



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES DE CUAUTITLAN

“SINTESIS DEL IODURO DE TRIFENIL-3-HIDROXI-3-VINILHEPTILFOSFONIO, REACTIVO UTIL PARA LA SINTESIS DE 16-HIDROXI-16-VINILPROSTAGLANDINAS”

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
AGUSTINA PEREZ PEREA

DIRECTORES DE TESIS:  
M. en C. RENE MIRANDA RUVALCABA  
M. en C. ENRIQUE R. ANGELES ANGUIANO

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# C O N T E N I D O

## I. INTRODUCCION

## II. GENERALIDADES

II-1. Historia de las Prostaglandinas

II-2. Nomenclatura

II-3. Origen y Actividad Fisiológica

II-4. Fuentes Principales

II-5. Propiedades Químicas

II-6. Usos Farmacológicos

## III. OBJETIVOS

## IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL

## V. RESULTADOS

## VI. DISCUSION

## VII. CONCLUSIONES

## VIII. BIBLIOGRAFIA

## I. INTRODUCCION

Las Prostaglandinas (PG) fórman una clase de entidades orgánicas de origen natural con amplia actividad biológica derivándose todas de un compuesto común, el ácido prostanoico. Su papel fisiológico<sup>(1)</sup> preciso no ha sido claramente definido, pero su actividad y potencia en muchos sistemas vivos aparentemente interrelacionados, ha despertado el interés de los científicos de varias diciplinas.

El amplio espectro de actividad biológica asociados a las PG naturales, han llevado a los investigadores a sintetizar prostaglandinas modificadas<sup>(2)</sup> para obtener mayor selectividad biológica que sus equivalentes de origen natural.

Recientemente se ha investigado la síntesis y la actividad biológica de las 15-desoxi-16-hidroxiprostaglandinas y se ha reportado que ciertos miembros de ésta, presentan propiedades - (como la inhibición de la secreción gástrica y la broncodilatación<sup>(3,4,etc.)</sup>), también se han hecho estudios de las 15-desoxi-16-alquiprostaglandinas, mismas que presentan acción hipotensiva - de efectos prolongados al ser aplicados por vía oral o transdérmica<sup>(5,6)</sup>.

Considerando que las 15-desoxi-16-hidroxiprostaglandinas - sustituidas en 16 con diferentes radicales, presentan interesantes y diversos tipos de actividad biológica, el objetivo del presente trabajo es la síntesis química de un nuevo compuesto, el

Ioduro de Trifenil-3-etil-3-hidroxiheptilfosfonio, el cual servirá para la introducción de una de las cadenas laterales de prostaglandinas en una sola etapa<sup>(7,8)</sup>, con la funcionalidad prevista (15-desoxi-16-hidroxi-16-vinil) en los análogos sintéticos que se planea investigar. Además su uso representa una alternativa sintética conveniente para simplificar la metodología hacia metas finales diversas.

## II. GENERALIDADES

### II-1. Historia de las Prostaglandinas

Desde el punto de vista histórico, en 1930 Kurznek y Lieb<sup>(9)</sup> demostraron que el semen humano podía inducir fuertes contracciones o relajamiento por aplicación a tiras de útero humano. Tiempo después, Von Euler y Goldblat<sup>(10)</sup> de manera independiente comprobaron la presencia de un agente vasodepresor y de un factor estimulante de los músculos lisos en extractos de plasma seminal humano y en glándulas vesiculares de la oveja. Von Euler mostró por su lado, que la actividad biológica se debía a un material liposoluble con características ácidas el cual se le denomina Factor "Prostaglandinas" (PG)<sup>(11)</sup>.

Transcurrieron aproximadamente treinta años entre el descubrimiento de la actividad biológica de las PG y el establecimiento de las estructuras de dos de ellas en 1962 cuando Bergström y Sjovald lograron aislar dos prostaglandinas cristalinas de extractos de vesículas seminales de oveja<sup>(12)</sup>. Poco tiempo después ellos mismos fueron capaces de diferenciar 13 sustancias diferentes<sup>(1)</sup>. Es a partir de éste momento que empezó verdaderamente el estudio de las prostaglandinas debido por una parte, a su presencia en muchos órganos humanos y por otra el campo tan amplio de actividades fisiológicas que presentan éstas sustancias orgánicas.

## II.2 Nomenclatura.

Las Prostaglandinas (PG), pueden nombrarse basadas en la estructura del ácido prostanóico<sup>(13)</sup> y por facilidad se ha creado un sistema trivial que se muestra en la figura 1.

Los compuestos son nombrados de acuerdo al patrón de sustitución del anillo de cinco miembros y el número de dobles ligaduras en las cadenas laterales.

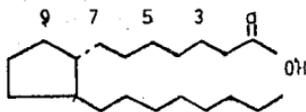
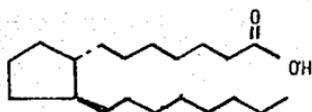
Las prostaglandinas poseen varios centros asimétricos que dan origen a un número de posibles formas estereoisoméricas.

Fig 2. La mayoría de las prostaglandinas de las fuentes naturales tienen las cadenas laterales trans. Cuando estas son cis se les nombra 8-isoprostaglandinas.

Uno o más hidroxilos, pueden tener posición  $\beta$ , entonces los hidroxilos en C<sub>11</sub> y C<sub>15</sub> son referidos con el término epi.

Todas las prostaglandinas son capaces de existir en forma ópticamente activas debido a la asimetría de la molécula. Hoy se sabe que las naturales son Levorrotatorias y sus imágenes especulares, que son Dextrorrotatorias y que tienen las cadenas laterales transpuestas, son conocidas como la forma ent.

Se ha preparado un gran número de derivados de prostaglandinas. Cuando estos derivados posean en las cadenas laterales una o menos unidades de metileno que lo normal, se les llama: Nor, Dinor, Trinor, etc. y los derivados con la cadena aumentada se les llama: Homo, Dihomo, etc. Fig.3.



11      13      15      17      19

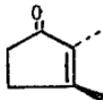
AcidoProstanoico

Numeración de factores estructurales comunes de las prostaglandinas

SERIES



"A"



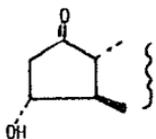
"B"



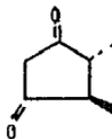
"C"



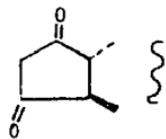
"E"



"F"

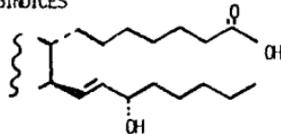


"G"

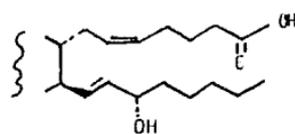


"H"

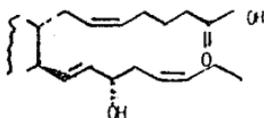
SUBINDICES



(1)



(2)



(3)

Figura 1: Sistema de nomenclatura de las prostaglandinas.

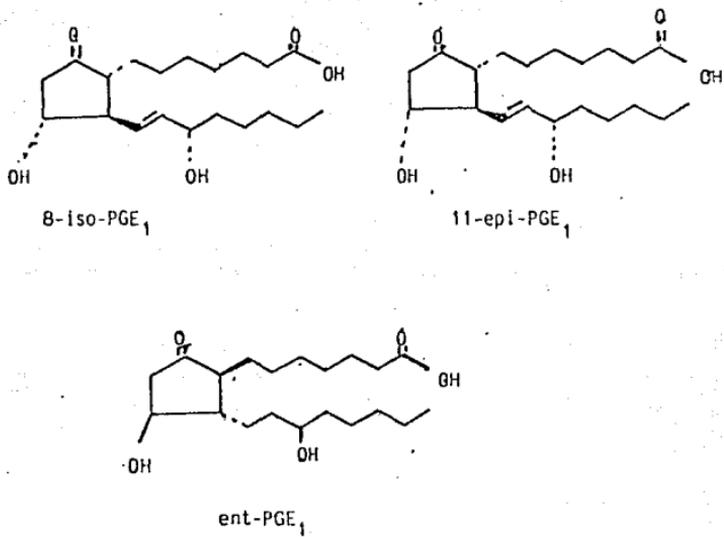


Figura 2 Ejemplos de transposición en prostaglandinas de la forma ent.

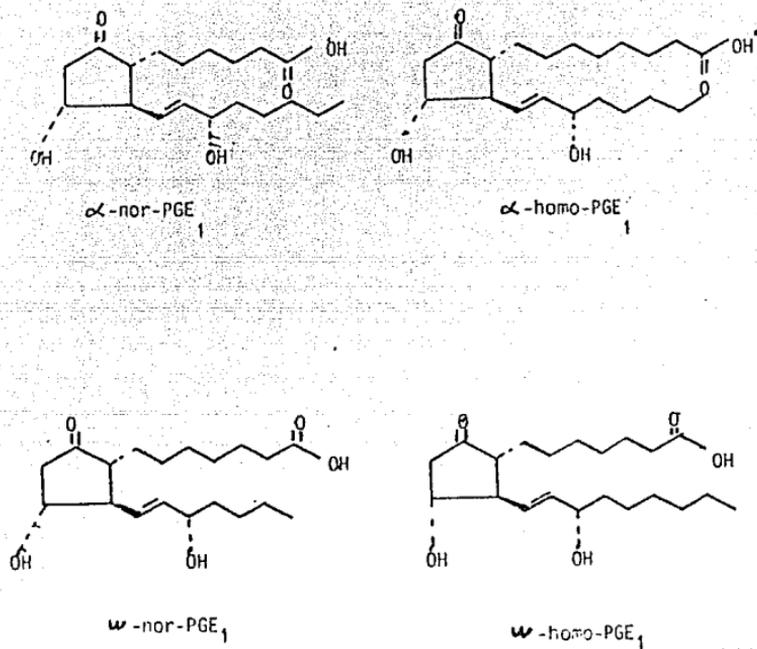


Figura 3: Ejemplo de prostaglandinas nor, homo y  $\omega$ .

Las letras "x" y "w", pueden expresar si la modificación se refiere a la cadena carboxihexil (x) o al hidroxioctil (w).

El nombre de prostenoide se dá a cualquier compuesto que esté estructuralmente relacionado a las prostaglandinas naturales.

### II-3. Origen y Actividad Fisiológica.

Las prostaglandinas se pueden encontrar en varios tejidos y fluidos de mamíferos. Se ha identificado en iris de ojo, cerebro, timo bronquios, páncreas, pulmones, plasma seminal, útero, intestinos, estómago, glándulas adrenales, etc. <sup>14,16</sup>). En la mayoría de los casos no se ha logrado determinar exactamente como actúan, pero frecuentemente se involucran con interacciones con los nucleótidos mediadores cíclicos (AMPc y GMPc).

Por marcado isotópico se ha comprobado que las prostaglandinas se metabolizan rápidamente, por lo que no pueden ser hormonas circulantes como los esteroides, sino que son sintetizadas en el mismo lugar donde se necesitan.

Las prostaglandinas son activas en dosis extremadamente pequeñas en origen de  $10^{-6}$ g (cantidad suministrada a humanos con peso de 60 a 70 Kg aproximadamente). No son acumulables en tejidos de mamíferos por la eficiente inactivación por reacciones

enzimáticas<sup>(17)</sup>. No son compuestos que forman parte normal de la dieta humana, deben ser biosintetizados en el propio cuerpo. fig. 4. Se parte de ácido linoléico que se convierte a otro ácido graso el araquidónico, el cual se almacena fácilmente en el cuerpo como fosfolípido. Las prostaglandinas de la serie 2, se sintetizan por proceso enzimático, teniendo un intermediario peroxi y otro peróxido bicíclico. Las prostaglandinas de las series 1 y 3, ocurren vía ácido dihomo- $\delta$ -linoléico y ácidos 5, 8, 11, 14, 17-eicosapenténico respectivamente<sup>(18)</sup>.

#### II-4. Fuentes Principales.

Fundamentalmente existen tres fuentes principales de prostaglandinas:

- a) Extracción directa de tejido
  - b) Biosíntesis en el laboratorio
  - c) Modificación de otros miembros de la serie.
- 
- a) La cantidad de prostaglandinas detectadas en el tejido de un mamífero es muy baja, por lo que no lo podemos catalogar como una buena fuente, sin embargo, la 15-epi-PGA<sub>2</sub> ha sido descubierta en abundante cantidad en el invertebrado marino Georagonian (Plexaura homonella). Es ta es una especie de coral encontrada en la región del Caribe. Este compuesto y un derivado acetilado están -

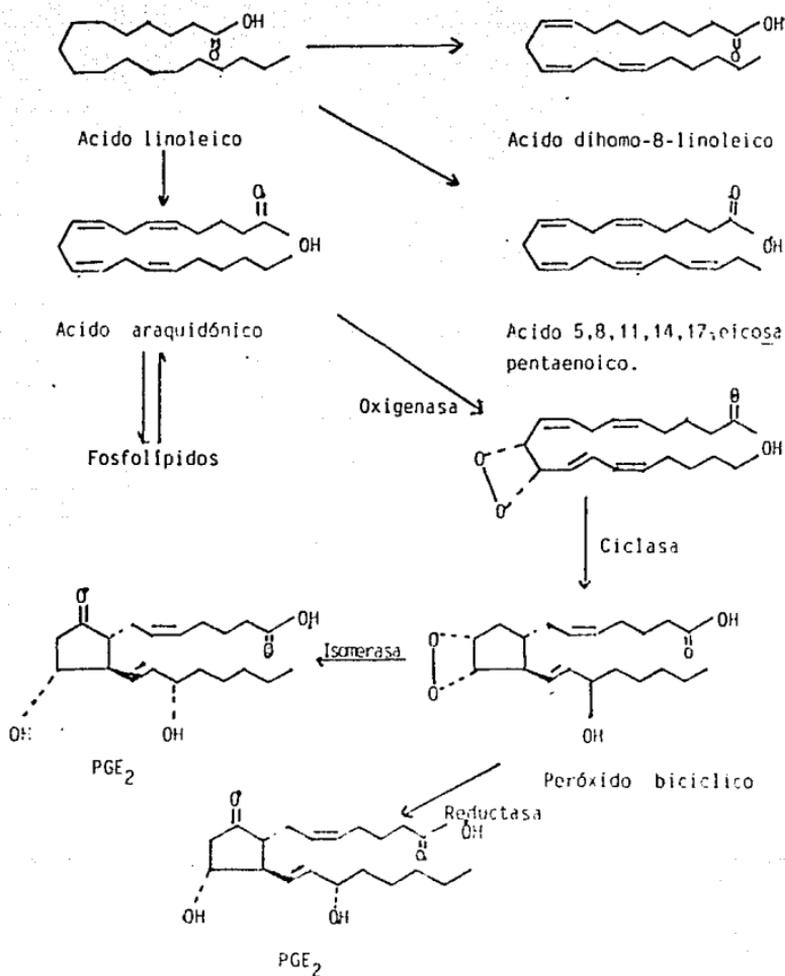


Figura 4: Biosíntesis de prostaglandinas en el cuerpo humano.

presentes en la corteza seca del coral, en una proporción de 0.2 y 1.3 por ciento respectivamente.<sup>(19)</sup>

- b) Para la biosíntesis en el laboratorio se han diseñado métodos químicos sofisticados, así como la utilización de las enzimas extraídas de los tejidos, las cuales son capaces de convertir sustratos ácidos en prostaglandinas.
- c) La modificación de otros miembros de la serie, cae en lo que podemos llamar síntesis orgánica de heteroprostaglandinas.

#### II-5. Propiedades Químicas.

Las principales prostaglandinas son sólidos cristalinos, con punto de fusión determinados. Existe literatura que proporciona constantes físicas, solubilidades, datos espectroscópicos (20,25) etc.

Por eso las prostaglandinas son ácidos carboxílicos: solubles en alcalí y forman sales metálicas alcalinas solubles en agua.

Derivados de los grupos funcionales de la molécula, se obtienen por métodos que incluyen la preparación de ésteres, oximas, urédos, tiosemicarbazonas, ésteres metálicos, compuestos acetilados, etc. Varios de estos compuesto servirán para la identificación y purificación de prostaglandinas precursoras.<sup>(26-30)</sup>

La estabilidad química de las prostaglandinas es un factor importante por sus aplicaciones clínicas, pues su almacenamiento requiere de formulaciones adecuadas. Las soluciones de las prostaglandinas son mucho más estables que los sólidos cristalinos vgr. Las prostaglandinas de la serie E, fácilmente se deshidratan para dar compuestos de la serie A y B.

También se han realizado estudios sobre los efectos producidos a diferentes valores de pH y se ha encontrado que en un intervalo de pH de 8-11 las prostaglandinas de la serie E, son prácticamente inestables, ejemplo: pierden el 100% de su actividad después de una hora de exposición a un pH 10-11 y a un pH de 8 su actividad disminuye un 20% después de 24 horas de exposición. En contraste las prostaglandinas de la serie F, fueron estables a estos valores de pH sin mostrar pérdida de actividad después de seis meses. Sin embargo en un intermedio de 1-4, la serie E es más estable que la F.

Para evitar la descomposición de las soluciones de prostaglandinas, se sugieren los compuestos en disoluciones alcohólicas que son estables a este pH, que se guarden en frascos ampulla posteriormente sellados y de esta manera se puedan mantener por largos períodos. En caso de ser usados en un período menor de 24 horas, se aconsejan las disoluciones salinas isotónicas estériles.

II-6. Usos Farmacológicos.

Tabla 1 ACCION FARMACOLOGICA Y USOS POTENCIALES DE LAS PROSTAGLANDINAS.

SISTEMA	ACCION	USOS
Reproductivo	Estimulación de útero, preñado, luteólisis.	Inducir abortos, - favorecer las <u>con</u> tracciones del <u>par</u> to, la regulación menstrual ó in <u>du</u> cción de la <u>men</u> struación.
Gastrointestinal	Inhibición de la secreción del jugo gástrico.	Tratamiento de <u>úl</u> ceras.
Cardiovascular	Dilatación de las arterias.	Tratamiento de <u>pre</u> sión alta.
Renal	Alterar el flujo sanguíneo en el riñón y aumentar la excreción de agua y de iones sodio.	Tratamiento de la presión alta y la retención de agua.
Respiratorio	Dilatación de los <u>bron</u> quios.	Tratamiento de <u>asma</u> y bronquitis.
Hematológico	Inhibición de agregación de plaquetas	Tratamiento o <u>preven</u> ción de <u>trombó</u> sis.

### III. O B J E T I V O S

En base a lo anteriormente expuesto y dada la importancia biológica de las PGL, se proponen los siguientes objetivos:

Presentar una nueva opción sintética para preparación de sistemas prostanóicos por medio de una modificación a la reacción de Wittig de trifenil-3-etenil-3-hidroxiheptilfosfonio, - simplificando con esto la metodología descrita anteriormente - en la literatura química.

#### IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no están corregidos y fueron determinados en un aparato "Buchi 510".

Los espectros de Ultra Violeta visible(UV) se obtuvieron en un espectrofotómetro "Perkin Elmer 402,Ultravioleta-Visible" usando como disolvente metanol.La espectroscopía infrarroja se realizó en un espectrofotómetro "Perkin Elmer 267".usando cloroformo grado reactivo como disolvente y bromuro de potasio si la técnica utilizada fue pastilla.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un "EM -390,Variany T-90",utilizando como referencia interna el tetrametilsilano y cloroformo como disolvente.Los -- espectros de masas se determinaron en un espectrofotómetro de - masas "Hitachi PerKin Elmer RMU-7H doblefoco".

La pureza de los espectros y el desarrollo de las reacciones se determinaron por cromatografía en la placa fina(Stahl tipo 60 de 0.2 mm de espesor);las cromatografías en placas preparativas se realizaron en placas de 0.75 mm de espesor de Gel de Sílice 254 seg Stahl, tipo 60,con 2.0%de Redelin Phosphor - (tipo P-1,color G 5115) como revelar se usaron lámpara de UV,vapores de yodo y/o  $\text{CoCl}_2$  al 10% en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 10%

En la cromatografía de columna se usó florisil (silicato de magnesio activado) 100-200 Mesht. Finalmente como ayuda filtro se usó celita.

3-Tiofenilpropanal En atmósfera inerte se mezclaron 66.5 ml (998 mM) de acroleína y 400.0 ml de tetrahydrofurano (THF)-anhidro, se agitó y enfrió a 0°C, una solución de 102.0 ml - (998 mM) de tiofenol y 10 gotas de piperidina en 200.0 ml de THF anhidro, la mezcla de reacción se agitó 30 minutos, posteriormente se adicionaron 300.0 ml de agua, se dejó subir la temperatura a 25.0°C se filtró y se evaporó la mayor parte del disolvente a presión reducida. Posteriormente se extrajo seis veces con 250.0 ml de diclorometano, se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con 50.0 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5.0 % y finalmente se lavó tres veces con 100.0 ml de agua: la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Este se purificó por destilación fraccionada obteniéndose 132.76 g (79 %) de 3-tiofenilpropanal un líquido con p.e. 99-102°C (0.85 mm Hg);  $UV\lambda_{max}^{MeOH}$  214, 257 nm,  $(\epsilon \frac{1\%}{1\text{ cm}}: 4260, 6920)$ ; IR (CHCl<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>) - 1730, 1575; RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm a 9.75 (s, 1H, H-1), 7.8 (m, 5H, H-aromáticos), 3.16 (t, 2H, J=6 Hz, H-3), 2.72 (t, 2H, J=6 Hz, H-2).

1-tiofenilheptan-3-ol En atmósfera inerte se colocaron 0.292 g (12 mM) de magnesio metálico, 50 ml de tetrahydrofurano anhidro y unos cristales de iodo, se adicionaron poco a poco - 1.644 g (12 mM) de 1-bromobutano disuelto en 10 ml de THF ----

anhidro. Se calentó a reflujo durante 45 minutos y se adicionó una solución de 1.692 g (10.1 mM) de 3-tiofenilpropanal. La mezcla de reacción se agitó una hora a temperatura ambiente, se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se evaporó la mayor parte del tetrahidrofurano a presión reducida. Se trabajó en la forma antes descrita con rendimiento de 1.72 g (75.4 %) del 1-tiofenilheptan-3-ol: pF 33-34 (de hexano); UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  218, 258 nm ( $\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$  5120, 7770); IR ( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3620, 3740, 1595; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 3.7 (m, 1H, H-3), 3.02 (t, 2H, J = 6.5, H-2, H-1), 1.72 (m, 2H, H-2), 1.32 (m, 6H, H-4, H-5, H-6). 0.95 (m, 3H, H-7); análisis calculado para: C, 69,61, H, 8,99; S, 14,27, encontrado C-69,58, H, 9,11, S, 14,32.

1-tiofenilheptan-3-ona. En atmósfera inerte se mezclaron 311 g (1.159 mM) de reactivo de Collins, 224 g "celita" seca, y 2250 ml de clorometano anhidro, la mezcla se agitó energicamente, se enfrió a  $-5^\circ\text{C}$  posteriormente se adicionaron rápidamente una solución de 12.5 g (55.7 mM) de 1-tiofenilheptan-3-ol en 200 ml de diclorometano anhidro, agitándose a temperatura ambiente (TA) por espacio de 35 minutos, se evaporó el disolvente sin calentamiento a presión reducida y se eliminó la piridina por destilación con tolueno a alto vacío. En esta forma se obtuvo la 1-tiofenilheptan-3-ona con UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  215m 257 nm ( $\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$  6025, 6920); IR ( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1715; RMN ( $\text{CdCl}_3$ ) ppm a 2.69 (t, 2H, J = 7Hz, H-2), 2.35 (t, 2H, J = 7Hz, H-4), 1.4, (m, 4H H-5, H-6).

3-etenil-1-tiofenilheptan-3-ol. Se disolvieron 18.0 g de magnésio metálico en THF y unos cristales de iodo, se adicionó

gota a gota bromuro de vinilo hasta que se consumieron aproximadamente 2/3 partes del magnesio, la mezcla de reacción se reflujo una hora y se llevó a temperatura ambiente, posteriormente el residuo crudo de la 1-tiofenilheptil-3-ona disuelto en THF se adicionó a la mezcla, después de 30 minutos de agitación vertiéndose con 250 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, la suspensión se filtró sobre celita y evaporando la mayor parte del tetrahidrofurano a presión reducida y trabajando en la forma usual dió un rendimiento de 10.81 g (77.7%) de 3-etenil-3-hidroxi-1-tiofenilheptano:  $UV \lambda_{max}^{MeOH}$  218, 258.5 nm ( $\epsilon_{1cm}^{1\%}$  5250, 7410); IR ( $CHCl_3$ ) ( $cm^{-1}$ ) 3620, 3480, 1585; RMN ( $CDCl_3$ ) ppm a 5.8 (dd, 1H,  $J_{trans} = 15Hz$ ,  $J_{cis} = 9Hz$ , H-1') 5.28 (dd, 1H,  $J_{gem} = 1Hz$ ,  $J_{trans} = 15Hz$ , H-2') 5.18 (dd, 1H,  $J_{gem} = 1Hz$ ,  $J_{cis} = 9Hz$ , H-2'), 2.9 (m, 2H, H-1) 1.5 (m, 8H, H-2, H-4, H-5, H-6) 0.88 (t, 3H,  $J = 7.5 Hz$ , H-7) EM m/z 250 ( $M^+$ ).

3-Acetoxi-3-etenil-1-tiofenilheptano. Se adicionaron 76.35 g (305 mM) de 3-etenil-3-hidroxi-1-tiofenilheptano en 380 ml de diclorometano anhidro y 714 ml (0.512 mM) de trietilamina - destilada sobre  $K_2CO_3$ , 43.6 ml (0.461 mM) de anhídrido acético y 4.15 g (34 mM) de 4-dimetilaminopiridina en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó 156 hrs. a TA en ausencia de luz, posteriormente se enfrió a  $0^\circ C$  y se hidrolizó el exceso de anhídrido acético adicionando 300 ml de agua, se agitó una hora a temperatura ambiente y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, resultando de esta operación 77.6 g (86%) de 3-acetoxi-3-etenil-1-tiofenilheptano

con UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  218, 257.5 nm ( $\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$  5370, 7410); IR ( $\text{CHCl}_3$ ) -- ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1730, 1585, 1295 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm a 2.02 (s, 3H, H-acetato) 2 (m, 10H, H-1, H-2, H-4, H-6) 0.89 (t, 3H, J = 6Hz, H-7) EM: m/z 292 ( $\text{M}^+$ ).

(3-acetoxi-3-etenilhep-1-ilfenilsulfóxido). A una solución de 168.9 mg (0.5577 mM) de 3-acetoxi-3-etenil-1-tiofenilheptano en 10 ml de cloroformo anhidro, se adicionaron gota a gota manteniendo la temperatura interna a  $0^\circ\text{C}$  una solución de 104.7 g -- (0.607 mM) de ácido m-cloroperbenzoico disuelto en 5 ml de cloroformo anhidro. Después de una hora y quince minutos de agitación a esta temperatura, la mezcla de reacción se trabajó de manera usual, obteniéndose 176.7 mg (99%) de (3-acetoxi-3-etenilhep-1-ilfenil sulfóxido con UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  225, 244 ( $\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$  2450, 3230); IR ( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1735, 1225, 1015, 1000; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) en 5.44 (m, 3H, H-2', H-1'); EM m/z 309 ( $\text{M}+1^+$ ).

3-acetoxi-3-etenilheptan-1-ol. En condiciones anhidras se mezclaron 1.7 g (5.5 mM) de (3-acetoxi-3-etenil)hep-1-ilfenilsulfóxido, 44 ml de acetonitrilo y 2.6 ml (22.5 mM) de 2.6-lutidina, se agitó 5 minutos, se adicionaron rápidamente 3.1 ml - (22 mM) de anhídrido trifluoracético, después de 24 minutos de agitación se obtuvo el aducto 9 el cual se trató inmediatamente adicionando a la mezcla de reacción una solución de 4.2 g (50mM) de bicarbonato de sodio disuelto en 55 ml de agua, al cabo de una hora veinticinco minutos se observó por cromatoplaaca (mezcla acetato de etilo-hexano 1:1) la formación óptima de 3-acetoxi-3-etenilheptanal. A continuación se enfrió la mezcla de reacción

a 0°C y se adicionaron 70 ml de metanol y 594.5 mg (15.7 mM) de borohidruro de sodio manteniendo la temperatura a 0°C, después de 10 minutos de terminada la adición, se añadió una solución saturada de tartrato de sodio hasta obtener un pH = 4. La mezcla de reacción se trató de la forma usual, obteniendo 774.8 mg (70.4 %) de 3-acetoxi-3-etenilheptan-1-ol con IR (CHCl<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>) 3620, 3465, 1730, 1240, 1200; RMN (CDCl<sub>3</sub>) en 5.81 (dd, 1H, J<sub>cis</sub> = 10 Hz, J<sub>trans</sub> = 16.5 Hz, H-1), 5.2 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 1Hz, J<sub>trans</sub> = 16.5 Hz H-2') 3.68 (t, 2H, J = 6Hz, H-1) 1.8 (m, 11H, H-5, H-6, H-4, H-2, H-acetato); EM m/z 218 (M+(NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>).

3-etenilheptan-1,3-diol. Se disolvieron 107 g (5.4 mM) de 3-acetoxi-3-etenilheptan-1-ol en 105 ml de metanol y se adicionó una solución de 427 mg (16.6 mM) de hidróxido de sodio en 7.6 ml de agua. Después de tres horas, el residuo se trabajó de la forma acostumbrada, obteniendo 760 ml (89,9 %) de 3-etenilheptan-1-3-diol con IR (CHCl<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>), 3625, 3440; RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm en - 3.8 (m, 2H, H-1), 1.6 (m, 8H, H-6, H-5, H-4, H-2); EM m/z 158 (M<sup>+</sup>)

1-p-toluensulfonato de 3-etenilheptan-1,3-diol. Se hizo reaccionar - 2.045 g (12.9 mM) de 3-etenilheptan-1,3-diol en 14 ml de diclorometano y se adicionaron sucesivamente 7.2 ml (51.6 mM) de trietilamina y 3.375 g (16.4 mM) de cloruro de tosilo a -10°C, se mantuvo a esta temperatura durante 19 horas y se trabajó en la forma usual obteniéndose 3.7 g (91.8%) del 1-p-toluensulfonato de 3-etenilheptan-1,3-diol con UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  229, 258, 263, 266 (h), 2685, 674 ( $\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$ ) 8130, 480, 560, 520, 520, 480); IR

(CHCl<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>) 3620, 1600, 1355, 1160; RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm en 7.85(m, 4H, H-5', H-6', H-3', H-2',) 5.3 (m, 3H, H-vinil) 4.1 (t, 2H, J=6Hz, H-1) 2.45 (s, 3H, H-metileno unido al fenilo; EM m/z = 330 (M+(NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>).

3-etenil-1-iodoheptan-3-ol. En condiciones anhidras se mezclaron 3.6 g (11.2 mM) de 1-p-toluensulfonato de 3-etenilheptan-1,3-diol, 155 ml de acetona y 3.685 g (24.64 mM) de ioduro de sodio. Después de 18 horas de reflujo se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, trabajando en la forma usual se obtuvo 2.93 g (97.6%) de 3-etenil-1-iodoheptan-3-ol con U.V.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  258 nm ( $\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$  560); IR (CHCl<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>) 3620; - RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm a 5.73 (dd, 1H, J<sub>cis</sub> = 9 Hz, J<sub>trans</sub> = 16.5 Hz, H-1') 5.28 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 1 Hz, J<sub>trans</sub> = 16.5 Hz, H-2') 5.2 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 1 Hz, J<sub>cis</sub> = 9 Hz, H-2') 3.2 (m, 2H, H-1) 2.15 (m, 2H, H-2); EM m/z 268 (M<sup>+</sup>).

Ioduro de trifenil-3-etenil-3-hidroxiheptilfosfonio. Se mezclaron bajo condiciones anhidras 2.043 g (7.6 mM) de 3-etenil-1-iodoheptan-3-ol, 15 ml de acetonitrilo y 2.132 g (7.9 mM) de trifenilfosfina y se refluja a 138 horas. Después de ese tiempo se evaporó la mayor parte del acetonitrilo a alto vacío y el residuo se lavó con benceno en atmósfera de nitrógeno, se llevo a sequedad a presión reducida y se obtuvo así material amorfo de ioduro de trifenil-3-etenil-3-hidroxiheptilfosfonio, 3.46 g (85.6%) con U.V.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  228, 264, 276 nm ( $\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$  27500, -2000, 2290); IR (CHCl<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>) 3380, 1590; RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm en 7.5 (m, 15H, H-aromáticos) 5.67 (m, 3H, H-vinilo) 3.46 (m, 2H, H-1) 1.49 (m, 11H, H-7, H-6, H-5, H-4, H-2).

1-fenil-4-etilenil-4-hidroxioceto-1(t)-eno. Se hizo reaccionar en condiciones anhidras 0.5225 g (0.987mM) de ioduro de trifenil-3-etenil-3-hidroxiheptilfosfonio, 10 ml de tetrahidrofurano y 1.4 ml (1.99 mM) de n-butilitio (1.43 M), después de 10 minutos de agitación se bajó la temperatura a  $-40^{\circ}\text{C}$ , y se dejó 20 minutos más, se adicionaron 0.1 ml (0.987 mM) de benzaldehido. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a  $-40^{\circ}\text{C}$  y se dejó subir la temperatura a la ambiente. Después de 21 horas se trabajó en la forma usual obteniendo 0.126 g (55.5%) de 1-fenil-4-etilenil-4-hidroxioceto-1(t)-eno con  $\text{U.V.} \lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 220, 255, 285, 294 \text{ nm}$  ( $\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$  6920, 17000, 1480, 1000; IR ( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) - 3600, 1600, 680; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm a 7.27 (m, 5H-H-aromáticos) 6.59 (d, 1H,  $J_{\text{trans}}=15\text{Hz}$ , H-1) 6.15 (d, 1H,  $J_{\text{trans}}=15 \text{ Hz}$ , H-2) 5.89 (dd, 1H,  $J_{\text{cis}}=10 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{trans}}=15 \text{ Hz}$ , H-1') 5.21 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=1 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{trans}}=15 \text{ Hz}$ , H-2') 5.1 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=1\text{Hz}$ ,  $J_{\text{cis}}=10\text{Hz}$ , H-2). 4.45 (d, 2H,  $J=6\text{Hz}$ , H-3) 1.44 (m, 6H, H-7, H=6, H-5) 0.89 (t, 3H,  $J=3 \text{ Hz}$ , H-8; EM m/z 230 ( $\text{M}^+$ ).

2-oxa-3-oxo-6(4'-etenil-4'-hidroxioceto-1'(t)-en-1'-il-7-(bifenilcarboxiloxi) biciclo[3.3.0]octano. Se hizo una reacción - Grignar utilizando 4.33 g (16.6 mM) de reactivo de Collins - - 704.75 mg (2mM) de 2-oxa-3-oxo-6(1'-hidroximetil(-7-(bifenilcarboxiloxi) biciclo [3.3.0] octano. Obteniendo el 2-oxa-3-oxo-6-(1'-metanal)-7-(bifenilcarboxiloxi) biciclo 3.3.0. - octano. A una solución de 1.0754 g (2.03 mM) de ioduro de trifenil-3-etenilhidroxiheptilfosfonio en 10 ml de tetrahidrofurano, se adicionaron

por goteo 2.9 ml de n-butilitio( (1.4 M/exano). Después de 15 minutos de agitación se bajó la temperatura a  $-40^{\circ}\text{C}$  y se adicionó la lactona que se obtuvo en el paso anterior disuelta en 15 ml de tetrahidrofurano, se dejó subir la temperatura de la mezcla de reacción a  $25^{\circ}\text{C}$  y se mantuvo la agitación durante 18 horas, entonces se adicionaron 0.23 ml de ácido acético a pH ligeramente ácido, se agitó 20 minutos más y se concentró a presión reducida. Se aisló una mezcla de isómeros correspondientes a la estructura propuesta con un rendimiento de 96.3 mg (10.1%) con U.V.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  215, 277nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  14125, 19498); IR ( $\text{CHCl}_3$ ) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2640, 2920, 2850, 1715, 1610, 680); RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm a 7.6 (m, 9H, H-aromáticos) 5.4 (m, 5H, H-vinílicos) 2.1 (m, 17H, H-14, H-13, H-12, H-11, H-9, H-6, H-5, H-4, H-2, H-1, H-OH) 0.85 (m, 3H, H-15).

V. RESULTADOS

TABLA # 2: DATOS DE CONSTANTES ESPECTROSCOPICAS  
DE LOS COMPUESTOS ANALIZADOS.

COMPUESTO	U.V.	INFRARROJO	RMN	MASAS
3-Trifenilpropanal	214, 257 $\int_{1\text{cm}}^{1\%} 4260,6920$	1730, 1587	9.75 (s, 1H, H-1) 7.8 (m, 5H, H-aromáticos) 3.16 (t, 2H, J=6 Hz, H-3) 2.72 (t, 2H, J=6 Hz, H-2)	
1-tiofenilheptan-3-ol	218, 258 $\int_{1\text{cm}}^{1\%} 5120,7770$	3620, 3470, 1595	3.7 (m, 1H, H-3) 3.02 (t, 2H, J=6.5 Hz, H-1) 1.72 (m, 2H, H-2) 1.32 (m, 6H, H-4, H-5, H-6) 0.95 (m, 3H, H-7)	
1-tiofenilheptan-3-ona	215, 257 $\int_{1\text{cm}}^{1\%} 6025,6920$	1715, 1585	2.69 (t, 2H, J=7 Hz, H-2) 2.35 (t, 2H, J=7 Hz, H-4) 1.4 (m, 4H, H-5, H-6)	
3-etenil-1-tiofenilheptan-3-ol.	218, 258.5 $\int_{1\text{cm}}^{1\%} 5250,7410$	3620, 3480, 1585	5.8 (dd, 1H, J <sub>trans</sub> =15Hz, J <sub>cis</sub> =9Hz, H-1') 5.28 (dd, 1H, J <sub>gem</sub> =1Hz, J <sub>trans</sub> =15Hz, H-2') 5.18 (dd, 1H, J <sub>gem</sub> =1Hz, J <sub>cis</sub> =9Hz, H-2') 2.9 (m, 2H, H-1) 1.5 (m, 8H, H-2, H-4, H-5, H-6) 0.88 (t, 3H, J=7.5Hz, H-7)	m/z= 250 (M <sup>+</sup> )

TABLA # 2 CONTINUACION

COMPUESTO	U. V.	INFRARROJO	RMN	MASAS
3-acetoxi-3-etenil-1-tiofenilheptano	218, 257.5 $\int$ 1% 1cm 5370,7410	1730, 1585, 1295	2.02 (s, 3H, H-acetato) 2 (m, 10H, H-1, H-2, H-4, H-5, H-6) 0.89 (t, 3H, J=6Hz, H-7)	m/z = 292 (M <sup>+</sup> )
(3-acetoxi-3-etenilhept-1-ilfenil)sulfóxido	225, 244 $\int$ 1% 1cm 2450,3230	1735, 1225, 1015 1000	5.44 (m, 3H, H-2', H-1')	m/z = 309 [(M+1) <sup>+</sup> ]
3-acetoxi-3-etenilheptan-1-ol		3620, 3465, 1730 1240, 1200	5.81 (dd, 1H, J <sub>cis</sub> = 10Hz, J <sub>trans</sub> = 16.5Hz, H-1) 5.2 (dd, 1H, J <sub>gem</sub> = 1Hz, J <sub>trans</sub> = 16.5 Hz, H-2') 3.68 (t, 2H, J=6Hz, H-1) 1.8 (m, 11H, H-5, H-6, H-4, H-2, H-acetato)	m/z = 218 [M+(NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> ]
3-etenilheptan-1,3-diol		3625, 3440	3.8 (m, 2H, H-1) 1.6 (m, 8H, H-6, H-5, H-4, H-2)	m/z = 158 (M <sup>+</sup> )
1-p-toluensulfonato de-3-etenilheptan-1,3-diol.	229, 258, 263, 266 (h) 268.5, 274, $\int$ 1% 1cm 8130, 480 560, 520, 520, 480	3620, 1600, 1355, 1160	7.85 (m, 4H, H-5', H-6', H-3', H-2') 5.3 (m, 3H, H-vinil) 4.1 (t, 2H, J = 6 Hz, H-1) 2.45 (s, 3H, H-metileno-unido al fenilo).	m/z = 330 [M+(NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> ]

TABLA # 2 CONTINUACION

COMPUESTO	U.V.	INFRARROJO	RMN	MASAS
3-etenil-1-iodo heptan-3-ol	258 1% 1cm 560	3620	5.73 (dd, 1H, $J_{cis}=9\text{Hz}$ , $J_{trans}=16.5$ Hz, H-1') 5.28 (dd, 1H, $J_{gem}=1\text{Hz}$ , $J_{trans}=16.5$ Hz, H-2') 5.2 (dd, 1H, $J_{gem}=1\text{Hz}$ , $J_{cis}=9\text{Hz}$ , H-2') 3.2 (m, 2H, H-1) 2.15 (m, 2H, H-2)	m/z=268 (M <sup>+</sup> )
Ioduro de trifenil -3-etenil-3-hidroxi heptilfosfonio.	228, h264, 276 1% 1cm 27500, 2000 2990.	3380, 1590	7.5 (m, 15H, H-aromáticos) 5.67 (m, 3H, H-vinílicos) 3.46 (m, 2H, H-1) 1.49 (m, 11H, H-7, H-6, H-5, H-4, H-2)	
1-fenil-4-etenil- 4-hidroxi oct-1 (t) -eno.	220, 255, 285, 294 1% 1cm 6920, 170000 1480, 1000	3600, 1600 680.	7.27 (m, 5H, H-aromáticos) 6.59 (d, 1H, $J_{trans}=15\text{Hz}$ , H-1) 6.15 (d, 1H, $J_{trans}=15\text{Hz}$ , H-2) 5.89 (dd, 1H, $J_{cis}=10\text{Hz}$ , $J_{trans}=15\text{Hz}$ , H-1') 5.21 (dd, 1H, $J_{gem}=1\text{Hz}$ , $J_{trans}=15\text{Hz}$ , H-2') 5.1 (dd, 1H, $J_{gem}=1\text{Hz}$ , $J_{cis}=10\text{Hz}$ , H-2) 4.45 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$ , H-3) 1.44 (m, 6H, H-7, H-6, H-5) 0.89 (t, 3H, $J=3$ Hz, H-8)	m/z=230 (M <sup>+</sup> )

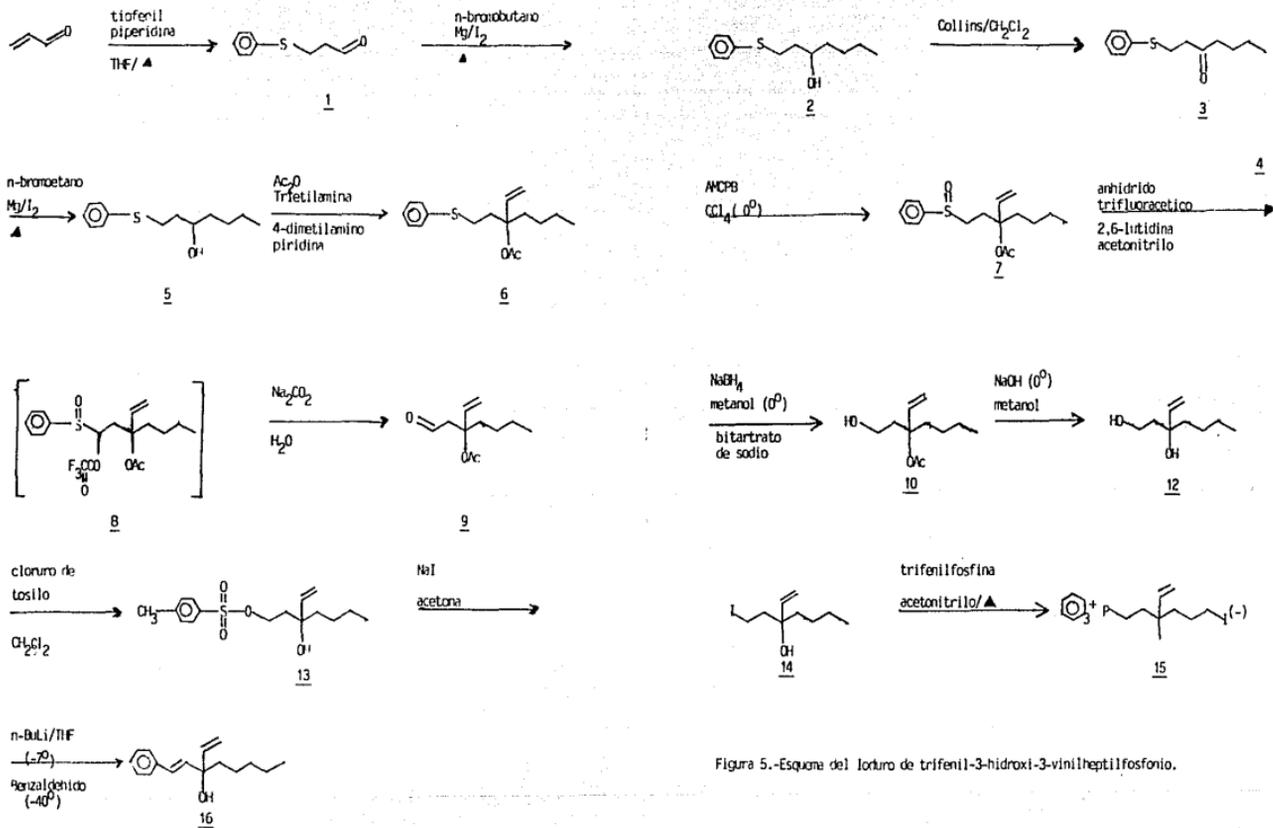


Figura 5.-Esquema del trabajo de trifenil-3-hidroxi-3-vinilheptilfosfonio.

## VI. D I S C U S I O N

La síntesis química del yoduro de trifenil-3-etenil-3-hidroxiheptilfosfonio (fig.# 5) se describe a continuación: Por reacción de la acroleína con tiofeniltetrahidrofurano a 0°C y utilizando piperidina como catalizador, se obtuvo el 3-tiofenilpropanal. La purificación se llevó a cabo por destilación fraccionada obteniendo un líquido translúcido incoloro con punto de ebullición de 99-100°C (0.85 mmHg) p.e. reportado es de 128-139°C (49). El espectro Ultravioleta presenta absorción máxima en 214, 257 nm ( $\epsilon_{1\%}^{1\text{cm}}$  4260, 6920). En el espectro infrarrojo se observa la banda característica del grupo carbonilo 1730  $\text{cm}^{-1}$  y la banda de alargamiento de los dobles enlaces simétricos pertenecientes al grupo aromático en 1575  $\text{cm}^{-1}$ .

En el espectro de resonancia nuclear se presentan las siguientes señales: en 9.75 ppm un singulete que integra a un protón y corresponde al hidrógeno en C-1, en 7.8 ppm un multiplete que integra para los 5 protones del grupo fenilo; en 3.16 ppm un triplete con  $J=6$  Hz que integra para dos protones que corresponden al metileno C-3; y en 2.72 ppm un triplete con  $J=6$  Hz que integra para dos protones y se le asignaron a la posición C-2.

El 3-tiofenilpropanal se somete a una reacción de Grignard con bromuro de n-butilmagnésio para obtener el 1-tiofenilheptan-3-ol. Después de la purificación de este compuesto, se obtuvieron cristales blancos con punto de fusión de 33-34°C. Los cuales se identificaron con los siguientes estudios: El espectro ultravioleta presentó absorción máxima en 218 y 258 nm ( $\epsilon_{1\%}^{1\text{cm}}$  5120, 7770)

correspondiente a la doble ligadura del grupo fenilo. El espectro infrarrojo mostró en  $3620\text{ cm}^{-1}$  una banda intensa debida al alargamiento del O-H libre en  $3470\text{ cm}^{-1}$ , una banda amplia e intensa debida a la vibración del alargamiento del OH enlazado con hidrógeno, por último en  $1595\text{ cm}^{-1}$  la banda debida al alargamiento simétrico los dobles enlaces del grupo fenilo. El espectro de RMN presenta las siguientes señales: en 7.26 un multiplete que integra para los cinco protones del grupo fenilo; en 3.76 ppm un multiplete que integra para un protón correspondiente a C-3; en 3.02 ppm un triplete con  $J=6.5\text{Hz}$  que integra para dos protones del metileno en C-1; en 1.6 ppm se sobrepone una señal que desaparece cuando se intercambia con  $\text{D}_2\text{O}$  y corresponde al protón del hidroxilo en C-3; en 1.72 ppm un multiplete que integra para dos protones y que corresponde al metileno con C-2; en 1.32 ppm un multiplete integra para seis protones de los metilenos C-4, C-5, C-6; y en 0.95 ppm un multiplete que integra para tres protones del metileno terminal. Los valores experimentales encontrados en el análisis elemental corresponden a la fórmula condensada  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{OS}$ .

El 1-tiofenilheptan-3-ol se oxida al compuesto 1-tiofenil-3-ona usando el complejo trióxido de cromo-piridina (reactivo de Collins<sup>(50)</sup>) en diclorometano anhidro. Una pequeña cantidad se purificó totalmente por cromatografía en capa fina para su identificación y esta se llevó a cabo por los siguientes estudios. El espectro ultravioleta presentó absorción máxima en 215 y 257

nm ( $\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$ : 6025, 6920) correspondiente al grupo fenilo. En el espectro infrarrojo desaparecen las bandas del alargamiento del grupo hidroxilo y aparece en  $1715\text{ cm}^{-1}$  una banda intensa que corresponde al alargamiento del carboxilo; en  $1585\text{ cm}^{-1}$  se conserva la banda del alargamiento simétrico de los dobles enlaces del fenilo. El espectro de RMN presenta las siguientes señales: En 7.27 ppm un multiplete que integra para los cinco protones del grupo fenilo; en 3.12 ppm aparece la señal triple del metileno en C-1; en 2.69 ppm el triplete del metileno del carbono 2 con  $J=7\text{Hz}$ ; en 2.35 ppm un triplete con  $J=7\text{Hz}$  que integra para dos protones en C-4; en 1.46 ppm un multiplete que integra para cuatro protones correspondientes a los metilenos de C-5 y C-6; por último en 0.85 ppm un triplete con  $J=6.5\text{Hz}$  que integra para tres protones del metileno terminal. Se obtuvo el derivado 2,4-dinitrofenilhidrazona con punto de fusión  $78-79^{\circ}\text{C}$  y los valores encontrados para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$  concuerdan con los calculados teóricamente.

La 1-tiofenilheptan-3-ona se sometió a una reacción de Grignard con bromuro de vinilmagnesio para obtener el 3-etenil-1-tiofenilheptan-3-ol con un rendimiento de 77% del teórico calculado a partir del 1-tiofenilheptan-3-ol. El producto se identificó mediante los siguientes estudios: El espectro UV presenta absorción máxima en 218 y  $258.5\text{nm}$  ( $\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$ : 5250, 7410) cromóforo correspondiente a los dobles enlaces del grupo fenilo. En el espectro infrarrojo se observa en  $3620\text{ cm}^{-1}$  una banda intensa debida al alargamiento del O-H libre; en  $3480\text{ cm}^{-1}$  una banda amplia e intensa de

bida a la vibración de alargamiento del OH enlazado con hidrógeno se sigue observando los dobles enlaces del grupo fenilo en  $1585 \text{ cm}^{-1}$ . En el RMN aparecen las siguientes señales: en 7.26 ppm se conserva la señal múltiple de los cinco hidrógenos aromáticos; - también un doblete de doblete centrado en 5.8 ppm con  $J_{\text{trans}}=15$  Hz y  $J_{\text{cis}}=9$  Hz que integra para el protón vinílico de C-1'; en 5.28 ppm la señal del protón vinílico en relación "trans" al protón en el carbono 1', se observa como un doblete de doblete con  $J_{\text{trans}}=15$  Hz y  $J_{\text{gem}}=1$  Hz; en 5.18 ppm aparece la señal del protón vinílico en relación "cis" con respecto al protón en el carbono 1'; en 2.9 ppm aparece la señal del metileno, en C-1 como un multiplete en 1.72 ppm aparece la señal del protón del grupo hidroxilo sobrepuesta en la siguiente señal; en 1.5 ppm un multiplete que integra para ocho protones de metileno C-6, C-5, C-4, C-2; y por último en 0.88 ppm un triplete con  $J=7.5$  Hz que integra para tres protones y corresponden al metileno terminal. El espectro de masa presenta el ión molecular  $m/z=250$ .

En el siguiente paso se protege el grupo hidroxilo en 3-etil-1-tiofenilheptan-3-ol con anhídrido acético en trietilamina-diclorometano anhidro y utilizando como catalizador 4-dimetilaminopiridina produciendo el 3-acetoxi-3-etil-1-tiofenilheptano. Este compuesto presenta en el espectro UV absorción máxima en 218 y 257.5 nm ( $\epsilon_{218}^{\text{max}}: 5370, 7410$ ) correspondiente al grupo aromático. En el espectro infrarrojo del 3-acetoxi-3-etil-1-tiofenilheptano desa parece la banda correspondiente al alargamiento del grupo hidroxilo

lo y se observa la banda característica de la vibración de alargamiento del grupo carboxilo del grupo acetato en  $1730\text{ cm}^{-1}$  y también la banda del alargamiento de los dobles enlaces del grupo fenilo en  $1585\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de RMN presenta las siguientes señales: en 2 ppm un multiplete que integra para diez protones que corresponden a los metilenos en C-6, C-5, C-4, C-2 y C-1 dentro de la señal múltiple sobresale un singulete en 2.02 ppm que integra para tres protones del metileno del acetato, las demás señales se conservan igual. Este producto presenta un pico del ión molecular  $m/z=292$ .

En seguida se oxida el azufre del 3-acetoxi-3-etenil-1-tiofenilheptano con ácido m-cloroperbenzoico en cloroformo anhidro a temperatura abajo de  $0^{\circ}\text{C}$ , obteniendo el 3-acetoxi-3-etenilhept-1-ilfenilsulfóxido. Se identificó mediante los siguientes estudios: En el espectro UV la absorción máxima se presentó en 225 y 244 nm ( $\epsilon_{245}^{1\%} = 2450, 3230$ ); en el espectro infrarrojo se conserva la banda en  $1730\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración de alargamiento del grupo carboxilo y la banda en  $1225\text{ cm}^{-1}$  del alargamiento del éster, aparecen dos bandas en  $1000$  y  $1015\text{ cm}^{-1}$  que corresponden al alargamiento del sulfóxido. En el espectro de RMN la única señal diferente es la de los protones vinílicos que se presentan como multiplete. En el espectro de masas se presenta con un pico del ión molecular en  $m/z=309$ .

La reacción clave en la síntesis del yoduro de trifenil-3-etenil-3-acetoxi-3-hidroxiheptilfosfonio es la conversión del -

sulfóxido al 3-acetoxi-3-etenilheptanal por una reacción de Pummerer<sup>(51)</sup> con anhídrido trifluoroacético y subsecuente hidrólisis con bicarbonato de sodio. La reacción de Pummerer involucra el intermedio (8) que es el precursor de 3-acetoxi-3-etenilheptanal y este rearrreglo consiste en la reacción de sulfoxidos que tengan - por lo menos un átomo de hidrogeno en el carbono con anhídrido - (u otros nucleófilos) para dar  $\alpha$ -aciloxitioéteres. Esencialmente consiste en la reducción de sulfoxido a sulfuro con la concomitante oxidación del carbono  $\alpha$ .

Los datos para identificar el 3-acetoxi-3-etenilheptan-1-ol concuerdan con los valores teóricos. El espectro muestra una banda intensa ocasionada por la vibración de alargamiento del OH sin hidrógeno enlazado en  $3620\text{ cm}^{-1}$ ; una banda amplia e intensa debida a la vibración del OH enlazado con hidrógeno en  $3465$ ; la banda correspondiente a la vibración del grupo carboxilo del acetato se encuentra en  $1730\text{ cm}^{-1}$ ; dos bandas representan la vibración del éster en  $1200$  y  $1240\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de RMN de este compuesto en  $5.81\text{ ppm}$  una señal doble de doble con  $J_{\text{cis}}=10\text{Hz}$  y  $J_{\text{trans}}=16.5\text{ Hz}$ , que integra para un protón correspondiente al carbono 1'; en  $5.2\text{ ppm}$  un doblete de doblete con  $J_{\text{trans}}=16.5\text{Hz}$  y  $J_{\text{gem}}=1\text{Hz}$  integra para el protón en relación "trans" con el protón C-1'; en  $5.1\text{ ppm}$  una señal doble con  $J_{\text{cis}}=10\text{Hz}$  y  $J_{\text{gem}}=1\text{Hz}$  que integra para el protón del carbono 2' que está en relación "cis" con el carbono - 1'; centrado en  $3.68$  se encuentra un triplete con  $J=6\text{Hz}$  que integra para dos protones en C-1; en  $1.8$  una señal múltiple que inte

gra para ocho protones se asociaron con los metilenos en C-6, C-5, C-4, y C-2, en este mismo multiplete se sobrepone el singulete - del acetato, en 2.05; y el singulete del protón del grupo hidroxilo en 1.6 ppm el cual intercambia con  $D_2O$ ; y en 0.89 ppm una señal triple con  $J=6\text{Hz}$  que integra para tres protones de metileno. El espectro de masa presenta un pico en 218 de 1 ión molecular -  $[(M + NH_4)^+]$ . Se obtuvo el derivado 4-(4'nitrofenilaso)benzoato con punto de fusión de  $109-110^\circ\text{C}$  y el análisis elemental concuerda con la fórmula  $C_{24}H_{27}O_6N_3$ .

La siguiente reacción fué la hidrólisis del acetato del 3-acetoxi-3-etenilheptan-1-ol con hidróxido de sodio en metanol. - Después de que se trabajó la mezcla dió el 3-etenilheptan-1-3-diol con un rendimiento de 90% con las siguientes constantes: El espectro infrarrojo mostró en  $3625$  y  $3440\text{ cm}^{-1}$  las bandas características de las vibraciones del grupo hidroxilo, desapareciendo las bandas correspondientes al grupo carboxilo del acetato y del éster; el espectro de RMN proporcionó los siguientes datos, resalta la desaparición de la señal del metilo del acetato el cambio de la base del OH; la señal que se le designó al protón vinflico del carbono 1', en 5.82 ppm como un doble de doble con  $J_{cis}=9\text{Hz}$  y  $J_{trans}=15\text{Hz}$ ; en 5.32 ppm un doblete de doblete con  $J_{trans}=15\text{Hz}$  y  $J_{gem}=1\text{Hz}$  del protón del carbono 1' se presenta como señal doble de doble el protón del carbono 2', en relación cis con respecto al del carbono 1' en 5.12 ppm; la señal triple del metileno de C-1, se observó en 3.8 ppm con  $J=7.5\text{ Hz}$ ; en 3.75 ppm aparece una señal

simple amplia que integra para dos protones y estos designaron a los hidroxilos; en 1.6 ppm una señal múltiple que integra para ocho protones correspondientes a los metilenos de C-6, C-5, C-4, y C-2; 0.89 ppm una señal triple con  $J = 6\text{Hz}$  que integra para tres protones del metilo terminal; el espectro de masa mostro en  $m/z = 158$  el ion molecular;

por tratamiento del 3-etenilheptan-1,3-diol con cloruro de tosilo en diclorometano a  $-10^{\circ}\text{C}$  y usando como catalizador trietilamina se obtuvo el 1-p-toluensulfonato de 3-etenilheptan-1,3-diol. El rendimiento de la reacción despues de trabajarla fue de 92%. El espectro UV mostro absorción máxima en 229, 258, 263, 266, 268.5-274 nm ( $\epsilon_{1\text{cm}}^{1\%}$  8130, 480, 560, 520, 480) correspondientes al p-toluensulfonato; en el espectro infrarrojo destacaron las siguientes bandas; se conservo la banda (menos intensa) del grupo hidroxilo en  $320\text{ cm}^{-1}$ , aparecieron dos bandas que corresponden al grupo  $\text{SO}_2$  en  $1355$  y  $1160\text{ cm}^{-1}$ . Con respecto al espectro de RMN este presento las siguientes diferencias, aprecio la señal de los cuatro protones aromaticos como multiplete en 7.85, la señal del proton vinílico en el C-1' se conservo en 5.3ppm, un multiplete integro para tres hidrogenos vinilicos, la señal del metileno en posición 1 se observo como triplete centrado en 4.1ppm con  $J = 6\text{Hz}$ ; en 2.45ppm -- una señal simple que integro para tres protones y se asocio con el metileno unido al fenilo, y por ultimo la señal del proton del hidroxilo aparecio en 1.62ppm; en el espectro de masas en ion molecular

$[(M+NH_4)^+]$  se presentó en  $m/z = 330$ .

En el siguiente paso se substituyó el grupo tosilo con iodo, acetona y ioduro de sodio de esta manera se obtiene el 3-etenil-1-iodoheptan-3-ol, con las siguientes constantes, el espectro ultravioleta presenta un máximo en 258 nm ( $\epsilon: 560$ ); el espectro infrarrojo presenta una banda a 3620  $cm^{-1}$  correspondiente al grupo hidróxilo; y en el espectro de RMN aparece en 5.73 ppm un doblete de doblete con  $J_{cis}=9Hz$  y  $J_{trans}=16.5 Hz$  que integra para un protón y es el carbono 1', en 5.28 un doblete de doblete que integra para un protón con  $J_{gem}=1Hz$  y  $J_{trans}=16.5Hz$  del carbono 2', en 5.2 un doblete de doblete que integra para un protón con  $J_{gem}=1Hz$  y  $J_{cis}=9Hz$  del carbono 2' en 3.2 ppm un multiplete que integra para dos protones en el carbono 1 y en 2.15 un multiplete que integra para dos protones en el carbono 2; en el espectro de masa el ión molecular se presentó en  $m/z=268 (M^+)$ .

El último paso de la síntesis es la formación de la sal de ioduro de trifenil-3-etenil-3-hidroxiethylfosfonio, esto se logra en acetonitrilo con trifenilfosfina a reflujo: En el espectro UV se presentaron las siguientes señales 228, h 264, 276 nm ( $\epsilon: 27500$ , 2000, 2290); en el espectro infrarrojo una banda en 3380  $cm^{-1}$  correspondiente al grupo hidroxilo y en 1590  $cm^{-1}$  los dobles enlaces del grupo fenilo; el espectro de RMN presenta en 7.5 un multiplete que integra para 15 hidrógenos correspondientes a los carbonos aromáticos, en 5.67 un multiplete que integra para tres protones de los carbonos vinílicos y en 3.46 un multiplete que integra

dos protones correspondientes al carbón 1 y 1.49 ppm, un multiplete que integra para once protones correspondientes a los C-7, C-6, C-4 y C-2.

Se hicieron dos reacciones para demostrar que el compuesto anterior se puede utilizar en la síntesis de Corey<sup>(47)</sup> en la primera se obtuvo el 1-fenil-4-etenil-4-hidroxi oct-1(t)-eno, de esta manera se observó que el compuesto reaccionó bajo las condiciones descritas en la parte experimental, obteniéndose el isómero trans en mayor proporción. En 1-fenil-4-etenil-4-hidroxi oct-1(t)-eno, se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: En el U.V. se presentan las siguientes bandas: 220.-255, 285, 294 nm ( :6920, 1700, 1480, 1000), correspondientes al grupo aromático; la espectroscopía IR presenta una banda en  $3600\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo aromático, banda en  $1600\text{ cm}^{-1}$  para los dobles enlaces del grupo fenilo, en  $680\text{ cm}^{-1}$  los dobles enlaces vinílicos, en el espectro de RMN una señal en 7.27 ppm un multiplete que integró para cinco protones de los carbonos aromáticos, en 6.59 ppm un doblete que integra para un protón con  $J_{\text{trans}} = 15\text{ Hz}$  del carbono 1, en 6.15 ppm un doblete que integra para un protón con  $J_{\text{trans}} = 15\text{ Hz}$  del carbón 2, en 5.89 ppm un doblete de dobletes que integra para un protón con  $J_{\text{cis}} = 10\text{ Hz}$  y  $J_{\text{trans}} = 15\text{ Hz}$  del carbono 1', en 5.21 ppm un doblete de dobletes que integra para un protón con  $J_{\text{trans}} = 15\text{ Hz}$  del carbono 2', en 5.1 ppm un doblete de dobletes que integra para un protón con  $J_{\text{gem}} = 1\text{ Hz}$  y  $J_{\text{cis}} = 10\text{ Hz}$  del carbono 2, en 4.45 ppm un doblete que integra para dos protones con  $J = 6\text{ Hz}$

del carbono 3, en 1.44 ppm un multiplete que integra para seis protones en C-7, C-6, C-5, en 0.89 un triplete que integra para tres protones con  $J=3\text{Hz}$  del C-8. El espectro de masas presenta un fragmento  $m/z$  230 que corresponde al ión molecular.

En la segunda reacción se intenta demostrar que el aldehído de Corey reacciona con la sal de trifenil fosfina obtenida aislandose un compuesto al cual en base a su espectroscopía se le asigna tentativamente la siguiente estructura, 2-oxa-3-oxo-6(4'-etenil-4'-hidroxi)oct-1'(t)-en-1'-il-7-corfenilearboxiloxi) biciclo[3.3.0]octano.

De esta manera se abre un camino para llegar a un sinnúmero de prostaglandinas modificadas, simplificando la ruta sintética.

## VII. CONCLUSIONES

Por medio de una ruta sintética adecuada, se logró sintetizar el yoduro de trifenil-3-etenil-3-hidroxiheptilfosfonio, que se caracterizó al igual que los productos intermediarios por métodos espectroscópicos comunes.

Este producto deja latente la posibilidad del uso del mismo para la obtención de prostaglandinas modificadas.

V. B I B L I O G R A F I A

- 1.- Pierre Crabbé; Progresos Recientes de la Síntesis de Nuevas Prostaglandinas, Simposio sobre Prostaglandinas, Junio de 1972. Ed. Unidad de Congresos, Centro Médico Nacional.
- 2.- Pierre Crabbé; Organic Chemistry, A series of Monography 36 (1970).
- 3.- Floyd, M. B.; Schaub, R. E.; Weiss, M. J.; Prostaglandins 10 289, (1975).
- 4.- Collins, P.M.; Dajani, E.Z.; Driskill, D.R.; Bruhn, M.S.; Páppo, R.J.; J. Med. Chem., 20 1152, (1977).
- 5.- Derrnis Ward; Asher, K; Anthony Trevor; James Adams, Department of Pharmacology Universidad of California. J. Med - Chem, 25, 492, 494. (1982).
- 6.- Birnbaum J.E.; Chan P.S. and Cervoni P.; Prostaglandins 23, No. 2. 185, 199 (1982)
- 7.- Chia-Ling; J.Wang. Tetrahedron Letters, 23 No. 11, 1067-1070, (1982).
- 8.- Salmond, W.G.; Berta, M.A.; Hevens, J.L.; J. Org-Chem, 43 No. 4, 790-792, (1978).
- 9.- Kurzrok, R. and Lieb C.C.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 26 268, (1930).
- 10.- Goldblatt, MW; J. Soc. Chem. Ind. London, 5 1056, (1933). J. Physiol (London) 84 208 (1935).
- 11.- Von Euler, U.S.; Naunyn-Schemiedebergs Arch. Exp.; Pathol Pharmakol, 175, 78 (1934) J. Physiol (London) 88, 213. -- (1936).

- 12.- Bergström, S. and Sjövall, J. Acta. Chem. Scand., 11, 1086 (1975), 14, 1693 (1960).
- 13.- Crossley N. Chem Science, 8, 334-338, (1976).
- 14.- Von Euler U; Elisson, R; Prostaglandins Medicinal Chemistry 8, Edited By George de Stevens. Academic Press, New York (1967).
- 15.- The Prostaglandins, Vol 3 Chap. VII y VIII, Edited by - Raunwell P. Plenum Pressi, New York (1975).
- 16.- The Prostaglanins Pharmacological and Therapeutic Advances Chap. I, Edited by Cuthber M. William Heinemann, Med.Boock London (1973).
- 17.- Samuelsson, B; Fed. Proc. 31, 1442 (1972).
- 18.- Bergström, S; Carlson L.; Weeks J. Pharm Rev. 20 (1), - (1968).
- 19.- Weinheimer, A; Spraggins, R; Tet. Letters, 59, (1969).
- 20.- Bergstrom, S; Daniels, H; Samuelson, B; Biochim, et Bio - phys, acta 90, 207, (1964).
- 21.- Ranwell, P.; Shw, J.; Clarke, G.; Grostic, M.; Kaiser, D. Pike, J.; Progress in Chem of Fats and Other Lipds, 9, - 233, (1968).
- 22.- Ranwell, P.; Show, J.; Methods of Biochem. Anal. 17, 326, (1969).
- 23.- Samuelson, B.; Prostaglandins, 4, Angewandte Chemic Int., Ed. London (1965).
- 24.- Nugteren, D.; Van, Dorp; Begstron, S.; Hamberg, M.; Samuelsson, B.; Nature, 212, 38 (1966).

- 25.- Jones, R.; British, J.; Of Pharmacol, 45, 144, (1972).
- 26.- Daniel, E.; Kruger, W.; Kupiecki, F.; Pike, J.; Schneider, W.; J. Am. Chem. Soc. 90, 5894, (1968).
- 27.- Pike, J.; Lincoln, F.; Schneider, W.; Org. Chem., 34, 3552 (1969).
- 28.- Lapidus, M.; Garret, N.; Alburn, H. Lapid. Bes., 9, 371,- (1968).
- 29.- Caton, M.; The Prostaglandines, Proggess in Med Chem, 8 - Butterworth Ed. London (1971).
- 30.- Miyano, M.; Jo. Of. Org. Chem, 36, 2314, (1970).
- 31.- The Prostaglandins, 3 Chap. VI, Edeted by Ranwell, P. Ple num Press, New York, (1973).
- 32.- Anderson, G; Cordero, L.; Hobbins, J.; Speroff, L.; Ann N Y. Academic Sci. 180, 499, (1971).
- 33.- Karin, S.; Prostaglandins, 6, 349, (1974).
- 34.- Vane, J; Nature New Biol., 231, 232, (1971).
- 35.- Crossley, N.; Chem y INd., 8, 334-338, (1976).
- 36.- Weinheiner, A.J.; Spaggins, R.L.; Tetrahedron Letters, 5183 (1969).
- 37.- Corey, E.J.; Shaaf T.K., Huber, W.; Koelliker, W.: Winshen der, N.; J. Amer. Che. Soc., 92, 397, (1970).
- 38.- Corey, E.J.; Noyori, R.; Scaaf, T.K.; J. Amer. Chem. Soc. 92, 2586, (1970).
- 39.- Witting, G.; Geissler, G.; Liebigs Ann, Chem, 580, 44,(1953)
- 40.- Vedejs, E.; J. Am Chem. Soc., 95, 5778, (1973).

- 41.- Hoerner, L.; Holfman, H.; Wipeel, H. G.; Chem Ber, 91,61 (1958).
- 42.- Descchamp, B.; Lebebvre, G.; J. Seyden-Penne Tetrahedron, 28, 4209, (1972).
- 43.- Corey, E.J.; Beames, D.J.; (94-20), Octubre 4, 1972, Mixed Coprate Reagents of Type  $R_1R_2$  Culi Which Allow Selective, Group Transfer.
- 44.- Paul, W. Collins; J. Med. Chem, 26, 786,790, (1983).
- 45.- Grudzinkas, C.; J. Org. Chem, 45, 2278, (1980).
- 46.- Chemical Abstracts, 59, 8635 e (1963).
- 47.- Collins, J.C.; Hees, W.W.; Franck, F.J. Tetrahedron Letters 3363, (1968).
- 48.- Gerard Hofle and Wolfglich; Communications No. 1972,619.
- 49.- Sugira, H.; Synthesis, 881, (1978).
- 50.- Johnson, C.R. and Phillips, W.; J.A. Chem. Soc. (91-3), January 29, (1969).