



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 447.916	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 6 MAYO 1976	

PATENTE DE INVENCION

9 PRIORIDADES: 10 NUMERO 75 14 19	22 FECHA 6 Mayo 1975	23 PAIS Francia
---	-------------------------	--------------------

15 JUN. 1977

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA ---
------------------------	--	---

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de preparaci3n de derivados acetal"

71 SOLICITANTE (S)

AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE (A.N.V.A.R.)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

13, rue Madeleine Michelis, 92 Neuilly Sur Seine, Francia

72 INVENTOR (S)

Pierre Crabbe y Andrew Greene

73 TITULAR (S)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

329 151
EX-FR-III

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE (A.N.V.A.R.), de nacionalidad francesa, domiciliada en 13, rue Madeleine Michelis, 92 Neuilly Sur Seine, Francia, por "Procedimiento de preparación de derivados acetal", con prioridad de la solicitud francesa 75 14 119 de fecha 6 Mayo 1975. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de nuevos compuestos químicos útiles en particular como intermediarios de síntesis en la preparación de prostaglandinas conocidas o nuevas. - - - - -

5.

Las prostaglandinas constituyen una gran familia de sustancias destacables por la variedad de sus acciones biológicas en los mamíferos y en particular en el ser humano.

10.

Aunque estos compuestos hayan sido extraídos de numerosos tejidos, órganos o líquidos orgánicos de los mamíferos, las cantidades así extraídas son muy bajas, si se exceptúa el éster metílico de la prostaglandina A₂ extraído de



- los corales Plexaura homomalla. Así A.J. Weinheimer y al. (Tetrahedron Letters, 5183 (1969)) han señalado que los corales de la familia Plexaura homomalla, hallados en el mar Caribe, contienen grandes cantidades de prostaglandinas de la familia PGA_2 cuyo hidroxilo en C-15 presenta la configuración absoluta (R). W.P. Schneider y al. (J. Amer. Chem. Soc., 94, 2122 (1972)), y A. Prince y al. (Prostaglandins, 3, 531 (1973)) han señalado que ciertas formas de Plexaura homomalla contienen prostaglandinas A_2 cuya configuración absoluta del hidroxilo en C-15 es (S), es decir idéntica a la de las prostaglandinas presentes en los mamíferos. - - -

- Las investigaciones recientes han tenido pues por objeto llegar a una síntesis química de las prostaglandinas que permitiera producir estos compuestos en cantidad suficiente para ser comercializables en buenas condiciones (ver por ejemplo: Tetrahedron Letters, 2093 (1967); J. Amer. Chem. Soc., 90, 3245 (1968); 91, 5364 (1969); 91, 5675 (1969); 92, 2586 (1970); 93, 1489 (1971); 93, 5594 (1971); 94, 4342, 4343 (1972); 95, 1676 (1973); 95, 6853 (1973); 96, 6774 (1974); 97, 857, 865 (1975)). - - - - -

- Sin embargo, las síntesis totales propuestas en las técnicas anteriores necesitan un gran número de etapas de síntesis (del orden de 20 a 25 etapas). Se concibe por tanto que incluso con buenos rendimientos parciales, el rendimiento global de estas síntesis queda muy bajo, obteniéndose corrientemente rendimientos globales muy inferiores al 1%. - - - - -

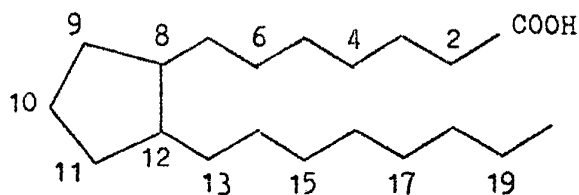


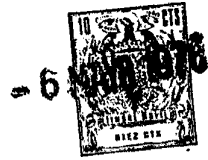
5. Es pues interesante proponer una síntesis de las prostaglandinas que necesita un pequeño número de etapas (del orden de una decena), puesto que independientemente de la mejora del rendimiento global que se puede alcanzar, ello conduce a una ganancia de tiempo en la síntesis que constituye una ventaja considerable desde el punto de vista industrial. -----

10. La presente invención se refiere por tanto a la preparación de nuevos compuestos destinados en particular a servir de base para la síntesis de prostaglandinas en el marco de un procedimiento bastante rápido, que por su flexibilidad permite además preparar nuevas prostaglandinas en excelentes condiciones. -----

15. Puede ser útil recordar que las prostaglandinas pertenecen a un grupo de ácidos grasos con 20 átomos de carbono que presentan un enlace entre los carbonos en posición 8 y en posición 12 formándose un radical ciclopentánico que presenta dos cadenas alifáticas contiguas diversamente insaturadas. -----

20. La numeración de las prostaglandinas deriva del esqueleto del ácido prostánico que posee la estructura siguiente: -----





Las revistas siguientes dan la definición de las prostaglandinas naturales y discuten sus actividades principales: - - - - -

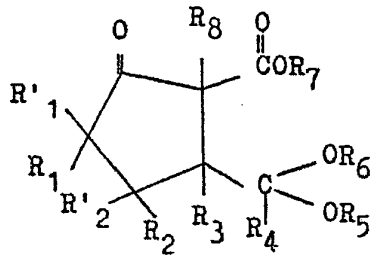
- 5. U.S. von Euler y R. Eliasson (édit.), "Prostaglandins", Academic Press, Londres (1967); S. Bergström, Recent Progress in Hormone Research, 22, 153 (1966); Science, 157, 382 (1967); P. Ramwell y J.E. Shaw (édit.), "Prostaglandin", Ann. N.Y. Acad. Sci., 180, pp. 1-568 (1971); P.W. Ramwell (édit.), "The Prostaglandins", Plenum Press, Londres (1973);
- 10. J.C. Colbert en "Prostaglandins, Isolation and Synthesis", Noyes Data Corp.; London (1973); B. Samuelson y R. Paoletti, "Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research", Vol. 1 y 2, Raven Press New York (1976). - - - - -

- 15. A continuación y de acuerdo con el uso, se indicará por unas uniones punteadas los sustituyentes en α , es decir los sustituyentes situados detrás del plano definido por el ciclo ciclopentánico y por Δ las uniones que corresponden a sustituyentes en β , es decir sustituyentes situados delante del plano del ciclo ciclopentánico. Las uniones en trazos sinuosos (\sim) indican que el sustituyente puede estar en posición α o β , en cuanto las uniones en trazos continuos, no definen en modo alguno la posición del sustituyente que les está unido. Las uniones a trazos representan un doble enlace eventual. - - - - -

- 25. La presente invención se refiere más particularmente a la preparación de unos acetales derivados del ácido



ciclopentan-2-ona carboxílico de fórmula I: - - - - -



(I)

5. en la cual R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 y R_8 representan separadamente un átomo de hidrógeno, de halógeno, un radical con carácter alifático, un radical hidroximetil libre o protegido o un radical ciano; - - - - -

R'_2 puede ser además un radical arilo, cicloalifático o un radical hidroxil libre o protegido; - - - - -

10. R'_1 y R'_2 tomados juntos pueden representar un doble enlace o un radical alquileno o alcenileno sustituido o no sustituido; - - - - -

R_5 y R_6 representan separadamente un radical con carácter alifático, o tomados juntos un radical alquileno o alcenileno no sustituido o sustituido; - - - - -

15. R_7 representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, un radical con carácter alifático, un radical arilo, cicloalifático sustituido o no sustituido, un radical terpénico, un radical silil sustituido o un catión metálico, - - - - -

así como las amidas y las anhídridas de los ácidos correspondientes. - - - - -



Por radical con carácter alifático se entiende un radical cuyo átomo de carbono que asegura el enlace no forma parte de un ciclo. Entre estos radicales, es preciso citar muy particularmente los radicales alifáticos: radicales alquilos, alcenilos, alcinilos, los radicales aralifáticos, en particular los radicales aralquilos y los radicales (cicloalifático)-alifáticos, en particular los radicales (cicloalquil)-alquilo y (cicloalcenil)-alquilo. - - - - -

Entre los radicales alquilos de que se ha hablado anteriormente, es preciso citar muy particularmente los radicales alquilos inferiores, normales o ramificados que tengan menos de 10 átomos de carbono y, preferentemente menos de 4 átomos de carbono, como los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terbutilo. - - -

Asimismo, los radicales alcenilos son preferentemente unos radicales alcenilos inferiores, normales o ramificados, mono- o di- insaturados que presentan de 2 a 10 átomos de carbono, pero preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono como el radical vinilo. - - - - -

Los radicales alquilos o alcenilos pueden también ser substituídos por unos átomos de halógeno y son, por ejemplo, unos radicales mono-, di- ó trifluorometilo ó mono-, di- ó triclорometilo, o bien estos radicales pueden ser substituídos por unas funciones diversas tales como hidroxil, cetona, etc. ... - - - - -

Entre los radicales arilos, es preciso citar muy



particularmente los radicales monocíclicos, tales como el radical fenilo y los radicales fenilos substituídos por unos átomos de halógeno o unos grupos hidroxí o alquilos. - - - -

5. Los radicales aralquilos son preferentemente unos grupos que presentan en su porción arilada o alquilada las características citadas precedentemente para los radicales alquilos y arilos como el radical bencilo. - - - - -

10. Los radicales cicloalquilo y cicloalqueno comprenden preferentemente de 3 a 6 eslabones como los grupos ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y son preferentemente el radical ciclopropilo o ciclopropilideno. - - - - -

15. Estos radicales cicloalifáticos pueden ser substituídos por unos radicales alifáticos o estar soportados por unas cadenas carbonadas alquilenos o alcenilenos descritas a continuación. - - - - -

Los radicales cicloalquil-alquilos están preferentemente constituídos en su parte cíclica como se ha dicho precedentemente para los radicales cicloalquilos y en su parte alquilo, como se ha dicho, para los radicales alquilos.-

20. Las cadenas alcoileno o alcenileno comprenden preferentemente entre 2 y 5 átomos de carbono como las cadenas etileno, propileno, butileno, etenileno, propenileno o but-2-enileno. Estas cadenas pueden ser substituídas por unos radicales alquilos o pueden ser puenteadas por unas cadenas alquilenos o alcenilenos no substituídas o diversamente subs

25.

6 MAY 1947

tituídas. -----

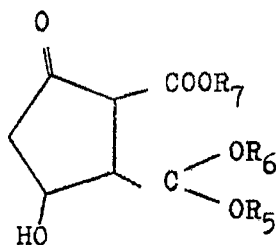
Los radicales terpénicos son preferentemente unos radicales mentilo, bornilo o isobornilo fijados sobre un átomo de carbono cualquiera del radical. -----

5. Entre los radicales sililos es preciso citar muy particularmente el radical trimetilsilil. Los cationes metálicos de los que se ha hablado son más particularmente unos cationes que provienen de metales alcalinos o alcalino-térreos como el sodio, el potasio o el calcio. -----

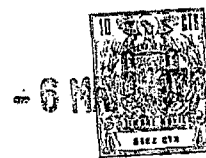
10. Las funciones hidroxil pueden estar protegidas por cualquiera de los procedimientos conocidos, en particular por esterificación o eterificación, teniendo lugar la esterificación preferentemente con ácidos carboxílicos tales como los ácidos alcancarboxílicos. -----

15. Los halógenos que pueden estar presentes como substituyentes son el flúor, el bromo, el cloro y el yodo, pero preferentemente es el cloro. -----

Los compuestos de fórmula I particularmente interesantes son los compuestos de fórmula Ia: -----

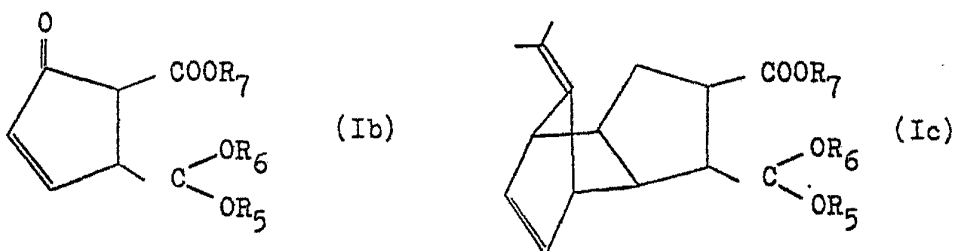


(Ia)



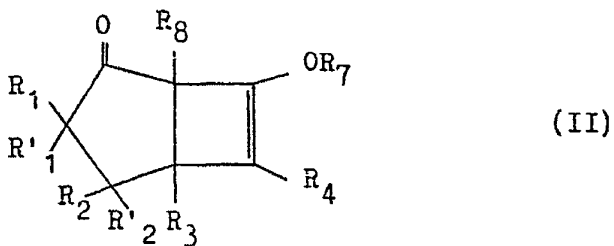
diversamente substituídos que son unos intermediarios más particularmente utilizables en la síntesis de las prostaglandinas de la serie E y de la serie F. - - - - -

Los compuestos de fórmulas Ib y Ic: - - - - -



5. diversamente substituídos son también unos compuestos interesantes puesto que son unos intermediarios en la síntesis de las prostaglandinas de la serie A. - - - - -

10. La presente invención se refiere también a un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula I por ozonólisis de los compuestos de fórmula II - - - - -



en la cual R₁, R'₁, R₂, R'₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ tienen la significación dada para la fórmula I. - - - - -

Esta ozonólisis se conduce preferentemente en presencia de ozono a baja temperatura en un solvente para pre-

- 6 MAYO 1971

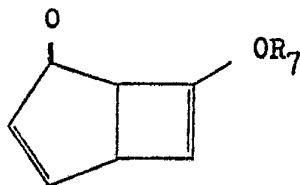


parar el ozónido, y después reducción del ozónido en un sol-
vente en presencia de anhídrido sulfuroso (ver por ejemplo:
R. De Master, Diss. Abst. Int. B., 31, 5871 (1971)). - - -

- El solvente utilizado en la etapa de preparación
5. del ozónido es preferentemente una mezcla de cloruro de me-
tileno y de metanol y la reacción se conduce a -77°C (por
ejemplo en una mezcla de hielo carbónico/acetona). La re-
ducción del ozónido se efectúa adicionando anhídrido sulfu-
roso líquido y un solvente polar a la solución obtenida pre-
cedentemente. Este solvente polar puede ser en particular
10. un alcohol o una mezcla de alcohol tal como el metanol, el
etanol o el glicol. La utilización del anhídrido sulfuroso
cuyo punto de ebullición es de -10°C , obliga a operar a ba-
ja temperatura del orden de -20°C . El anhídrido sulfuroso
15. utilizado preferentemente es el anhídrido sulfuroso bidesti-
lado. El anhídrido sulfuroso desempeña la función de reduc-
tor del ozónido y cataliza la formación del acetal. - - - -

El compuesto de fórmula II se prepara preferente-
mente por uno de los procedimientos siguientes: - - - - -

20. a) a partir de un compuesto de fórmula III: - - -

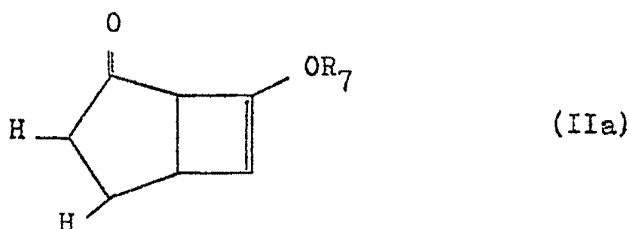


(III)

en la cual R₇ tiene la significación dada para la fórmula I,
por reducción selectiva del doble enlace en posición 3 de la

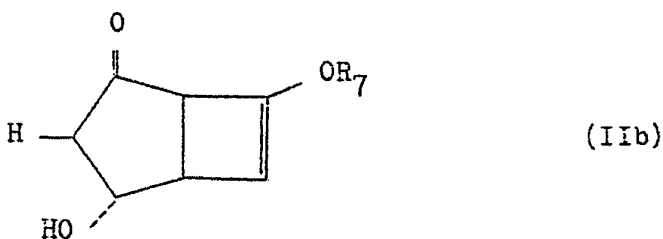


3,6-biciclo[3,2,0]heptadien-2-ona, en particular con la ayuda de hidrógeno en presencia de un catalizador selectivo, tal como el platino, se obtiene así un compuesto de fórmula IIa en la cual R'₁ y R'₂ representan un átomo de hidrógeno:



5. y en la cual R₇ tiene la significación dada para la fórmula I. -----

10. b) A partir de un compuesto de fórmula III dada precedentemente por epoxidación del doble enlace en posición 3 (ver A. Guzman y al., Prostaglandins, 8, 85 (1974)), seguida de una reducción del enlace epóxido para obtener un compuesto IIb de fórmula: -----

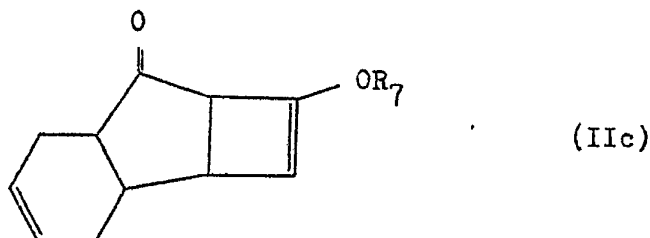


15. en la cual R₇ tiene la significación dada para la fórmula I, pudiendo el radical hidroxí estar protegido por cualquiera de los procedimientos conocidos, tal como la esterificación. La epoxidación se conduce preferentemente en presencia de agua oxigenada en medio alcalino, en un solvente como el me



5. tanol, en frío a una temperatura del orden de -15 a -20°C , la reducción del epóxido se realiza selectivamente por ejemplo utilizando la amalgama de aluminio en un solvente aprótico polar, tal como la dimetilformamida, en atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón. La función hidroxil así obtenida es fijada en posición α por razones estéricas. - - - - -

c) A partir del compuesto de fórmula III, por acción de un compuesto diénico conjugado para formar un compuesto de fórmula IIc - - - - -



10. en la cual R_7 tiene la significación dada para la fórmula I. En efecto, el doble enlace en posición 3 del compuesto III es activado por la presencia del grupo cetónico en α y constituye así un compuesto dienófilo sobre el cual se pueden efectuar cicloadiciones 1,4 de tipo Diels y Alder; estas reacciones son bien conocidas, pueden ser conducidas en un solvente alcohólico en condiciones suaves. En particular, se puede hacer reaccionar como compuesto diénico el dimetilfulveno, el compuesto así obtenido es particularmente interesante, puesto que protege el doble enlace en posición 3

15. de la ciclopentanona, la cual podrá ser reconstituída al final de la síntesis por una reacción de tipo retro Diels y

20.

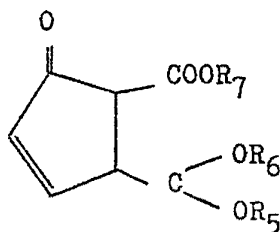


Alder por tratamiento en diglima, en benceno, en tolueno o en tetrahidrofurano hacia 150 a 190°C (ver A. Ichihara y al., Tetrahedron Letters, 4231 (1974)). - - - - -

5. d) A partir del compuesto de fórmula III, por unas reacciones de adición sobre el doble enlace del tipo adición 1,4 de Michael, por ejemplo para fijar unos radicales alcoilos sobre el doble enlace por acción de alquil litio, unas adiciones dipolares 1,3 o unas adiciones fotoquímicas, tal como la descrita por B. Graser-Reid y al., (10. Tetrahedron Letters, 297 (1975)), que permiten introducir unos substituyentes a una y otra parte del doble enlace y conducen a unas prostaglandinas substituídas en 10 y 11. -

15. e) A partir del compuesto de fórmula III, por al coilación o halogenación de las posiciones situadas a una y otra parte de la función cetónica por procedimientos conoci dos. - - - - -

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse tam bién a partir de los compuestos de fórmula IV - - - - -



(IV)

en la cual R₅, R₆ y R₇ tienen las significaciones dadas pa

- 6 MAYO 1970
SECRET

ra la fórmula I, -----

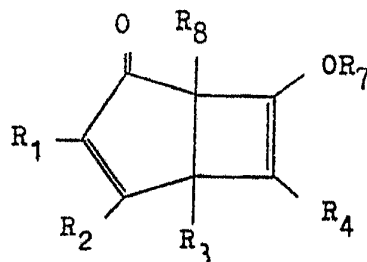
por tratamiento de estos compuestos de la misma manera que se ha descrito para los compuestos de fórmula III. -----

Así el doble enlace de estos compuestos

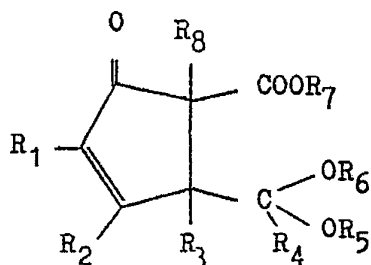
- 5. - puede ser hidrogenado,
- puede constituir el objeto de adiciones de tipo Michael, de adiciones dipolares 1,3 o fotoquímicas o,
- puede ser epoxidado y reducido para fijar en el mismo un grupo hidroxilo. -----

- 10. El compuesto IV es como el compuesto III un dienófilo sobre el cual se pueden practicar unas cicloadiciones 1,4 de tipo Diels y Alder. -----

Las mismas secuencias de reacción pueden utilizarse en compuestos de fórmula III' ó IV' que presentan ya unas substituciones. -----



(III')



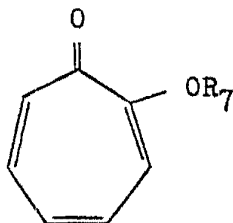
(IV')

en las fórmulas R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇ y R₈ tienen la significación dada en la fórmula I. -----

Estos compuestos III, III', IV, IV' pueden prepararse por procedimientos que serán descritos a continuación.

5. Algunos de los compuestos de fórmula III y III' son ya conocidos y han sido ya preparados (ver por ejemplo: W.G. Dauben y al., J. Amer. Chem. Soc., 85, 2616 (1963); K.F. Koch, Adv. Alicycl. Chem., 257 (1967)). -----

10. Se preparan preferentemente por tratamiento de un derivado de α -tropolona de fórmula V: -----



(V)

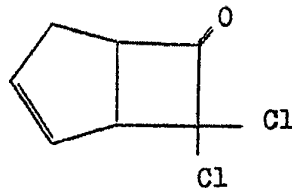
por irradiación. -----

La irradiación se efectúa preferentemente en un solvente tal como el metanol a una temperatura próxima a



0°C, estando asegurada la irradiación por una lámpara ultra violeta a alta presión Hanau TQ-150. A fin de asegurar un rendimiento prácticamente cuantitativo, es indispensable vigilar la temperatura y utilizar metanol bidestilado, la concentración del producto V debe también estar comprendida entre 10 y 40 mM/l. -----

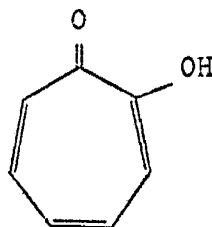
Las tropolonas de fórmula V son conocidas y pueden prepararse por ejemplo por adición del ciclopentadieno sobre el dicloroceteno (H.C. Stevens y al., J. Amer. Chem. Soc., 87, 5257 (1965); L. Ghosez y al., Tetrahedron Letters, 135, (1966)), lo que conduce a un compuesto bicíclico de fórmula VI: -----



(VI)

Este compuesto es transformado en α -tropolona por el método de Stevens (ver referencia precedente). -----

15. Después la α -tropolona obtenida de fórmula Va: -



(Va)

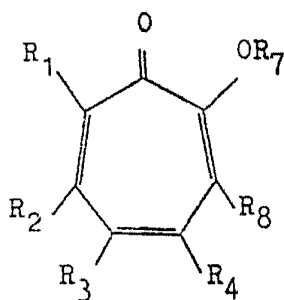
es eterificada o esterificada por métodos clásicos. Por ejem



plo, la α -tropolona puede ser metilada por acción del diazometano en éter metílico. (J.W. Cook y al., J. Chem. Soc., 503 (1951); W.E. Doering y al., J. Amer. Chem. Soc., 73, 828 (1951)).

5. Los éteres terpénicos de la α -tropolona presentan la ventaja de conducir a productos resueltos desde el principio de la síntesis, es así el caso de los éteres de mentilo, de borneol, de isoborneol, por ejemplo. En cuanto los éteres en los cuales R_7 representa un radical halógeno metil o trimetilsilil, éstos presentan la ventaja de que son más lábiles y conducirán a compuestos I ventajosos para la síntesis de las prostaglandinas.

Se conocen también unas tropolonas substituídas de fórmula V'



(V')

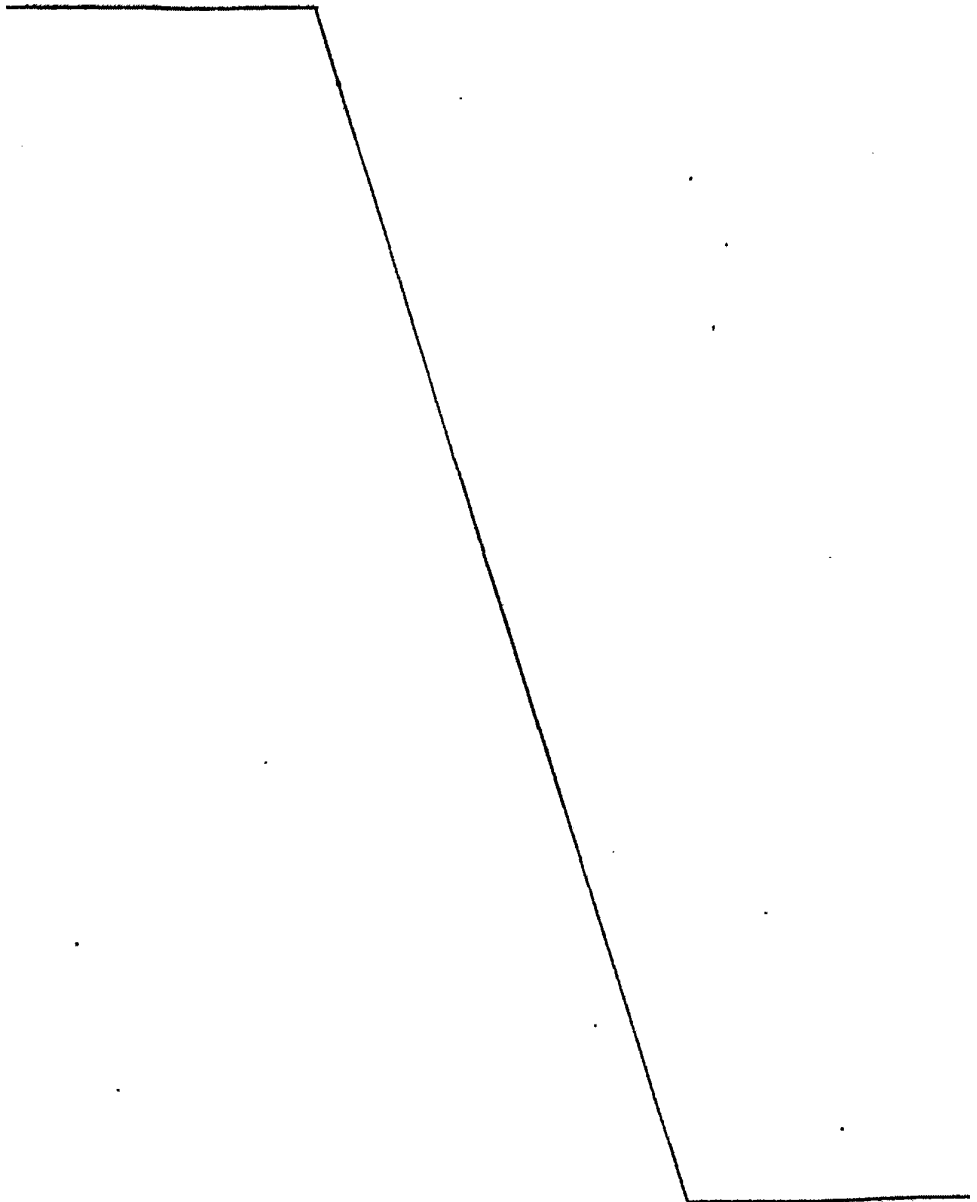
15. en las cuales, los diferentes substituyentes de la tropolona tienen las significaciones dadas en la fórmula I y son en particular unos grupos alquilo, unos átomos de halógeno o unos radicales hidroximetilo o ciano (ver las referencias citadas precedentemente) o éstas se preparan por procedimientos análogos a los descritos para los compuestos de fórmula
- 20.

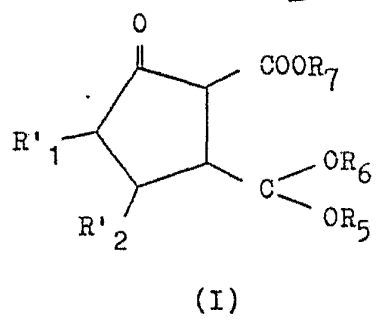
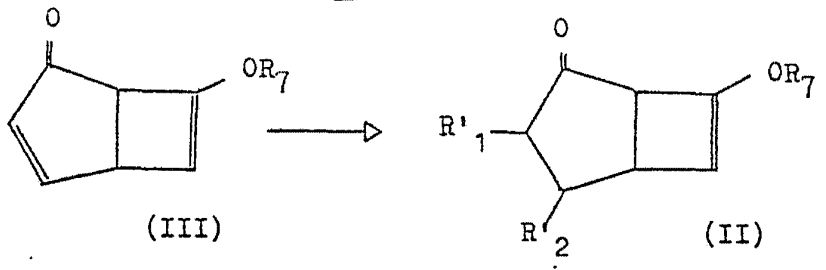
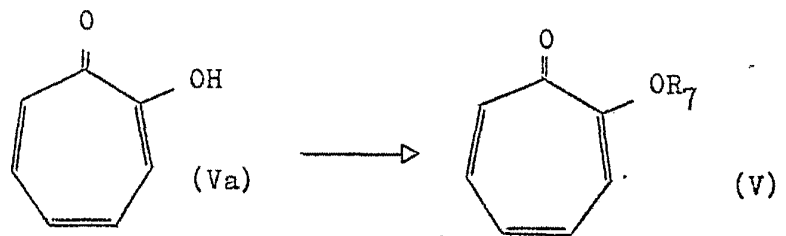
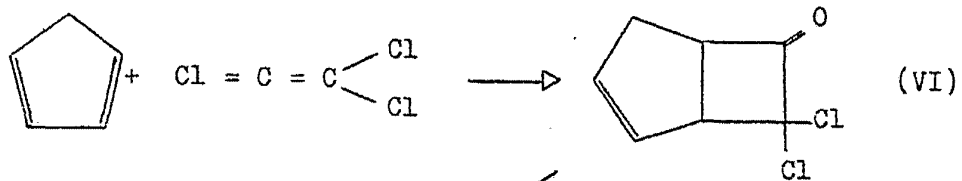
6 MAY 1976

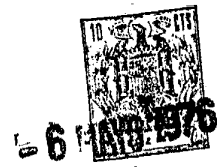
mula V utilizando unos compuestos substituidos. Estos compuestos conducirán a unos compuestos de fórmula I substituidos, por las mismas secuencias de reacción que las descritas precedentemente. - - - - -

5.

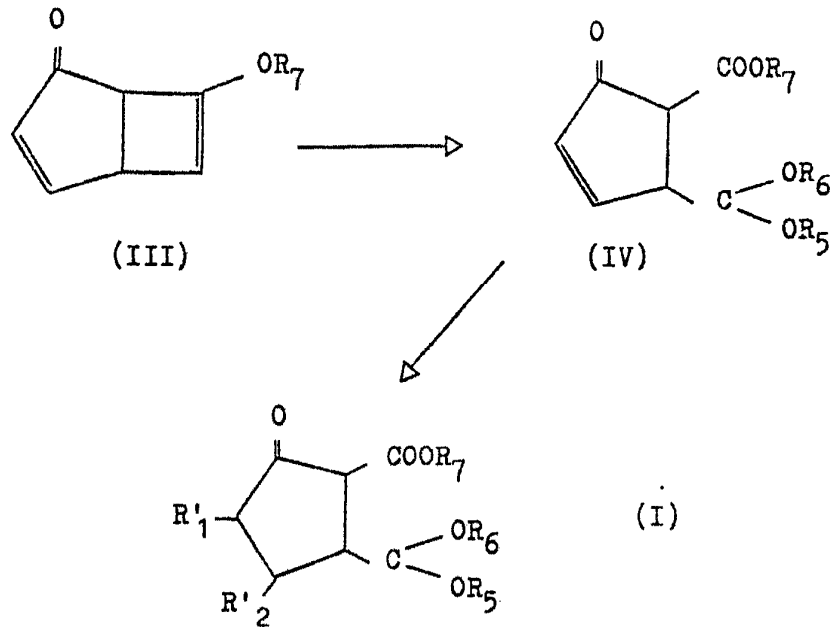
Se puede ilustrar un esquema de reacción para la preparación de compuestos I de la manera siguiente: - - - - -





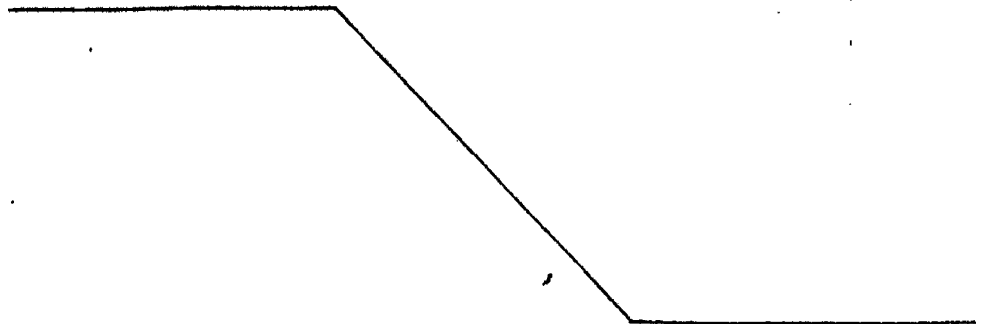


o bien, en una variante, a partir del compuesto III - - - -



5. en estas fórmulas, los sustituyentes tienen las significaciones dadas para la fórmula I, desde luego, la secuencia de reacción es la misma partiendo de compuestos Va ó V sustituidos y se obtienen compuestos I que presentan unos sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_8 diferentes del hidrógeno. -

Los productos de fórmula I permiten preparar unas prostaglandinas sustituidas de manera variada particularmente por la secuencia de reacción siguiente: - - - - -





En estas fórmulas R_5 , R_6 y R_7 tienen las significaciones dadas para la fórmula I, Hal representa un átomo de halógeno y Alk un radical alquilo. - - - - -

5. En este esquema de reacción, con el fin de simplificar, se han representado unos ciclos ciclopentánicos no sustituidos, desde luego las secuencias de reacción son las mismas partiendo de compuestos de fórmula I que presenten los substituyentes R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 y R_8 . - - - - -

10. A fin de simplificar la nomenclatura, los átomos de carbono de los ciclos pentánicos serán numerados como se ha indicado para el ácido prostánico. - - - - -

15. El compuesto de fórmula I es transformado en diéster VII por una alcoilación seguida de una adición de un halogenuro que corresponde a la cadena con carácter alifático que se desea fijar en posición 8 de la prostaglandina. En el caso presente, a fin de preparar una prostaglandina natural, el compuesto fijado es el éster etílico del yoduro-7 de heptilo. - - - - -

20. La alcoilación en posición 8 del compuesto VII se efectúa en presencia de hidruro de potasio en dimetilsulfóxido anhidro (D.M. Pond y al., J. Org. Chem., 32, 4064 (1967); C.A. Brown, J. Org. Chem., 39, 3913 (1974)), después se adiciona el éster etílico precedente preparado por ejemplo a partir del tetrahidropirano (M.E. Synerholm, J. Amer. Chem. Soc., 69, 2581 (1947); D.E. Ames y al., J. Chem. Soc., 174 (1950)). - - - - -



El diéster VII así obtenido es descarboxilado para obtener el compuesto VIII por tratamiento con cianuro de potasio en triamida del ácido hexametilfosfórico (HMPT) (P. Muller y al., Tetrahedron Letters, 3565 (1973)). - - - - -

5. El acetal VIII es transformado en aldeído de fórmula IX por un tratamiento ácido. - - - - -

El aldehído IX es entonces alcoilado para dar el compuesto de fórmula X, o bien por tratamiento por el dimetiloxo-2-fosfonato de heptilo en dimetoximetano en presencia de hidruro de sodio (E.J. Corey y al., J. Amer. Chem. Soc., 91, 5675 (1969); 92, 397 (1970); 93, 1491 (1971)), o bien por condensación aldólica regioespecífica del enolato de litio cinético generado a partir de la metilpentilcetona (G. Stork y al., J. Org. Chem., 39, 3459 (1974)). - - - - -

15. La enona de fórmula X es transformada en monoacetil de fórmula XI por tratamiento por el etilenglicol en presencia de una traza de ácido p-toluensulfónico. - - - - -

La reducción de la función carbonilo en posición 15 del compuesto XI se realiza, o bien por el borohidruro de sodio, o bien por el borohidruro de zinc (P. Crabbé y al., J. Chem. Soc. Perkin I, 810 (1973)) y conduce a una mezcla de alcohol en 15 α y 15 β , que son separados por cromatografía preparativa sobre gel de sílice. - - - - -

25. La hidrólisis ácida del compuesto de fórmula XII que presenta la función alcohol en posición 15 α regenera



la función cetónica en función 9, después la hidrólisis alcalina en posición 1 conduce a la 11-dehidroxi PGE₁. - - -

5. Desde luego, partiendo de un compuesto en el cual R'₁ y R'₂ representan un doble enlace como el compuesto Ib se habría obtenido de la misma manera la prostaglandina A₁.

Partiendo del compuesto Ic y al final de reacción practicando una reacción retro Diels y Alder, se obtiene también una prostaglandina A₁. - - - - -

10. Partiendo de un compuesto en el cual R'₂ es una función hidroxilo que se había tenido cuidado de proteger, por ejemplo por esterificación, se habría obtenido una prostaglandina del tipo E₁ liberando la función hidroxilo. - -

15. Aunque en este esquema de reacción se haya empezado por fijar la cadena en posición 8, es posible siguiendo las mismas secuencias de reacción empezar por fijar una cadena en posición 12. - - - - -

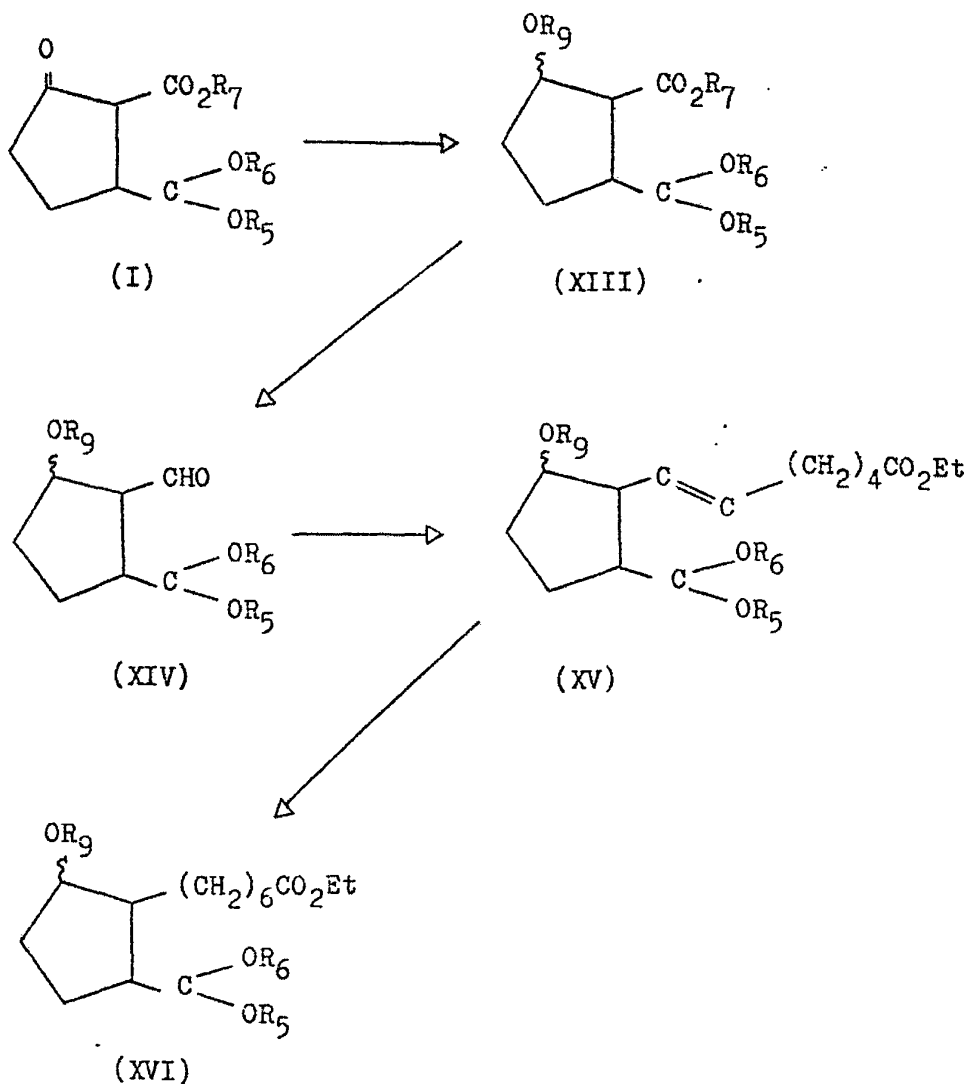
20. Una de las ventajas de esta síntesis, además del hecho de que es rápida, es la de permitir la preparación de prostaglandinas que lleven substituyentes variados en posición 8, 10, 11 y 12 partiendo de un compuesto de fórmula I apropiado y, además, es posible fijar en posición 8 unas cadenas de estructuras variadas, en particular unas cadenas que comprenden varias insaturaciones o unas cadenas que contienen unos radicales 1,2 ciclopropileno ó ciclopropil-1-ilideno-2 o por ejemplo unos radicales de tipo furano, te-

25.



trahidrofurano, pirano diversamente substituídos. - - - - -

Pero a partir de los compuestos de fórmula I, es posible también sintetizar unas prostaglandinas por otro esquema de reacción ilustrado a continuación: - - - - -



5. en estas fórmulas R_5 , R_6 y R_7 tienen la significación dada para la fórmula I y R_9 es un radical protector de la función hidroxí por ejemplo un grupo alquilo, y Et es el radi



cal etilo. - - - - -

El compuesto I es transformado en una mezcla de alcohol en posición 9 de fórmula XIIIa por reducción de la función carbonilo en posición 9. - - - - -

5. La función alcohol del compuesto XIIIa es protegida por eterificación para formar el compuesto de fórmula XIII. - - - - -

10. El compuesto XIII es transformado en el compuesto XIV por reducción del éster en posición 8 en presencia de hidruro de diisobutil aluminio en tolueno a -70°C (L.I. Zakharkin y al., Tetrahedron Letters, 619 (1962)). - - - - -

El aldehído XIV es transformado en el compuesto XV por reacción de la sal de sodio, del ácido trifenílfosfoniohexanoico en dimetilsulfóxido anhidro. - - - - -

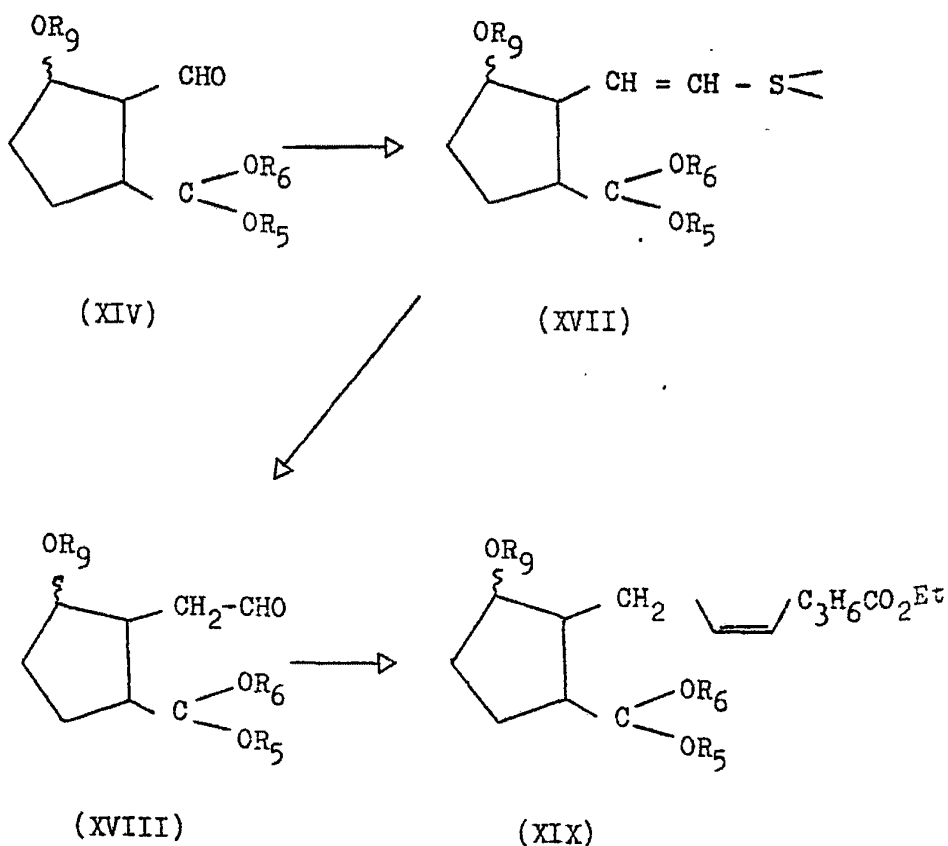
15. El compuesto XV es transformado en el compuesto XVI precursor de las prostaglandinas de la serie 1 por reducción catalítica. - - - - -

20. La cadena en posición 12 es fijada de la misma manera que ha sido descrita precedentemente para el compuesto de fórmula VIII con la sola diferencia de que no es necesario pasar por el intermedio de un compuesto de tipo XI, puesto que la función en posición 9 está ya protegida. Se obtendrá así un compuesto 11-dehidroxi PGF_1 . Como se ha dicho anteriormente, se pueden obtener por el mismo esquema de reac



ción otras numerosas prostaglandinas, en particular la prostaglandina F₁. - - - - -

Para preparar prostaglandinas de la serie 2, se puede operar según el esquema de reacción siguiente: - - - - -



5. Partiendo del compuesto XIV, se prepara el compuesto XVII por tratamiento con trifenilfosforanilideno-fenilmercaptometano en dimetilsulfóxido, lo que conduce a una mezcla de cis- y de transtioetervinílico (N. Finch y al., J. Org. Chem., 38, 4412 (1973)). - - - - -



La reacción del producto XVII con el acetato mer
 cúrico en acetonitrilo seguida del hendidido reductor del com
 puesto de adición organomercuríco por la amalgama de alumi
 nio en tetrahidrofurano y de la hidrólisis del acetoxifenil
 mercaptoacetal con carbonato de potasio en metanol conduce
 5. al aldehído XVIII. - - - - -

El tratamiento del compuesto XVIII por la sal de
 sodio del ácido trifenilfosfonio pentanoico en dimetilsulfó
 xido anhidro conduce al compuesto XIX precursor de las pros
 taglandinas de la serie 2 (I. Vlattas y al., Tetrahedron
 10. Letters, 4451 (1974)), que puede ser tratado como se ha di
 cho anteriormente. - - - - -

Aunque en los dos esquemas de reacción precedentes
 se haya empezado por fijar la cadena en posición 8, es posi
 ble efectuar la misma secuencia de reacción empezando por
 15. fijar la cadena en posición 12. - - - - -

Los ejemplos siguientes se destinan a ilustrar
 ciertos modos de realización del procedimiento según la pre
 sente invención, pero no constituyen ninguna limitación del
 20. mismo. - - - - -

Ejemplo 1

A una solución de 20 ml de hidróxido de sodio al
 30% y 15 ml de dietilenglicol monometiléter, mantenido a
 0º, se adicionan 100 ml de éter, después 6 g de bis(N-me
 25. til N-nitroso) tereftalamida (con agitación magnética). Se



- mantiene a 0° (baño de hielo) y se destila el diazometano en un recipiente que contiene éter. La solución de diazometano es adicionada a una solución de 50 ml de éter que contiene 1,25 g de α -tropolona (Va). La mezcla de reacción es conservada una hora a 0°, después 2 horas a temperatura ordinaria. El exceso de diazometano es destruido por algunas gotas de ácido acético. El éter es evaporado bajo vacío, liberando el éter metílico de la α -tropolona (V). - - - - -
- 5.

Ejemplo 2

- Una solución que contiene 0,9 g del éter metílico de la α -tropolona (V) en 240 ml de metanol redestilado y anhidro es enfriada a 0° y conservada bajo atmósfera de argón. Esta solución es irradiada con una lámpara ultravioleta de alta presión Hanau TQ-150 a 0° durante 6 horas. El solvente es eliminado con un rotavapor bajo presión reducida. El residuo aceitoso es destilado bajo vacío elevado $E < 80^\circ$ dando la 7-metoxi-3,6-biciclo [3,2,0]heptadien-2-ona (III). - - - - -
- 10.
- 15.

Ejemplo 3

- Se adicionan 80 mg de óxido de platino a 30 ml de acetato de etilo destilado. Después de evacuación del aire, se coloca en atmósfera de hidrógeno y se reduce el catalizador al platino. Se disuelven 580 mg del compuesto del ejemplo 2 (III) en 75 ml de acetato de etilo destilado y se adiciona el platino perhidrogenado. La mezcla es hidrogenada a presión ordinaria y a temperatura ambiente hasta absorción
- 20.
- 25.



de hidrógeno que corresponde a un equivalente. Después de absorción, se filtra el catalizador, se evapora el solvente con el rotavapor y se destila el producto bajo vacío a 60°. Se obtiene así la 7-metoxi-6-biciclo[3,2,0]heptano-2-ona

5. (IIa): líquido incoloro; γ_{\max} 3070, 1730 y 1625 cm^{-1} , R.M.N. 4,75 (s, vinil H), 3,60 n.p.m. (s, Me). - - - - -

Ejemplo 4

Se adicionan 5,7 ml de metanol a una solución que contiene 1,62 g del compuesto del ejemplo 3 en 29 ml de cloro de metileno. Se enfría la mezcla a -77° (CO₂ + acetona) y se somete la solución enfriada a una corriente de ozono seco. Después de algunos minutos aparece una ligera coloración azul. Se disipa por paso de una corriente de argón seco durante en algunos segundos. A la solución así obtenida, se

10. adicionan 2 ml de anhídrido sulfuroso por destilación (-10°). Después de 5 minutos a -77°, 4 horas a -20°, una hora a 0° y una hora a temperatura ordinaria, se evaporan los solventes bajo vacío, con el rotavapor y por extracción según la

15. técnica usual, se obtiene el éster metílico del ácido 5-(di metoximetil)-ciclopentano-2-ono-1-oico: aceite incoloro, max

20. 1750-1730 cm^{-1} , R.M.N. 4,25 (d, J = 5 Hz, acetal H), 3,70 (s, Me éster), 3,35 p.p.m. (d, J = 1,5 Hz, 2 x OMe), FeCl₃ test: positivo. - - - - -

Ejemplo 5

25. Se opera como en el ejemplo 4 partiendo del compuesto del ejemplo 2, la 7-metoxi-3,6-biciclo[3,2,0]hepta-



dien-2-ona, se obtiene el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-ciclopent-3-en-2-on-1-oico. - - - - -

Ejemplo 6

5. A una solución de litio dimetilcobre preparada a partir de 250 mg de yoduro cuproso en 20 ml de éter anhidro, enfriada a -10° , se adiciona gota a gota una solución de metil litio 2 molar, bajo argón, hasta decoloración. Se adicionan a esta solución, gota a gota, 220 mg de la ciclonentanona obtenida en el ejemplo 5 en 15 ml de éter anhidro,
10. conservando a temperatura entre -20° y -25° durante 15 minutos. Se adiciona a continuación una solución acuosa de cloruro de amonio y se agita una hora a temperatura ordinaria. Se extrae con éter, se lava y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtra, se evapora el solvente bajo vacío y
15. cromatografía sobre 25 g de Florisil. Se aísla así el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-4-metilciclopentan-2-on-1-oico. - - - - -

- Utilizando como producto de reacción el compuesto del ejemplo 5 y el etil litio se obtiene el éster metílico del ácido
20. 5-(dimetoximetil)-4-etilciclopentan-2-on-1-oico. - - - - -

Utilizando como producto de reacción el compuesto del ejemplo 5 y el vinil litio se obtiene el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-4-vinilciclopentan-2-on-1-oico. - - -

- Utilizando como producto de reacción el compuesto del ejemplo 5 y el ciclopropilitio se obtiene el éster metílico del
- 25.



ácido 5-(dimetoximetil)-4-ciclopropilciclopentan-2-on-1-oico.

Utilizando como producto de reacción el compuesto del ejemplo 5 y el butil litio se obtiene el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-4-butilciclopentan-2-on-1-oico. - - -

5. Utilizando como producto de reacción el compuesto del ejemplo 5 y el fenil litio se obtiene el éster metílico del ácido 5-(dimetoximetil)-4-fenilciclopentan-2-on-1-oico. - - -

Ejemplo 7

10. El tratamiento de 10 g de tetrahidropirano con cloruro de acetilo a reflujo en benceno anhidro, en presencia de cloruro de zinc proporciona el éster metílico del alcohol 5-cloropentílico. La reacción de este derivado clorado con el malonato de etilo, en presencia de sodio y de yoduro de sodio, a reflujo en alcohol etílico, da la lactona éster del
15. ácido ω -hidroxi-heptanoico. Este se convierte en éster etílico del ácido bromo-7-heptanoico por tratamiento con ácido bromhídrico y ácido sulfúrico en solución en ácido acético. El éster etílico del ácido bromo-7-heptanoico se convierte en derivado yodo-7-heptanoico por reacción con el yoduro de
20. sodio en acetona anhidra, 2 h a temperatura ordinaria. - - -

Ejemplo 8

Se adicionan rápidamente bajo argón, 320 mg del ceto-éster obtenido en el ejemplo 4, en solución en 3 ml de dimetilsulfóxido anhidro (destilado sobre hidruro de calcio)



- a una dispersión aceitosa de 75 mg de hidruro de potasio (330 mg de mezcla al 22,5%; 1,8 mml). Después de agitación a temperatura ordinaria durante 15 minutos (cese de la evolución del hidrógeno), se adiciona 900 mg del compuesto obtenido puro en el ejemplo 7 y la mezcla de reacción se agita durante 27 h a temperatura ordinaria. Se vierte a continuación en una mezcla agua-hexano, se extrae con hexano, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se obtiene después de cromatografía el diéster de fórmula VII en el cual R₅, R₆ y R₇ representan el radical metil y Alk el radical etilo:
5. aceite, ν_{\max} 1745-1730 cm⁻¹, R.M.N. ca. 4,12, 4,16 (acetal H), 3,95 (q, J = 7 Hz, CH₂Me), 3,55 (s, Me éster), 3,25 (s, OMe), 1,20 p.p.m. (t, J = 7 Hz, CH₂Me); m/e 340 (M⁺-MeOH). -
- 10.

Ejemplo 9

15. Se adicionan, bajo atmósfera de argón, una mezcla que contiene 37 mg (0,1 mml) de diéster del ejemplo 8, 10 mg de cianuro de sodio (0,2 mml) y 1 ml de hexametilfosfotriamida (redistilada sobre sodio) a 75° durante 1 1/4 horas, después una noche a temperatura ordinaria. Se adiciona a continuación, bajo campana, la mezcla de reacción a una mezcla de ácido clorhídrico al 10% en agua y hexano. A continuación se extrae y se seca sobre sulfato de sodio y carbonato de potasio. Después de filtración y evaporación de los solventes bajo vacío, se obtiene el monoéster de fórmula VIII en el cual
20. R₅ y R₆ representan un radical metilo y Alk un radical etilo: líquido, ν_{\max} 1730 cm⁻¹; R.M.N. ca. 4,12, 4,16 (acetal H), 4,05 (q, 7 Hz, CH₂Me), 3,35 (s, 2 x OMe); 1,2 p.p.m. (t,
- 25.



J = 7 Hz, CH₂Me). - - - - -

Ejemplo 10

Se agita una solución que contiene 50 mg del acetato del monoéster obtenido en el ejemplo 9 en 4 ml de acetona y 4 mg de ácido p-toluensulfónico monohidrato, durante 62 h a temperatura ambiente, bajo argón. Se vierte en agua, se extrae con éter, se lava con la ayuda de una solución de bicarbonato, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora bajo vacío. Se aísla así el aldehído de fórmula IX en forma pura. - - - - -

Ejemplo 11

Se agita, bajo argón seco, 368 mg de dimetiloxo-2-fosfonato de heptilo (1,65 mml) en 10 ml de dimetoxietano (redistilado sobre hidruro doble de litio y aluminio), a los cuales se adicionan 68 mg de hidruro de sodio (solución aceitosa a 55-60%; 1,65 mml) en 11 ml de dimetoxietano. Después de una hora a temperatura ambiente, se enfría la mezcla a -15° y se adicionan rápidamente 400 mg del aldehído de fórmula IX, obtenido en el ejemplo 10, en 6 ml de dimetoxietano. Después de 2 1/2 horas entre -10° y 0°, la mezcla es conservada una noche a temperatura ordinaria. Se adicionan aproximadamente 0,1 ml de ácido acético para disolver los sólidos. A continuación, se evapora a sequedad con el rotavapor, después se cromatografía sobre una columna de 60 g de gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno y acetato de etilo.



Se recoge un aceite ligeramente coloreado purificado por cromatografía preparativa sobre gel de sílice. Se obtiene así la enona de fórmula X en forma pura. - - - - -

Ejemplo 12

5. Se calienta una solución que contiene 200 mg de la enona de fórmula X obtenida en el ejemplo 11 en 100 ml de benceno anhidro, 25 ml de etilenglicol y 10 mg de ácido p-toluensulfónico. Se elimina el agua por destilación azeotrópica. Se sigue la reacción por cromatografía y se prosigue el
10. calentamiento hasta disminución de la intensidad (coeficiente de extinción molecular) de la enona en ultravioleta. Se enfría, se vierte en agua, se lava con bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de sodio y se destilan los solventes bajo vacío elevado. Se purifica el monocetal de fórmula XI por cromatografía preparativa sobre placas de sílice. - - - - -
- 15.

Ejemplo 13

20. Se disuelven 120 mg del monocetal de fórmula XI obtenido en el ejemplo XII en 20 ml de dimetoximetano destilado. Se adiciona una solución de borohidruro de zinc en dimetoxietano, preparada por reacción entre el borohidruro de sodio y el cloruro de zinc. Se deja reaccionar 2 h a temperatura ordinaria. Se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo, se lava y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se
25. filtra y se evaporan los solventes bajo vacío. - - - - -



La mezcla de alcoholes de fórmula XII se separa por cromatografía preparativa sobre capa delgada sobre gel de sílice. Se aislan así los isómeros (R) y (S) en forma pura. - - - - -

5. Ejemplo 14

Se tratan 75 mg del alcohol en β obtenido en el ejemplo 13 con una solución que contiene 5 mg de ácido p-toluensulfónico en 5 ml de acetona una noche a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona un exceso de una solución de bicarbonato de sodio y se evaporan los 4/5 del volumen. Se adicionan a continuación 10 ml de una solución metanólica que contiene 200 mg de carbonato de potasio y se conserva una noche a temperatura ordinaria para hidrolizar el éster en C-1. Se sigue el curso de la reacción por cromatografía sobre capa delgada, y se aísla la 11-deshidroxi-PGE₁.

15. Ejemplo 15

A una solución de 0,068 g (0,50 mmol.) de 7-metoxi-3,6-biciclo- $\sqrt{3,2,0}$ -heptadien-2-ona en 5 ml de metanol se adicionan 0,042 g de acetona cianohidrina (Aldrich) y dos gotas de una solución acuosa de carbonato de potasio al 10%. Después de agitación a 50° durante 2 horas, el etanol es eliminado y se adiciona éter y la solución es lavada con agua destilada y secada sobre sulfato de sodio para dar 0,05 g de 4-ciano-7-metoxi-3,6-biciclo- $\sqrt{3,2,0}$ -heptadien-2-ona en forma de un aceite amarillo después de cromatografía sobre columna

(SiO₂ Merck/n-hexano 60:40 benceno). - - - - -

Ejemplo 16

Los productos del ejemplo 6 pueden obtenerse partiendo del compuesto del ejemplo 2 sobre el cual se hace reaccionar el derivado litio cobre correspondiente, lo que conduce a la 7-metoxi-6-biciclo-[3,2,0]-hepteno-2-ona-4-substituida correspondiente que se ozonoliza por el procedimiento del ejemplo 4. - - - - -

5.

Las referencias dadas entre paréntesis están destinadas a ilustrar ciertos procedimientos analógicos. - - -

10.

Otros procedimientos de preparación de las prostaglandinas a partir de los compuestos de fórmula I se describen en detalle en la solicitud de patente 447.917, del mismo solicitante, presentada con fecha 6 mayo 1976. - - -

Se señala que, si bien la invención se ha desarrollado ampliamente y haciendo referencia a la preparación de varios tipos de compuestos, su objeto queda delimitado por el alcance de las reivindicaciones anexas. - - -

15.

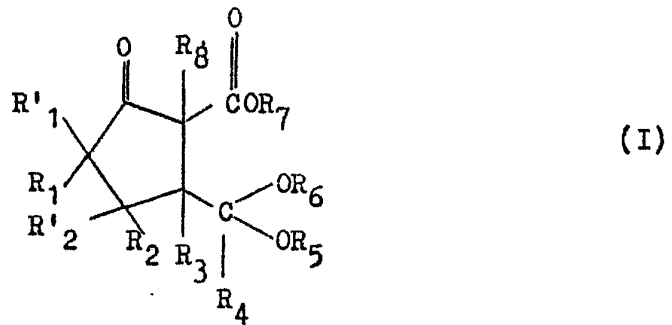
A los efectos consiguiente se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - -

20.

POOR
QUALITY

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de derivados acetálicos y, más particularmente, de un compuesto de fórmula I -



5. en la cual R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 y R_8 representan separadamente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical con carácter alifático, un radical hidroximetilo libre o protegido o un radical ciano; - - - - -

R'_2 puede ser además un radical arilo, cicloalifático o un radical hidroxilo libre o protegido; - - - - -

10. R'_1 y R'_2 tomados juntos pueden representar un doble enlace o un radical alquileo o alcenileno sustituido o no sustituido; - - - - -

15. R_5 y R_6 representan separadamente un radical con carácter alifático o, tomados juntos, un radical alquileo o alcenileno no sustituido o sustituido; - - - - -

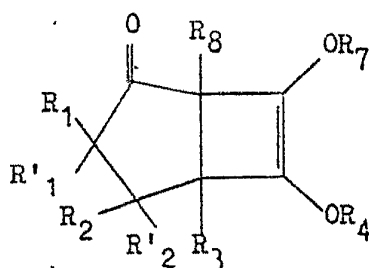
R_7 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radi-

cal con carácter alifático, un radical arilo, cicloalifático substituido o no substituido, un radical terpénico, un radical silil substituido o un catión metálico, - - - - -

así como las amidas y los anhídridos de los ácidos correspondientes, - - - - -

5.

caracterizado porque se efectúa la ozonólisis del compuesto de fórmula II: - - - - -



(II)

en la cual R₁, R'₁, R₂, R'₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ tienen las significaciones dadas anteriormente. - - - - -

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la ozonólisis se conduce en presencia de ozono en un solvente, seguida de una reducción del ozónido en presencia de anhídrido sulfuroso. - - - - -

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el solvente utilizado es una mezcla de cloruro de metileno y de metanol y porque la reducción del ozónido se conduce en presencia de un alcohol. - - - - -

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones anteriores, caracterizado porque el derivado ace-
tal obtenido se somete a las operaciones necesarias para la
síntesis de prostaglandinas. - - - - -

5. 5.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS
ACETAL". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en
la presente memoria que consta de cuarenta hojas, foliadas
y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 6 MAYO 1976
P.A. M. CURELL SUÑOL

