

## NOTA DE INVESTIGACION

# SINTESIS DE 8 $\beta$ ,12 $\beta$ -METANO PROSTAGLANDINAS DE LAS SERIES E<sub>2</sub> Y F<sub>2</sub>.<sup>1</sup>

Angel Guzmán, Elfida Martínez y Esperanza Velarde.

Syntex, S.A., Division de Investigación, Apartado Postal 10-820,  
11000 México, D.F.

Joseph M. Muchowski\*

Syntex Research, Institute of Organic Chemistry, 3401 Hillview  
Avenue, Palo Alto, CA. 94304, U.S.A.

## RESUMEN

Se sintetizaron las 11-desoxi-8 $\beta$ , 12 $\beta$ -metano prostaglandinas de las series F (10a-d) y E (11a-d), a partir del ceto ester bicíclico (3a), el cual a su vez se obtuvo en rendimiento alto por medio de la reacción de la ciclopentenona 2,3-disustituida (2) con metiluro de dimetilsulfoxonio. Ninguno de los derivados de la PGE sintetizados mostró actividad apreciable en la prueba de inhibición de la secreción gástrica ácida.

The 11-deoxy-8 $\beta$ ,12 $\beta$ -methano prostaglandins of the F (10a-d) and E (11a-d) series were synthesised from the bicyclic keto ester 3a, which was obtained in high yield, by the reaction of the 2,3-disubstituted cyclopentenone 2 with dimethylsulfoxonium methylide. None of the PGE derivatives showed appreciable activity in the inhibition of gastric acid secretion.

## INTRODUCCION

Recientemente se observó<sup>2</sup> que la 11 $\beta$ , 12 $\beta$ -difluorometano PGE<sub>2</sub> (1) (mezcla de epímeros en C-15)<sup>3</sup> posee una actividad apreciable como inhibidor de la secreción gástrica en el modelo de rata con el píloro ligado<sup>4</sup>, mientras que el isómero 11 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -difluorometano no muestra esta actividad. Por lo tanto era interesante determinar si esta actividad estaba asociada principalmente con prostaglandinas del tipo "E" conteniendo la cadena  $\omega$  con orientación  $\alpha$  o si eran también necesarias las otras características estructurales de (1). Aunque son conocidos algunos prostanoides que contienen un anillo de ciclopropano entre los átomos de carbono 4,5<sup>5</sup>, 10,11<sup>6</sup>, 11,12<sup>3,7</sup> y 13,14<sup>8</sup> hasta ahora no se ha informado ninguna 8,12-metano prostaglandina. Estas son las razones por las cuales pensamos que las prostaglandinas de la serie E, con un átomo de carbono formando un puente entre las posiciones 8,12; eran de importancia sintética.

## DISCUSION Y RESULTADOS

La síntesis de los compuestos 10 y 11 se inició con la conocida ciclopent-2-en-1-ona sustituida en las posiciones 2,3<sup>9</sup> (2), la cual se hizo reaccionar con una solución del metiluro de dimetilsulfoxonio<sup>10</sup> (1.1 eq) en solución de dimetilsulfoxido (1h/30° C), obteniéndose una mezcla del éster esperado (3a) y el correspondiente ácido carboxílico (3b). Después de esterificar el ácido (eb) con solución etérea de diazometano, se obtuvo el derivado (3a) en un rendimiento de 97%. La reducción del grupo cetónico de (3a) con un exceso de hidruro de boro y sodio en metanol (-15°, 1h) produjo el alcohol (4a) (97%). Se asignó la estereoquímica  $\beta$  para el grupo oxhidrilo en la posición C-9 (numeración tipo prostaglandina) ya que no se efectúa la lactonización entre este oxhidrilo y el grupo metoxicarbonilo, así como también debido a que la absorción en RMN para los protones del ciclopropano (ver tabla) en (4a) muestra que están fuertemente protegidos (un promedio de 0.4 $\delta$ ) con respecto a los mismos protones en (3a). Esto se ha observado<sup>11</sup> para sustituyentes vecinales cis en anillos de cinco miembros. Además cuando el compuesto (4a) se transformó en el acetato (4b) (anhidrido acético-piridina/tem. amb./4h/69% de rendimiento), únicamente se afectó el doblete que se encuentra a campo alto (0.36  $\delta$ ) y que corresponde al átomo de hidrógeno endo en (4a) la señal se desplazó a 0.55  $\delta$ ). El acetato (4b) se convirtió en los prostanoides deseados por una secuencia de reacciones análoga a la descrita por Corey, et.al.<sup>12</sup>. De esta manera la hidrogenólisis catalítica (100% Pd. sobre C/1 atm/acetato de etilo) de 4b dio el alcohol primario 5, el cual se oxidó al aldehído 6 con el reactivo de Collins<sup>13</sup>. El aldehído crudo, se condensó con la sal de sodio del 2-oxoheptilfosfanato de dimetilo (dimetoxietano/2h) para dar la enona 7 en 48% de rendimiento total, a partir de 4b. La reducción de (7) con hidruro de boro y sodio en solución de metanol conteniendo cloruro ceroso<sup>14</sup> (0°), produjo una mezcla de alcoholes epiméricos 8 (99%).

Tabla 1. Espectro de RMN de las  $8\beta,12\beta$ -Metanoprostaglandinas y sus precursores.

Compuesto no.	desplazamiento químico ( $\delta$ ) <sup>a</sup>
<u>3a</u>	1.21 (s, 2H), 2.06-2.16 (m, 4H), 2.36 (d, 1H, J = 17 Hz), 2.92 (d, 1H, J = 17 Hz), 3.58 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.27 (s, 5H).
<u>4a</u>	0.36 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 1.04 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 1.20-2.05 (m, 4H), 2.24 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 2.66 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 3.07 (d, 1H, J = 19 Hz), 3.52 (d, 1H, J = 19 Hz), 3.53 (s, 3H), 4.12-4.28 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 7.03 (s, 5H).
<u>4b</u>	0.55 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 1.04 (d, J = 5.6 Hz), 1.14-1.29 (m, 1H), 1.79-2.17 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.30 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 2.59 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 3.45 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.28 (s, 5H).
<u>5</u>	0.27 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 1.01 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 1.14-1.42 (m, 1H), 1.57-1.93 (m, 1H), 2.02-2.54 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.99 (d, 1H, J $\sim$ 16 Hz), 3.34 (d, 1H, J $\sim$ 16 Hz), 3.74 (s, 3H), 5.25 (m, 1H).
<u>7</u>	0.87 (t, 3H, J = 6.4 Hz), 1.21-1.73 (m, 12H), 2.01 (s, 3H), 2.24 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 2.48 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.77 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 3.61 (s, 3H), 5.40 (m, 1H), 6.10 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 16.2 Hz).
<u>9</u>	0.52-1.00 (m, 2H), 0.87 (m, 3H), 1.13-1.87 (m, 13H), 2.02 (s, 3H), 2.15 (d, 1H, J = 16 Hz), 2.65 (d, J = 16 Hz), 3.62 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 5.18-5.42 (m, 3H).
<u>10a<sup>b</sup></u>	0.50 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 0.88 (m, 3H), 1.13 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 1.23-2.48 (m, 22H), 3.65 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 5.27-5.53 (m, 4H).
<u>10c,d</u>	0.50 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 0.88 (t, 3H, J = 5.6 Hz), 1.11 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 1.20-2.64 (m, 20H), 1.27 (s, 3H), 2.32 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.66 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 5.32-5.36 (m, 4H).
<u>11a<sup>b</sup></u>	0.87 (t, 3H, J = 5.7 Hz), 1.16-2.15 (m, 21H), 2.29 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.62 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 5.26-5.36 (m, 2H), 5.61-5.65 (m, 2H).
<u>11c,d</u>	0.80-0.95 (m, 4H), 1.16-2.16 (m, 20H), 1.27 (s, 3H), 2.29 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.63 (s, 3H), 5.18-5.49 (m, 2H), 5.66 (s, 2H).
<u>12</u>	0.70 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 0.87 (t, 3H, J = 5.7 Hz), 1.17 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 1.22-1.55 (m, 11H), 1.24 (s, 3H), 1.87 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 2.02 (s, 3H), 2.18 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 2.62 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 3.62 (s, 3H), 5.14-5.33 (m, 3H).

<sup>a</sup>Espectros determinados con espectrofotómetros Varian T-60 o Ha-100 en solución de CDCl<sub>3</sub> conteniendo como referencia interna tetrametilsilano. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón ( $\delta$ ) a partir de la referencia interna.

<sup>b</sup>El espectro del epímero den C-15 no fue significativamente diferente del obtenido para este isómero.

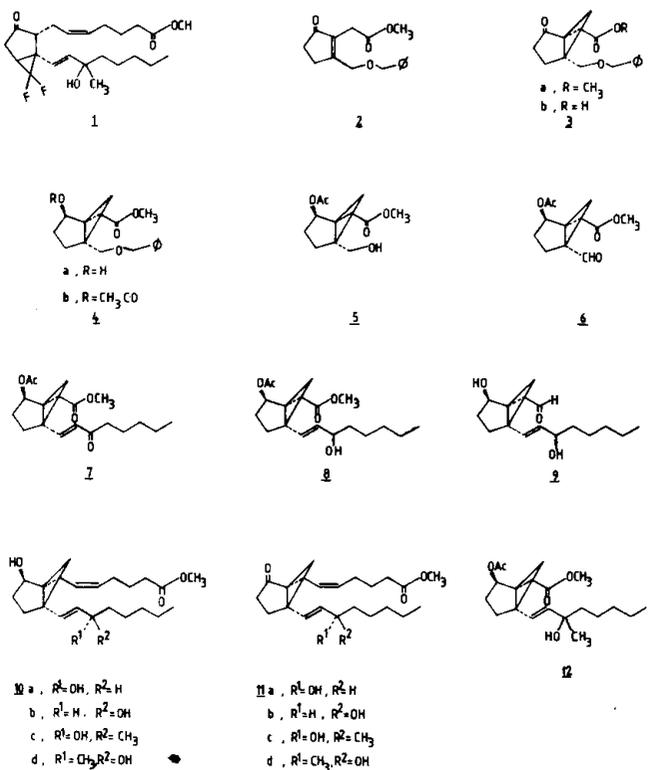
La mezcla (8), sin separar, se redujo con hidruro de diisobutil aluminio (-60°/éter) con lo cual se obtuvo una mezcla de dihidroxi aldehidos 9. Estos dihidroxi aldehidos 9, se sometieron a la reacción de formación de olefinas de Wittig, con la sal de sodio del ácido 5-trifenilfosfoniopentanoico, seguida de esterificación con solución etérea de diazometano y separación por cromatografía preparativa en capa delgada [cloruro de metileno-benceno-éter (2:1:2)], para dar los prostanoides F isoméricos 15- $\alpha$ , (más polar) 10a y

15- $\beta$ , 10b en 150/o y 170/o de rendimiento respectivamente. La estereoquímica en C-15 se asignó tentativamente por analogía con la polaridad relativa mostrada por los ester metílicos de las prostaglandinas naturales.

Los dioles 10a y 10b se transformaron en los correspondientes derivados 9-oxo de acuerdo con el método desarrollado por Yankee, et. al.<sup>15</sup>. Esta transformación se llevó a cabo a través de la sililación selectiva de los alcoholes en C-15 con exceso de trimetilsilildietilamina a -40° (acetona/3.5h) seguida de una oxidación de Collins (-15°/15 min) y posterior desililación con etanol acuoso. Los compuestos 9-ceto 11a y 11b se obtuvieron en 540/o y 570/o de rendimiento total a partir de los correspondientes alcoholes.

Los 15-metil alcoholes tanto de la serie E como de la F se prepararon a partir de la mezcla de alcoholes terciarios 12, la cual se obtuvo en 550/o de rendimiento cuando se hizo reaccionar un exceso (4 eq) de solución etérea de bromuro de metil magnesio 4N con la enona 7 en solución de tetrahydrofurano a -45° C. La mezcla de alcoholes terciarios no se pudo separar por cromatografía en capa delgada y se transformó como tal en una mezcla de dioles 10c y 10d (480/o) por medio de una secuencia de reacciones idéntica a la usada para preparar 10a y 10 b. Esta mezcla de dioles, que tampoco pudo separarse, se convirtió en el par de epímeros 15-metil, 9-oxo 11c y 11d por oxidación con el reactivo de Collins (400/o). La mezcla 11c y 11d tampoco pudo separarse por cromatografía en capa delgada.

Los compuestos 11a y 11b, y la mezcla de 11c y 11d fueron inactivos como inhibidores de la secreción ácida gástrica, aún a dosis tan altas como 1000  $\omega$ g/Kg, mientras que el compuesto 1 es altamente activo a 100  $\omega$ g/Kg. Por lo tanto



la estereoquímica  $\alpha$  de la cadena inferior presente en 1 puede ser necesaria, pero no suficiente para tener una alta actividad en esta prueba.

#### REFERENCIAS

1. Contribución No. 682 del Instituto Syntex de Química Orgánica.
2. G.L. Garay, datos no publicados.
3. J.M. Muchowski, Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids, Ed. by S.M. Roberts and F. Scheinmann. Pergamon Press. Oxford. 1979. pp 39-60.
4. H. Shay, S.A. Kamarov, S.S. Fels, D. Meranze, M. Guenstein, H. Sipler, Gastroenter., 5, 43 (1945); R.J. Levine, Life Sci., 4, 959 (1968).
5. T. Yamaguchi, K. Sakai, T. Yusa, M. Yamazaki, Prostaglandins, 20, 521 (1980).
6. P. Vogel, P. Crabbé, Helv. Chim. Acta, 56, 557 (1973); A. Guzmán, J.M. Muchowski, Chem. Ind. (London), 790 (1975).
7. P. Crabbé, A. Cervantes, Tetrahedron Lett., 1319 (1973).
8. B. Radüchel, V. Mendez, G. Cleve, G.A. Hoyer, H. Vorbrüggen, Ibid., 633 (1975); M. Yamazaki, K. Ohuchi, M. Sasaki, K. Sakai, Mol. Pharmacol., 19, 456 (1981).
9. L. Godoy, A. Guzmán, J.M. Muchowski, Chem. Lett., 327 (1975).
10. E.J. Corey, M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc., 84, 866, 867, 3782 (1962).
11. J.F. Bagli, T. Bogri, Tetrahedron Lett., 5 (1967) y referencias que ahí se citan.
12. E.J. Corey, N.M. Weinshenker, T.K. Schaaf, W. Huber, J. Am. Chem. Soc., 91, 5675. (1969).
13. J.C. Collins, W.W. Hess, F.J. Frank, Tetrahedron Lett., 3363 (1968).
14. J.L. Luche, L. Rodríguez-Mahn, P. Crabbé, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 601 (1978).
15. E.W. Yankee, C.H. Lin, F. Fried, Ibid., 1120 (1972).

