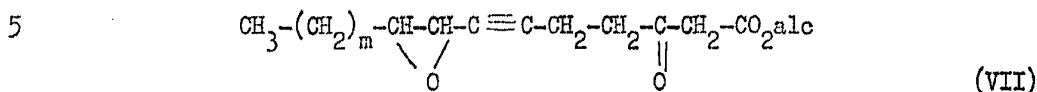
15 La invención tiene por objeto más particularmente, un procedimiento de preparación de trans-epoxi-cis-alquenos de la fórmula general I, caracterizado porque se hace reaccionar un producto de la fórmula general:



20 en la cual m tiene el significado previamente citado y X representa un átomo de cloro o de bromo con el dianión de un producto de la fórmula general:



en la cual alc tiene el significado previamente citado, estando formado este dianión con ayuda de agentes alcalinos, para obtener un producto de la fórmula general:



en la cual m y alc tienen el significado previamente citado, el cual se hidrogena en presencia de un catalizador metálico parcialmente desactivado para obtener el producto de la fórmula general I deseado.

10

En las condiciones preferentes de puesta en práctica del procedimiento anterior, el derivado metálico de la función acetilénica del alcohol propargílico, que se hace reaccionar con el α -halógeno-alcanal de la fórmula general II, está constituido ventajosamente por el derivado organomagnesiano obtenido por reacción del cloruro o del bromuro de etilmagnesio con el alcohol propargílico, pero se puede utilizar, igualmente el derivado que lleva en la función acetilénica un átomo de litio, de sodio o de potasio.

15

El agente alcalino que se utiliza para transformar la halohidrina de la fórmula general III en el epóxido correspondiente IV, es preferentemente el terbutilato de potasio, pero se puede utilizar igualmente, otro alcoholato alcalino o un amiduro alcalino o incluso un hidruro alcalino.

20

El agente de halogenación que se hace reaccionar con el epóxido de la fórmula general IV es preferentemente tetracloruro o tetra-

25

bromuro de carbono en presencia de trifenilfosfina, pero se puede utilizar igualmente por ejemplo, el tricloruro o el tribromuro de fósforo en presencia de piridina.

5 Los agentes alcalinos que se utilizan para formar el dianión de la fórmula general VI son, preferentemente el hidruro de sodio y el butil-litio, pero se pueden utilizar, igualmente, por ejemplo, el amiduro de sodio y el dietilamiduro o el diisopropilamiduro de litio o el butil-litio, el hidruro de sodio y el metil-litio.

10 El catalizador de hidrogenación utilizado para transformar el producto de la fórmula VII en el producto de la fórmula I, es paladio sobre sulfato de bario parcialmente desactivado por adición de quinolefina, pero se puede utilizar igualmente paladio sobre carbonato de calcio parcialmente desactivado por adición de acetato de plomo o de níquel Raney.

15 En el marco del procedimiento enunciado anteriormente, la invención tiene por objeto, más especialmente, un procedimiento de preparación del 3-oxo-trans-8,9-epoxi-cis-6-tetradecenoato de etilo, caracterizado porque se hace reaccionar el derivado magnesiano del alcohol propargílico, con el α' -cloroheptanal, para obtener el 5-cloro-4-hidroxi-20 -2-decinol, el cual se transforma con ayuda de terbutilato de potasio en trans-4,5-epoxi-2-decinol, que se trata mediante tetrabromuro de carbono en presencia de trifenilfosfina, para obtener el 1-bromo-trans-4,5-epoxi-2-decino, el cual se hace reaccionar con el dianión del acetil-25 acetato de etilo formado por la acción del hidruro de sodio y del butil-litio, para obtener el trans-8,9-epoxi-3-oxo-6-tetradecenoato de etilo,

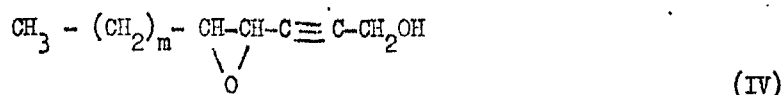
que se hidrogena en presencia de paladio sobre sulfato de bario parcialmente desactivado por adición de quinoleína para obtener el 3-oxo-trans-8,9-epoxi-cis-6-tetradecenoato de etilo buscado.

5 Los trans-epoxi-cis-alquenos sustituidos de la fórmula general I, se describen en la patente francesa 2.085.652 y encuentran su utilización según esta misma patente, como intermediarios para la preparación de medicamentos de la familia de las prostaglandinas.

10 El procedimiento tal como se describe en la presente solicitud, ofrece con relación al procedimiento ya conocido para la preparación de los productos de la fórmula general I, la ventaja de poner en práctica reacciones más sencillas en el curso de una síntesis más corta efectuada en cada etapa con rendimientos muy satisfactorios.

La presente invención permite obtener los nuevos productos de la fórmula general:

15



en la cual m representa un número entero igual a 3, 4 ó 5.

20

El ejemplo siguiente ilustra la invención, pero sin limitarla.

Ejemplo: 3-oxo-trans-8,9-epoxi-cis-6-tetradecenoato de etilo

Etapa A: 5-cloro-4-hidroxi-2-écinol:

25

A una solución de 9 g de alcohol propargílico en 100 cm³ de tetrahidrofurano se añaden, gota a gota, 460 cm³ de una solución de bromuro de etilmagnesio en tetrahidrofurano (concentración por valoración

0,71 moles/litro), se agita durante hora y media y después, se añade una solución de 35,6 g de χ -cloro-heptanal en 100 cm³ de tetrahidrofurano. Se agita durante una hora y después, se vierte en una solución acuosa saturada de fosfato monosódico. Se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad bajo vacío, calentando a 100°C. El residuo se cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de benceno-acetato de etilo (4-1), lo que proporciona 16,6 g de 5-cloro-4-hidroxi-2-decinol, en forma de un aceite amarillo.

5

10

Análisis: (C₁₀H₁₇ClO₂)

Calculado: C% 58,68 H% 8,31 Cl% 17,36

Encontrado: 58,7 8,2 16,9

Etapa B: trans-4,5-epoxi-2-decinol

15

A una solución enfriada a 0°C de 9,4 g del producto obtenido en la etapa precedente, en 94 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota, 102 cm³ de una solución de terbutilato de potasio en tetrahidrofurano (concentración por valoración 0,9 moles/l). Se prosigue la agitación a 0°C durante 20 minutos y después, se vierte en una solución acuosa saturada de fosfato monosódico. Se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora bajo vacío. Se obtienen 7,75 g de trans-4,5-epoxi-2-decinol en forma de un aceite amarillo, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

20

25

Cromatografía en capa fina: Rf: 0,53 (Sílice, ciclohexano-acetato de etilo, 1-1).

Análisis: (C₁₀H₁₆O₂)

Calculado: C% 71,42 H% 9,51

Encontrado: 71,1 9,7

5

Etapa C: 1-bromo-trans-4,5-epoxi-2-decino

10

A una mezcla de 5,26 g del producto obtenido en la etapa precedente, 16 g de tetrabromuro de carbono y 100 cm³ de cloruro de metileno, se añaden en porciones, 12,3 g de trifenilfosfina, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 26°C. Al final de la adición, se evapora bajo vacío y después, se tritura el residuo obtenido con hexano. El precipitado obtenido se separa por filtración y se evapora el filtrado hasta sequedad. El residuo obtenido se cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (9-1). Se obtienen 5 g de 1-bromo-trans-4,5-epoxi-2-decino en forma de un aceite amarillo.

15

Cromatografía en capa fina: Rf = 0,5 (Sílice, ciclohexano-acetato de etilo 9-1).

20

Etapa D: Trans-8,9-epoxi-3-oxo-6-tetradecinoato de etilo

A una suspensión enfriada a 0°C de 1,19 g de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral, en 40 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota, 3,224 g de acetilacetato de etilo disueltos en 5 cm³ de tetrahidrofurano. Al cabo de una hora de agitación a 0°C, se añaden a la solución amarilla obtenida, 15,5 cm³ de una solución de butil-litio en tetrahidrofurano (concentración por valoración 1,6 moles/l). Se agita

25

durante 45 minutos y después, se enfría la mezcla de reacción a -60°C . Se le añaden 5,718 g de producto obtenido en la etapa precedente, disueltos en 5 cm^3 de tetrahidrofurano. Se deja en contacto a -60°C durante una hora y después, se vierte en una solución acuosa enfriada con hielo, saturada de fosfato monosódico. Se extrae con acetato de etilo y se evapora la fase orgánica hasta sequedad bajo vacío, calentando a 40°C . El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexanoacetato de etilo (9-1), lo que proporciona 4 g de trans-8,9-epoxi-3-oxo-6-tetradecenoato de etilo en forma de un aceite amarillo.

Cromatografía en capa delgada: $R_f = 0,25$ (sílice, ciclohexano, acetato de etilo 9-1).

Etapa E: 3-oxo-trans-8,9-epoxi-cis-6-tetradecenoato de etilo

Se agita en atmósfera de hidrógeno a -10°C , una mezcla de 560 mg del producto obtenido en la etapa precedente, 100 mg de sulfato de bario que contiene 5,25% de paladio, 5 cm^3 de acetato de etilo y $0,05\text{ cm}^3$ de quinoleína. Cuando la cantidad teórica de hidrógeno ha sido absorbida, se filtra el catalizador y se neutraliza el filtrado enfriado a 0°C , con ácido clorhídrico N. El disolvente se evapora bajo vacío y se cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo (1-1). Se obtienen 363 mg de 3-oxo-trans-8,9-epoxi-cis-6-tetradecenoato de etilo, en forma de un aceite amarillo.

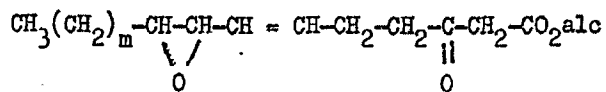
Cromatografía en capa fina: $R_f = 0,6$ (sílice, ciclohexano-

acetato de stilo 1-1).

5
10
REIVINDICACIONES

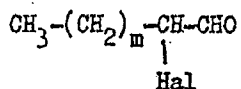
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15 1ª.- Procedimiento de preparación de trans-epoxi-cis-
-alquenos sustituidos, de la fórmula general:



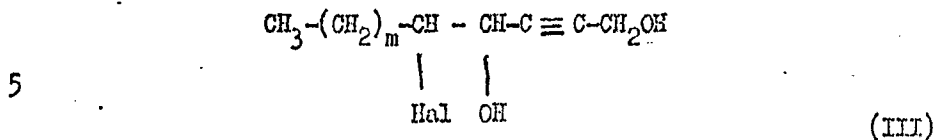
(I)

20 en la cual alc representa un radical alcohilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y m es un número entero igual a 3, 4 ó 5, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado metálico de la función acetilénica del alcohol propargílico, con un halógeno-alcanal de la fórmula general:

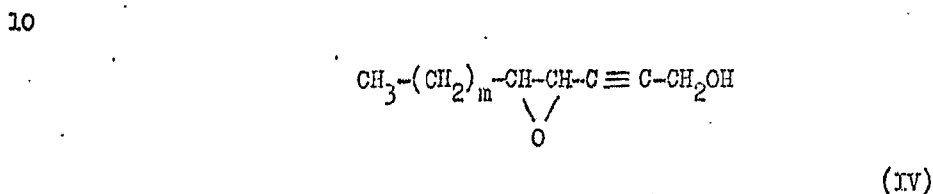


(II)

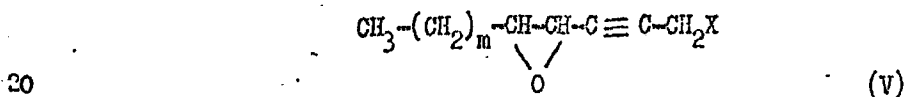
en la cual m tiene el significado previamente citado y Hal representa un átomo de cloro o de bromo, para obtener un producto de la fórmula general:



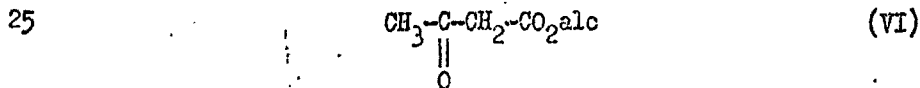
en la cual m y Hal tienen el significado previamente citado, el cual se transforma, con ayuda de un agente alcalino, en el epóxido correspondiente de la fórmula general:



en la cual m tiene el significado previamente citado, el cual se trata por medio de un agente de halogenación, para obtener el producto de la fórmula general:

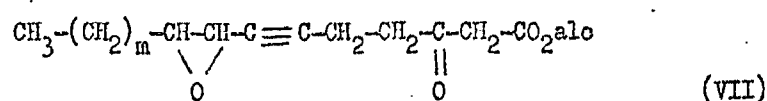


en la cual m es un número entero igual a 3, 4 ó 5 y X representa un átomo de cloro o de bromo, el cual se hace reaccionar con el dianión de un producto de la fórmula general:



en la cual alc representa un radical alcobilo lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, estando formado este dianión con ayuda de agentes alcalinos, para obtener un producto de la fórmula general:

5



en la cual m y alc tienen el significado previamente citado, que se hidrogena en presencia de un catalizador metálico parcialmente desactivado, para obtener el producto de la fórmula general I deseado.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el dianión del producto de la fórmula general VI, se forma con ayuda de hidruro de sodio y de butil-litio.

15

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el catalizador metálico es paladio sobre sulfato de bario parcialmente desactivado por quinoleína.

20

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el agente alcalino con el cual se trata el producto de la fórmula general III es el terbutilato de potasio.

25

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el derivado metálico del alcohol propargílico que se hace reaccionar con el producto de la fórmula general II, es un derivado magnésiano.

6ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE TRANS-EPOXI-CTS-

-ALQUENOS SUSTITUIDOS.

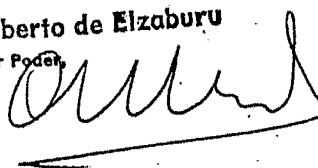
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 09.FEB.1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.



5

10

15

20

25