

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE LA LACTONA DEL ACIDO 2 CICLOHEXAN (2'-
5'-DIHIDROXI-6'-YODO) ACETICO COMO INTERMEDIARIO -
INICIAL PARA LA OBTENCION DE PROSTAGLANDINAS.

PATRICIA ELIZALDE GALVAN

131

QUIMICO

1976



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

CLAS: Tesis
ADQ. 1976 130
FOLIA 11-1



QUÍMICA

JURADO ASIGNADO

Presidente:	Dra. Elvira Santos de F.
Vocal:	Dra. Gloria Pérez de G.
Secretario:	Dr. Angel Guzmán
1er. Suplente:	M. en C. Jorge Haro C.
2º Suplente:	Q. Irma Korkowsky P.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Departamento de Química Orgánica, División de Estudios Superiores, Facultad de Química, Universidad Nacional-Autónoma de México.

Sustentante:

Patricia Elizalde Galván.



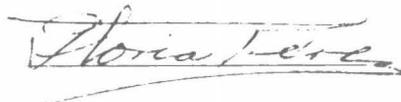
Asesor del tema:

Dra. Elvira Santos de Flores.



Supervisor Técnico:

Dra. Gloria Pérez de Guzmán.



A MIS PADRES CON TODO MI AMOR Y AGRADECIMIENTO

CON TODO CARIÑO A MIS HERMANOS PORQUE SIEMPRE ME
HAN DADO UN GRAN EJEMPLO

A MI ABUELITA

A MIS AMIGOS

CON GRAN ADMIRACION Y AFECTO A LAS DOCTORAS ELVIRA SANTOS DE FLORES Y GLORIA PEREZ DE GUZMAN, AGRADECIEN-
DOLES SU DIRECCION Y VALIOSAS INDICACIONES EN-
LA REALIZACION DEL PRESENTE TRABAJO.

A TODAS LAS PERSONAS QUE COLABORARON EN EL DESARRO-
LLO DEL MISMO.

I N D I C E

Pág.

I.- I N T R O D U C C I O N	1
II.- G E N E R A L I D A D E S.....	3
III.- D I S C U S I O N Y R E S U L T A D O S....	29
IV.- P A R T E E X P E R I M E N T A L	40
V.- C O N C L U S I O N E S.....	52
VI.- B I B L I O G R A F I A.....	53

I.- I N T R O D U C C I O N

Debido a su importancia biológica, la investigación sobre prostaglandinas ha adquirido un gran relieve en la actualidad. (1,2,3,4,5 y 6).

El descubrimiento de estas sustancias se debe al científico suizo U.S. Von Euler (7), que fue el primero que descubrió el principio activo de los extractos seminales y prostáticos, al cual le dió el nombre de "PROSTAGLANDINA", y en 1960 el profesor Sune Bergstrom y su grupo aislaron las dos primeras prostaglandinas en forma pura (8), quedando abierto un extenso campo de importancia química, biológica y clínica.

Las prostaglandinas se encuentran en forma natural en diferentes tejidos y secreciones de origen animal y humano (9) sin embargo estas fuentes naturales proporcionan cantidades muy pequeñas de estas sustancias, por lo que se ha hecho necesario sintetizarlas.

Se ha encontrado que en algunos trabajos de investigación acerca de esta síntesis, aparecen intermediarios clave a partir de los cuales se obtuvieron varias prostaglandinas. Uno de los investigadores que mas ha contribuido a la síntesis de estos compuestos es E.J. Corey y su grupo, efectuando numerosas síntesis (referencias de la 29 a la 35), en algunas de las cuales ha utilizado como intermediario clave la lactona del ácido 2 ciclopentan (2'-hidroxi-5'-metilen-oxo) acético (I), Fig. 1.

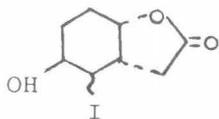


Fig. 1

Este intermediario lo ha sintetizado por diferentes rutas, (29 a 35).

El objetivo de este trabajo de investigación es sintetizar la lactona del ácido 2 ciclohexano (2'-5'-dihidroxi-6'-yodo) acético (II), para que mediante una reacción de contracción de anillo, utilizando el método descrito por Fetizón (10),- obtener el intermediario citado (I).

Es importante hacer notar que en trabajos anteriores (11 y- 12) se ha intentado sintetizar el compuesto I sin éxito debido a diversas deficiencias experimentales, las cuales se- tratan de resolver en esta investigación.



II

II.- GENERALIDADES .

1.- ANTECEDENTES, ESTRUCTURA Y NOMENCLATURA DE PROSTAGLANDINAS.

En el año de 1913, los investigadores Battey y Boulet, empezaron a hacer una serie de estudios en los extractos seminales y prostáticos, observando que tenían diferentes efectos farmacológicos (13). En 1930, Kurzrok y Lieb observaron que alguna -- substancia en el semen humano afectaba la pared muscular del -- útero, relajándolo o contrayéndolo (14). Efectos similares fue ron también observados por Cockrill en 1935 y Goldblatt en --- 1933-35. (15,16).

No fué sino hasta 1934 cuando en Suiza, el científico U.S. Von Euler asignó estos efectos a un material con propiedades áci-- das, soluble en lípidos, químicamente diferente de cualquier -- otra substancia conocida (17), al cual le dió el nombre de --- "PROSTAGLANDINA".

En 1947, el profesor Sune Bergström y su grupo (8), a instan-- cias de Von Euler, iniciaron los estudios de purificación de -- ésta "prostaglandina" y como consecuencia en 1957 aislaron las dos primeras prostaglandinas en forma pura, la PGE_1 y la $PGF_{1\alpha}$ dilucidando su estructura química en 1962 e incluyendo algunos detalles sobre su configuración. (18).

El esqueleto básico de las prostaglandinas se ha llamado ácido prostanico. (Fig. 2).

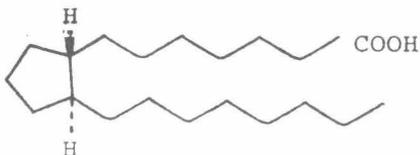


Fig. 2

El nombre químico correcto de todas las prostaglandinas y sus análogos se derivan de esta fórmula estructural, pero por ser largos se utilizan nombres triviales. (Tabla 1).

Se han descrito cinco familias de prostaglandinas, que se designan con las letras E, F, A, B y C, que corresponden a diferencias en el anillo de cinco miembros. (Fig. 3). En la actualidad se han descubierto otras como la D, G y H.

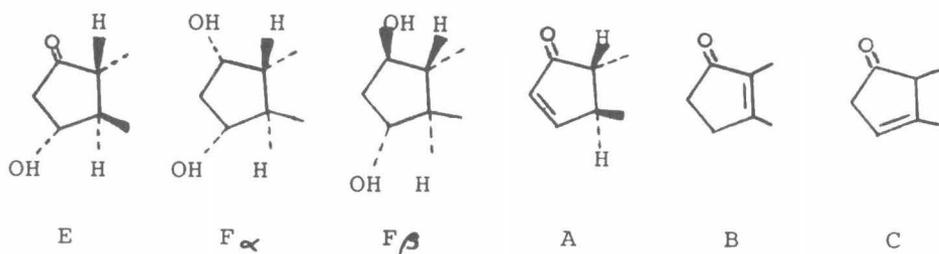


Figura 3

Todas las prostaglandinas tienen un grupo oxhidrilo en la posición 15 y contienen una doble unión trans en las posiciones 13 y 14. El grado de insaturación de las cadenas laterales se indica por un subíndice después de la letra. Así tenemos que las prostaglandinas E₁, F₁, A₁ y B₁ tienen solamente la unión doble trans, las E₂, F₂, A₂ y B₂ poseen además una unión doble cis en la posición 5,6 y las E₃, F₃ y B₃ tienen una doble ligadura cis adicional en la posición 17, 18. La reducción química del grupo C=O en la posición 9 de las prostaglandinas da dos alcoholes isoméricos F α y F β . (Fig. 4).

Las prostaglandinas primarias son seis: E₁, E₂, E₃, F₁, F₂ y F₃. Las prostaglandinas secundarias A, B y C resultan de deshidrataciones y transposiciones de dobles ligaduras que sufren las moléculas de las prostaglandinas primarias.

Las prostaglandinas se encuentran en forma natural en diferentes tejidos y secreciones de origen animal y humano.

NOMBRE TRIVIAL	ABREVIATURA	NOMBRE QUIMICO
PROSTAGLANDINA E ₁	PGE ₁	Acido 11 α , 15 α , dihidroxi 9-oxo-13-trans prostenoico.
PROSTAGLANDINA E ₂	PGE ₂	Acido 11 α , 15 α , dihidroxi- 9-oxo-5-cis-13 trans prosta- nedioico.
PROSTAGLANDINA F ₁ α	PGF ₁ α	Acido 9 α , 11 α , 15 α trihi- droxi 13-trans prostenoico.
PROSTAGLANDINA F ₁ β	PGF ₁ β	Acido 9 β , 11 α , 15 α trihidro- xi-13-trans prostenoico.
PROSTAGLANDINA F ₂ α	PGF ₂ α	Acido 9 α , 11 α , 15 α , trihi- droxi-5-cis-13 trans prostane- dioico.
PROSTAGLANDINA A ₁	PGA ₁	Acido 15 α , hidroxio-9-oxo-10- 13- trans prostadienoico.
PROSTAGLANDINA B ₁	PGB ₁	Acido 15 α -hidroxio-9-oxo-8 - (12), 13-trans- prostadieno- ico.

T A B L A 1

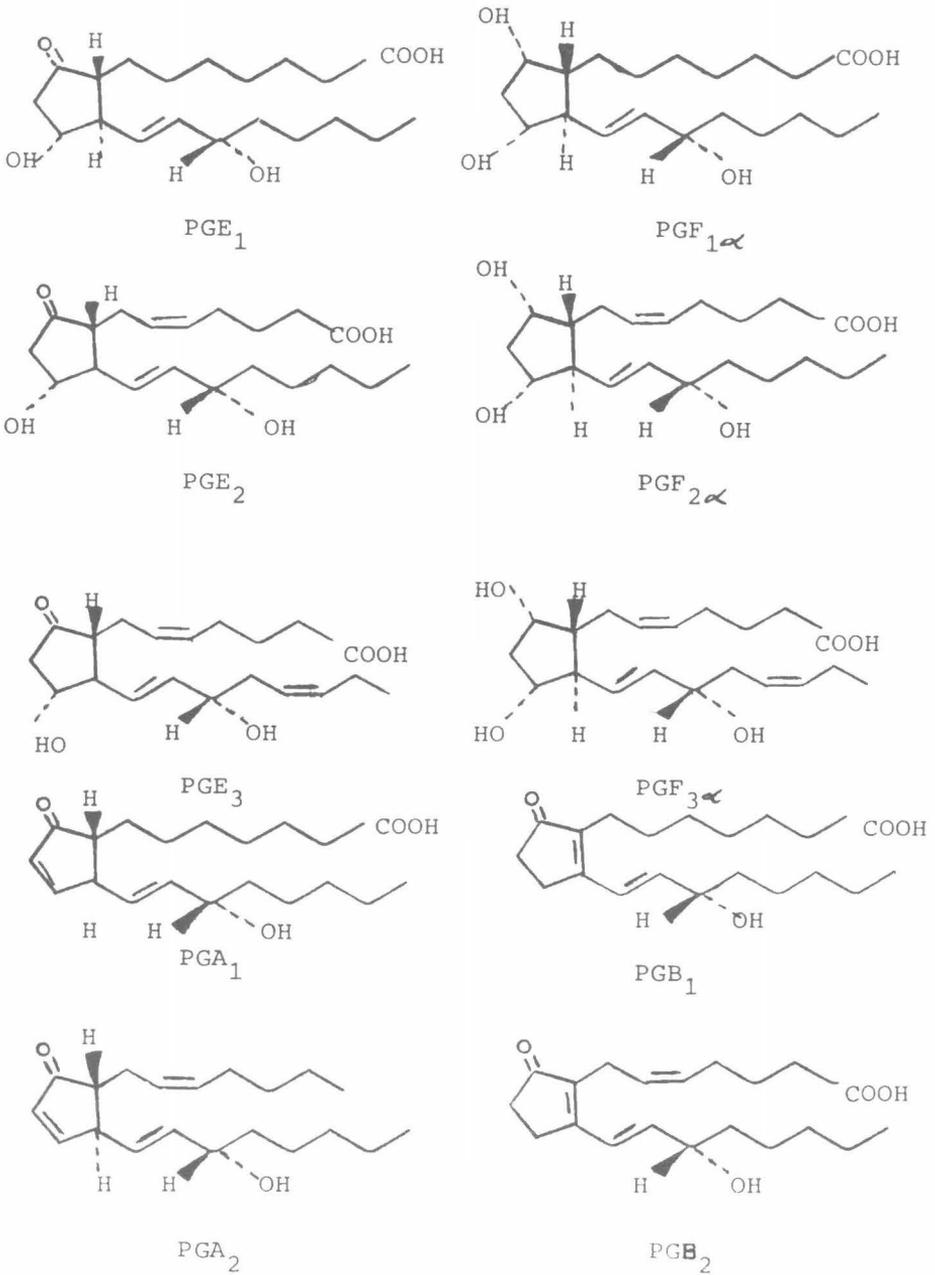


FIGURA 4

Se han identificado en glándulas seminales, plasma sanguíneo, en el fluido menstrual, pulmones de carnero, buey, cerdo, mono y humanos, en el iris del ojo de carnero, en el cerebro de buey, en el timo de ternera, en el páncreas de buey, en los bronquios, en el riñón de cerdo y en el útero. (19,20,21). En todos estos tejidos se presentan en pequeñas cantidades, - siendo el fluido seminal humano donde se encuentra en mayor cantidad (300 mcg/ml).

El coral de la especie *Plexaura Homalla* (esper), es hasta -- ahora la fuente natural mas rica en prostaglandinas. Se han -- encontrado en éste cantidades variables de PGA_2 , 15 epi PGA_2 , PGB_2 , PGE_2 y otras. Algunos de estos compuestos tienen baja actividad o son prácticamente inactivos en sistemas mamíferos, pero son valiosos intermediarios ópticamente activos para la síntesis de otras prostaglandinas. (22, 23).

Se han realizado numerosas síntesis de derivados de las prostaglandinas, los cuales contienen substituyentes en alfa y - beta en los carbonos 8, 9, 10, 11 y 12, o bien S y R, siguiendo el sistema Cahn-Ingold-Prelog, en el carbono 15. Sin embargo es importante señalar que en las prostaglandinas naturales, el grupo oxhidrilo en el carbono 15 tiene configuración S, la cadena lateral en el carbono 8 es alfa y la cadena lateral en en el carbono 12 es beta, así como que en la serie natural F- los grupos oxhidrilos en los carbonos 9 y 11 tienen una configuración alfa.

Recientemente se ha aislado un nuevo tipo de prostaglandina - que contiene un grupo oxhidrilo adicional en el carbono 19 (21). Las prostaglandinas difieren en su estabilidad química con -- respecto a su tipo y clase. En general están sujetas a la oxidación con aire debido a los dobles enlaces presentes, del -- mismo modo que cualquier otro ácido graso poli-insaturado. -- Las prostaglandinas de la serie F son en general las mas estables.

2.- BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS.

Se ha descubierto que en la biosíntesis de la PGE_2 y PGF_2 , el precursor es el ácido araquidónico y que la PGF_1 se forma de manera similar del ácido 8, 11, 14 - eicosatrienoico, que es el precursor inmediato del ácido araquidónico. (Fig. 5) (21, 24).

También se ha demostrado la conversión del ácido cis-5,8,11,14,17 eicosapentanoico en PGE_3 . (25 a, b y c). El camino biosintético para la formación de PGA_1 y PGA_2 no se ha elucidado todavía, aunque la formación de PGA_1 se ha reportado durante la incubación del ácido 8, 11, 14 eicosatrienoico con vesículas seminales de carnero. La facilidad con la que estos compuestos pueden derivarse químicamente de la PGE_1 y la PGE_2 sugiere la posibilidad de que los compuestos PGA se formen por una deshidratación de los compuestos PGE catalizada enzimáticamente.

Se ha descubierto en el plasma una enzima que convierte la PGA_1 y PGA_2 en PGB_1 y PGB_2 (fig. 6). Esta enzima ya se había encontrado en el plasma de varios animales pero no en el hombre.

El ácido araquidónico es un ácido graso precursor de las prostaglandinas; se forma a partir de fosfolípidos que son componentes principales de la membrana celular. Por esto, puede suponerse que la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas es importante en la regulación de las funciones de la membrana. Parece que la membrana celular es el sitio primario para la formación de las prostaglandinas y son producidas cuando ésta las necesita.

La "prostaglandin-sintetasa" es un tipo de oxigenasa que cataliza la ciclización oxidativa de los ácidos grasos poli-insaturados en prostaglandinas, y aunque su acción ha sido demostrada en una variedad de órga--

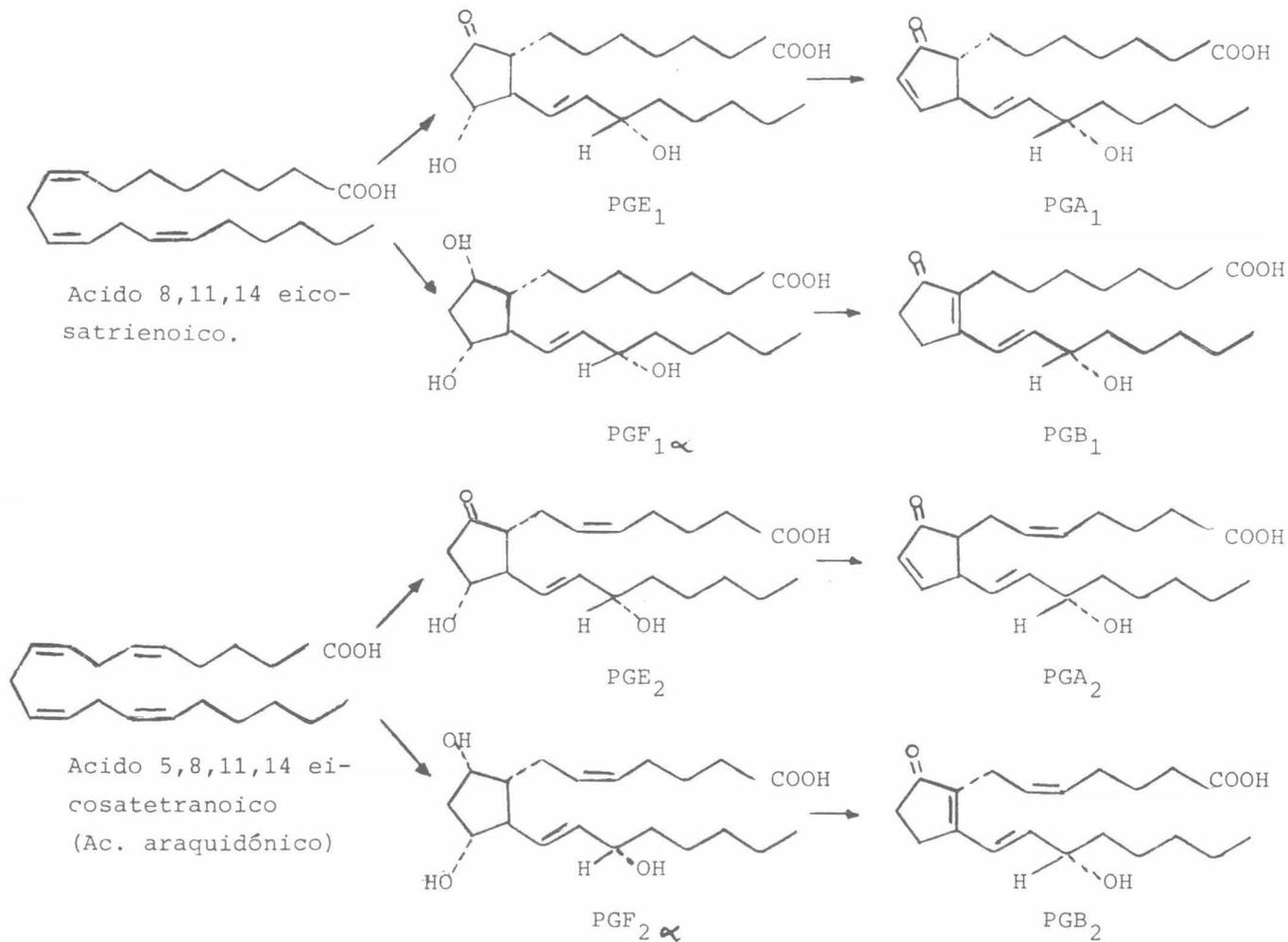


Figura 5

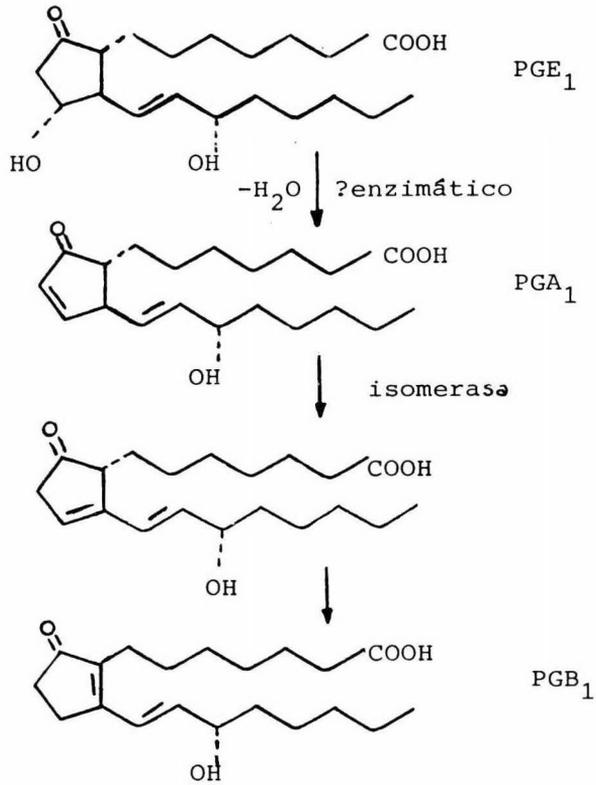


Fig. 6

nos, solamente las glándulas de las vesículas seminales tienen alta actividad enzimática de esta clase.

El mecanismo propuesto para la bioconversión del ácido 8,11,14- eicosatrienoico en PGE_1 y $PGF_{1\alpha}$ se muestra en la figura 7.

En la biosíntesis existen cofactores que influyen en su desarrollo como el glutatión, antioxidantes como la hidroquinona y ciertos iones metálicos como Cu^{++} , Zn^{++} y Cd^{++} .

En 1971, Vane y colaboradores (26) descubrieron que el sistema de biosíntesis de prostaglandinas que aparece en la mayoría de los tejidos animales, puede inhibirse por el grupo de fármacos antipiréticos-analgésicos y antiinflamatorios. Los más potentes fueron la aspirina y la indometacina, de tal manera que se piensa que las prostaglandinas tienen que ver con el mecanismo por medio del cual se produce el dolor.

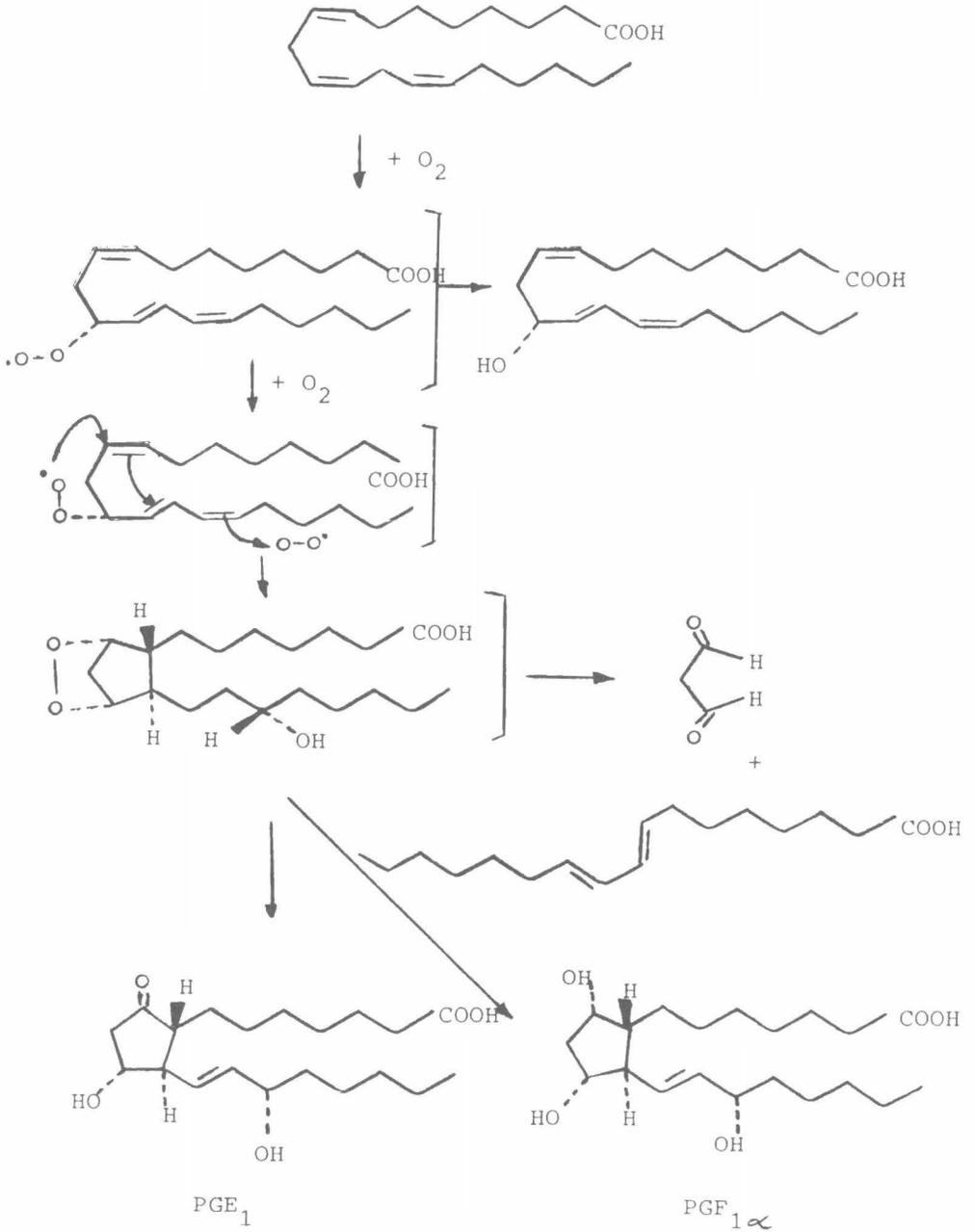


Fig. 7

3.- SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS.-

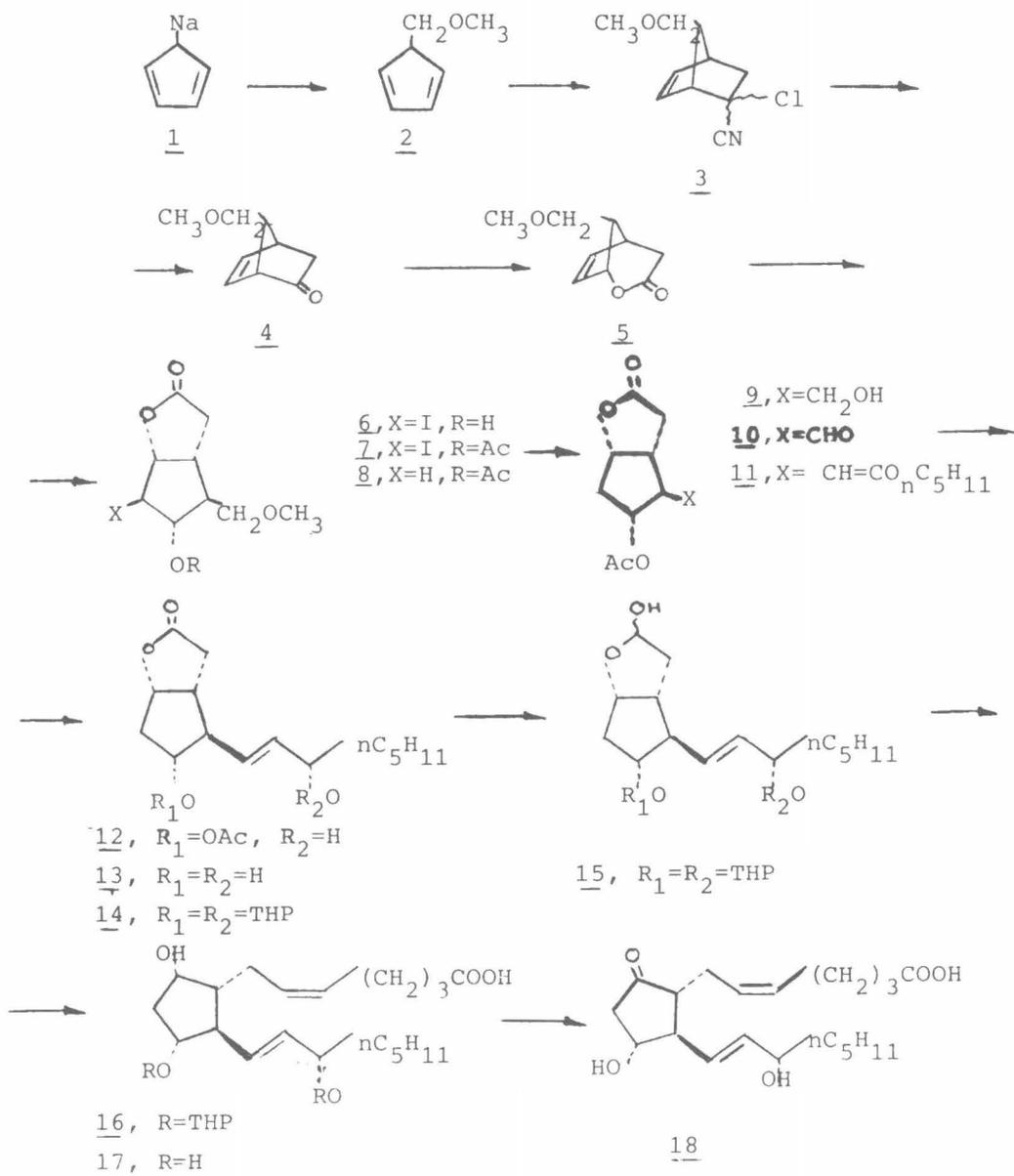
Debido a la gran importancia de las prostaglandinas, en los últimos años se ha intensificado su estudio sintético. Hasta la fecha se han reportado numerosas síntesis, tanto totales como parciales, de las cuales las mas conocidas son las del grupo Upjohn, (27), las del grupo de la Universidad de Chicago (28) y las de la Universidad de Harvard (29).

También se ha trabajado en México, principalmente en los laboratorios Syntex y en la División de Estudios Superiores de la Facultad de Química de la UNAM en la síntesis de prostaglandinas modificadas. (4).

En el presente trabajo solamente se mencionarán, por medio de esquemas, aquellas síntesis en las cuales se utiliza el intermediario utilizado por Corey (I), para hacer resaltar su importancia y el objetivo del presente estudio.

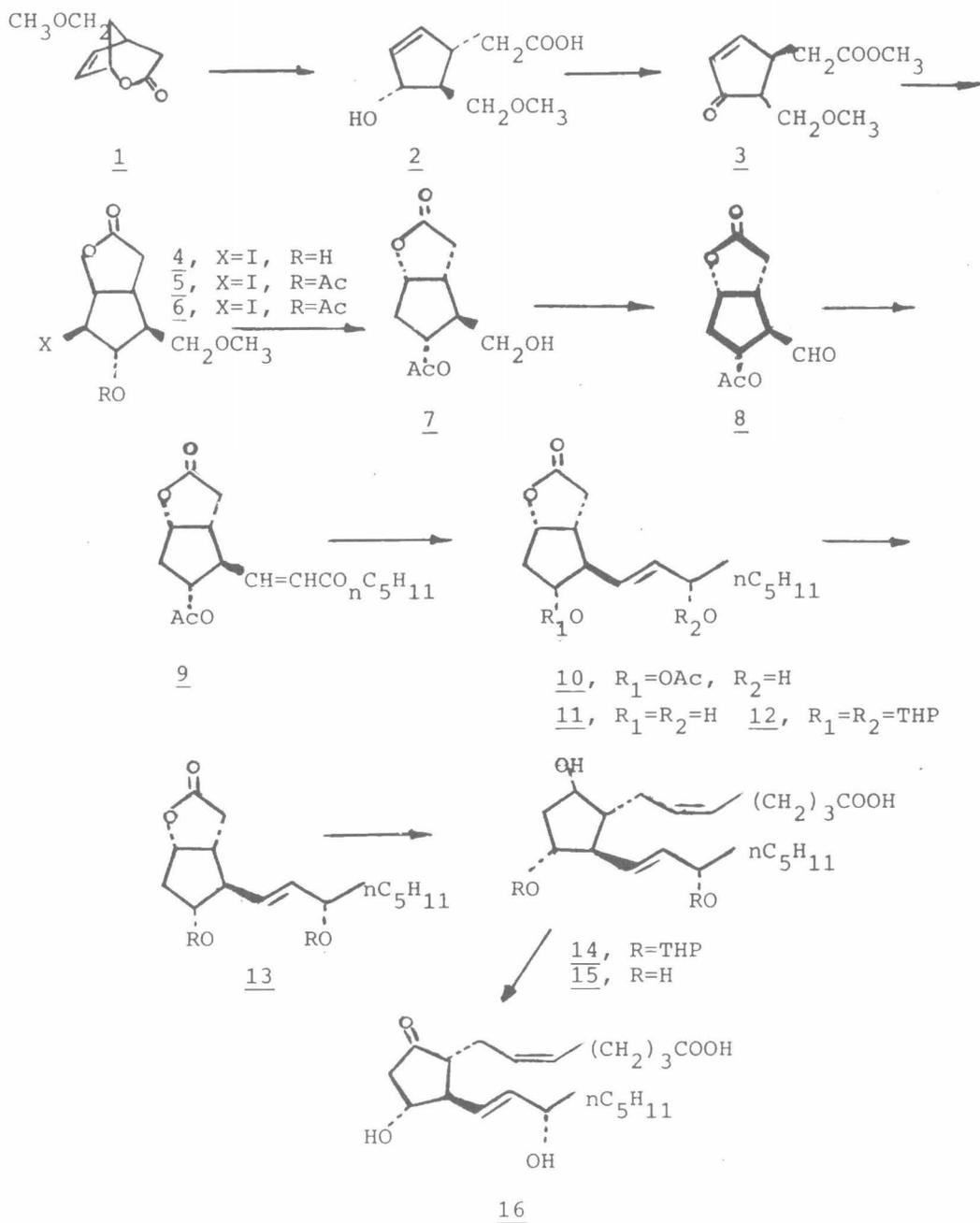
1.- SINTESIS ESTEREO CONTROLADA DE LAS PGF₂ Y PGE₂ (d1) -
EFECTUADA POR COREY EN 1969. (29 c).

ESQUEMA 1.



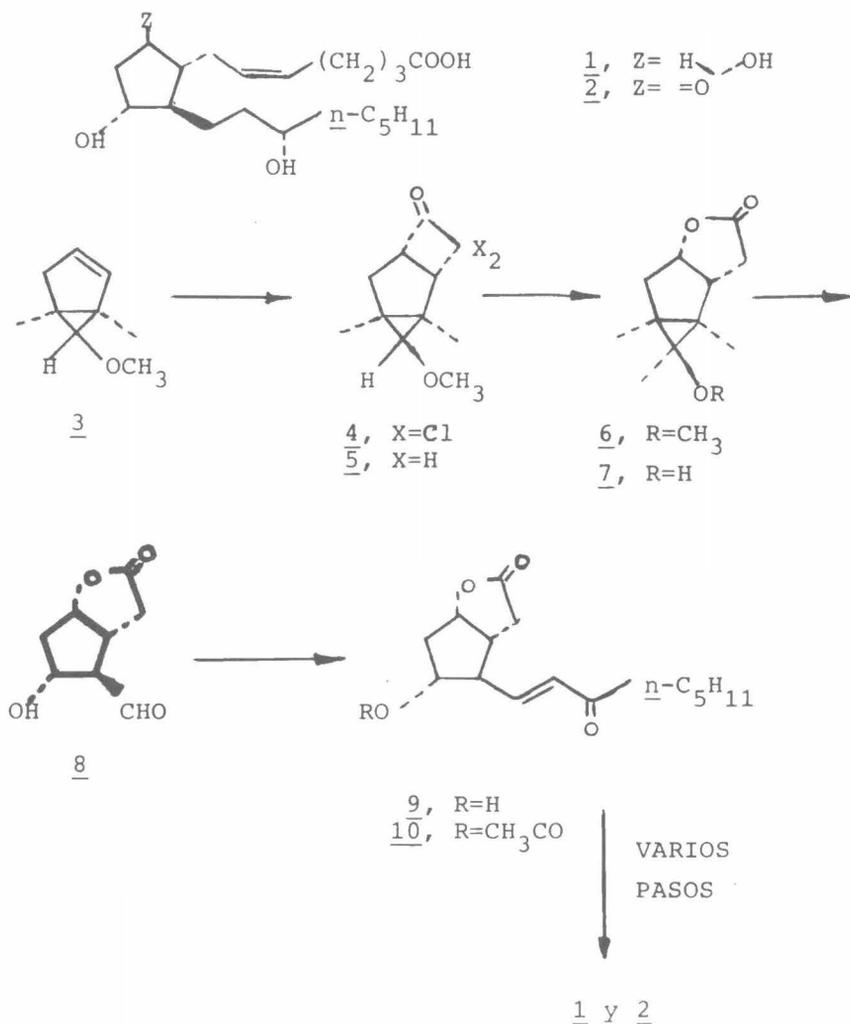
2.- SINTESIS DE LAS PGF_{2α} Y PGE₂, OPTICAMENTE ACTIVAS EFECTUADA POR COREY EN 1970. (30)

ESQUEMA 2



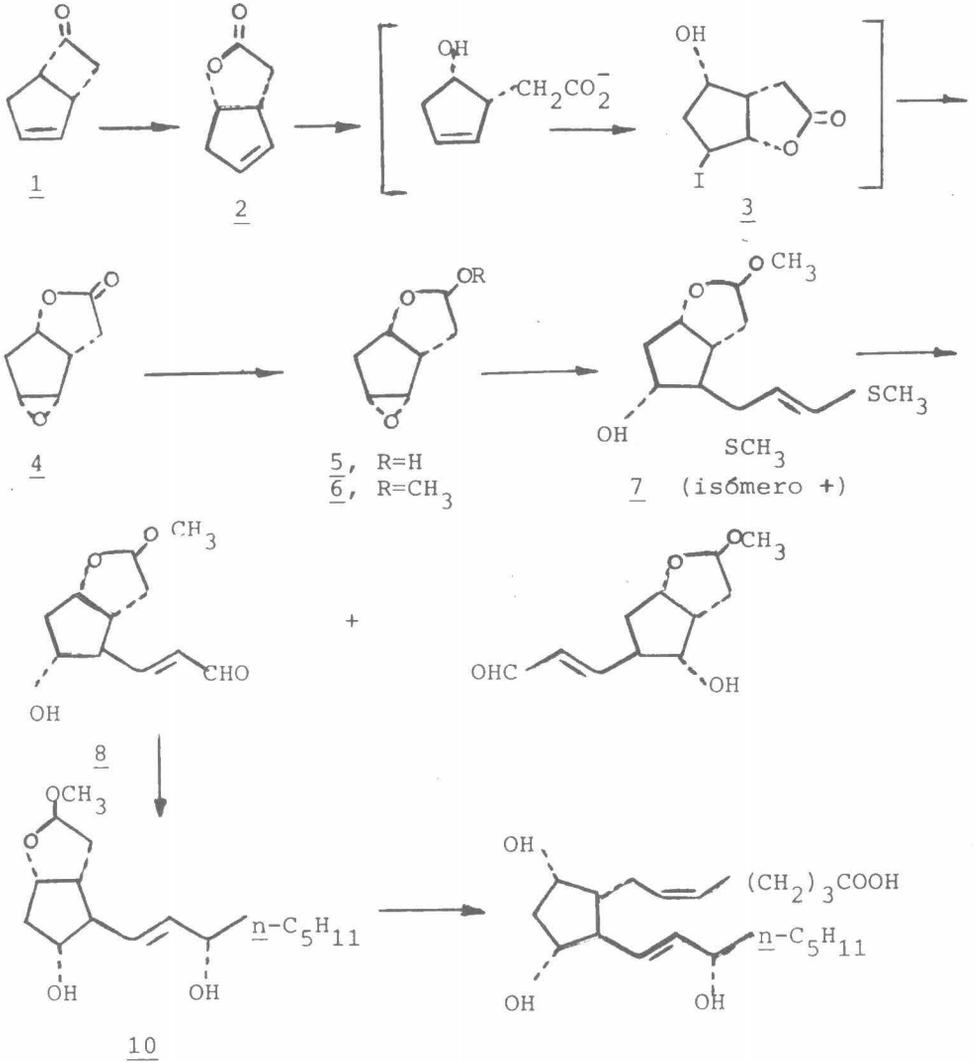
3.- SINTESIS TOTAL DE PGE₂ Y F₂_α(dl) VIA UN INTERMEDIARIO -
TRICARBOXILICO, EFECTUADA POR E.J. COREY EN 1970. (34)

ESQUEMA 3

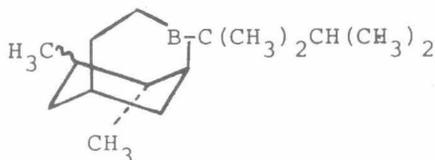
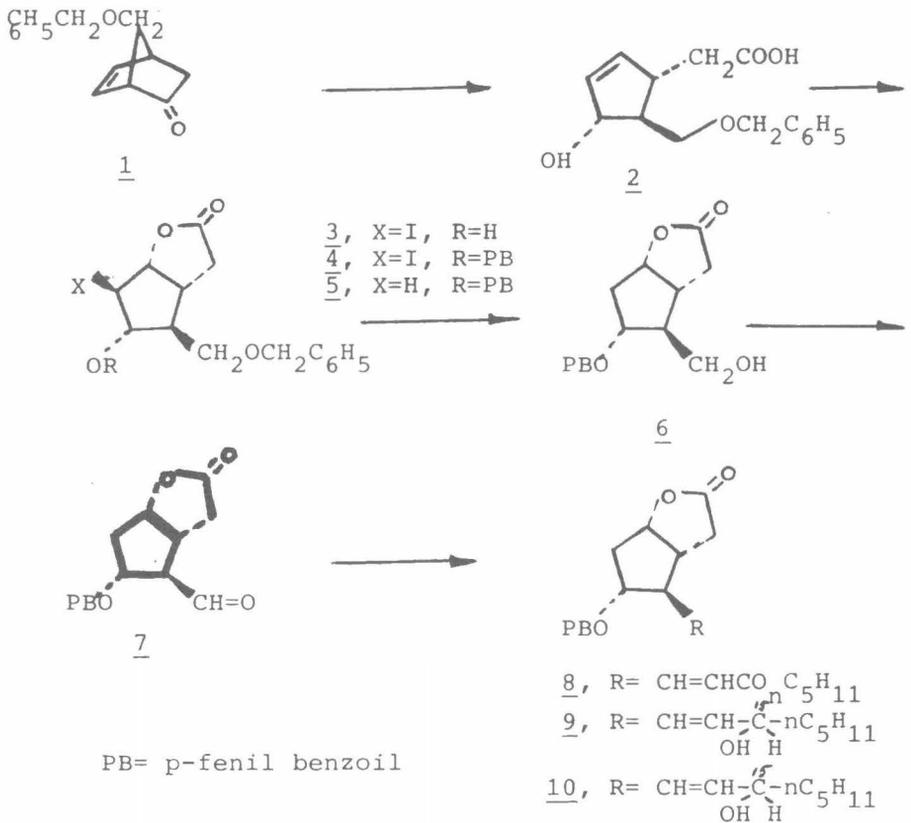


4.- SINTESIS TOTAL DE LA dl-PGF₂ RACEMICA A PARTIR DE 2-OXA BICICLO (3.3.0.) OCT-6-EN 3 ONA, EFECTUADA POR E.J. COREY EN 1970. (31).

ESQUEMA 4



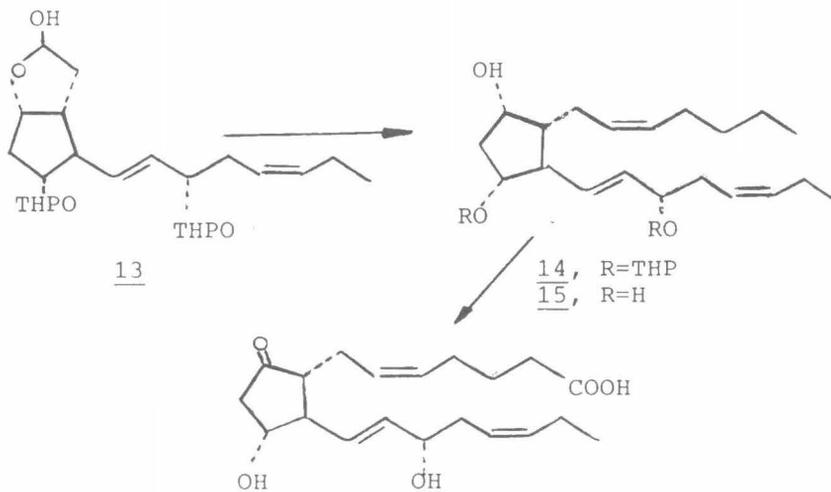
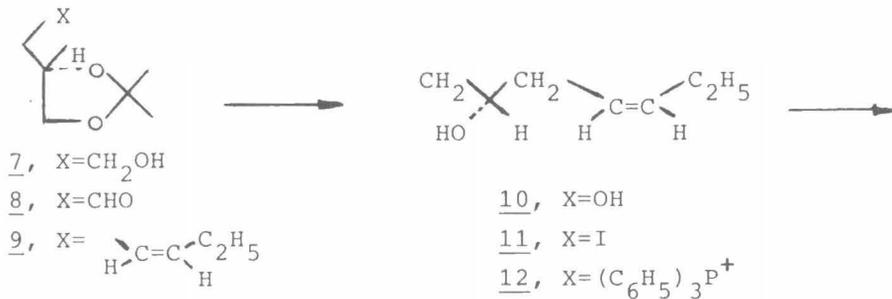
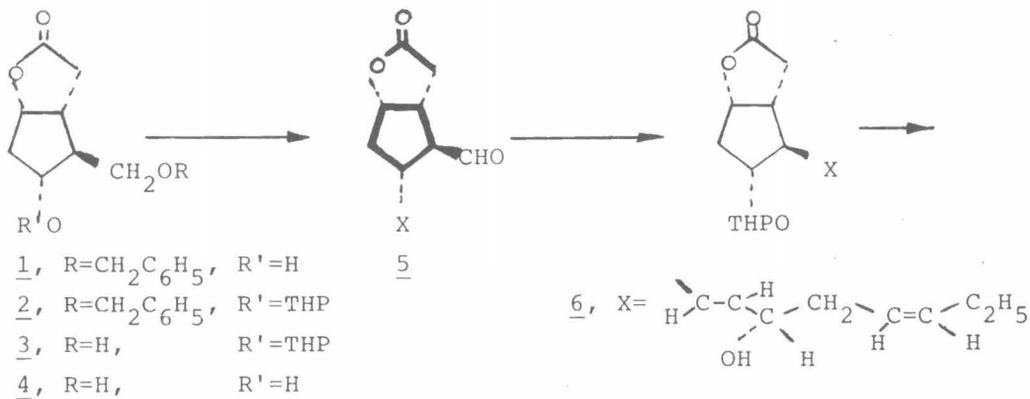
5.- RUTA SINTETICA PARA LA OBTENCION DE PROSTAGLANDINAS --
 USANDO NUEVOS REACTIVOS PARA LA REDUCCION ESTEREOSELEC
 TIVA DEL CARBONIL, EN C-15, EFECTUADA POR COREY EN --
 1971. (32). ESQUEMA 5



Reactivo usado para pasar de 8 a 9.

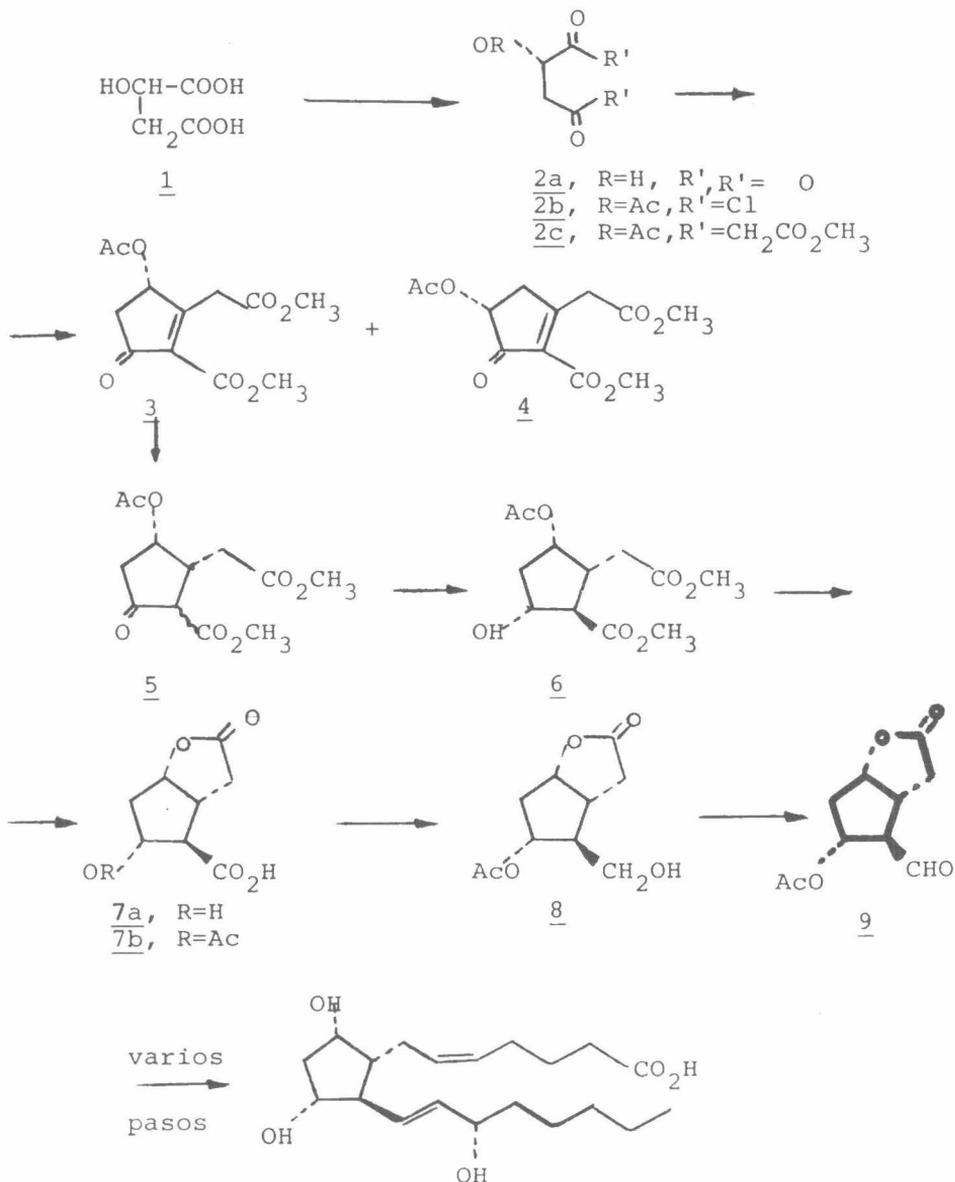
6.- SINTESIS TOTAL ESTEREOESPECIFICA DE PGE₃ Y PGF_{2α} EFECTUADA POR E.J. COREY EN 1971. (33).

ESQUEMA 6



7.- SINTESIS DIRECTA DEL INTERMEDIARIO DE COREY, OPTICAMENTE ACTIVO A PARTIR DEL ACIDO (S) - (-)- MALICO. (35).

ESQUEMA 8.



4.- PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LAS PROSTAGLANDINAS.-

Se ha encontrado que algunos tipos de prostaglandinas, sus esterios y sales farmacológicamente aceptables, son extremadamente potentes para causar varias respuestas biológicas. Por esta razón estos compuestos son útiles para propósitos terapéuticos. (36).

Algunas de sus aplicaciones mas importantes son las siguientes:

- 1.- Son potentes descongestionantes nasales.
- 2.- Reducen la secreción gástrica excesiva y así disminuyen o evitan la formación de úlceras gástricas y aceleran su cicatrización.
- 3.- Inhiben la agregación de plaquetas y su carácter adhesivo, por lo cual son útiles para la prevención de infartos en el miocardio y para tratar y prevenir la trombosis y la arterioesclerosis.
- 4.- Son útiles como aditivos de la sangre, productos y sustitutos de la misma y otros fluidos, los cuales se usan en la circulación artificial extracorpórea y perfusión de porciones del cuerpo aisladas, por ejemplo miembros y órganos para transplantes. Durante estas circulaciones y perfusiones, las plaquetas agregadas tienden a bloquear los vasos sanguíneos y porciones del aparato circulatorio. Este bloqueo se evita con la presencia de estos compuestos.
- 5.- Son extremadamente potentes para causar la estimulación del músculo liso y son también altamente activas para potencializar otros estimulantes de éste, por ejemplo agentes oxióticos como la oxitocina. Se usan en lugar o combinados con estos, por ejemplo, para controlar o prevenir el sangrado uterino después de un aborto o parto, para ayudar a la expulsión de la placenta, etc.

También se usan para inducir la labor en hembras que-- están cercanas al final del embarazo y para expulsar-- fetos ya muertos.

- 6.- Sirven para controlar el ciclo de la ovulación en mamíferos.
- 7.- Son útiles como agentes hipotensivos, para reducir la -- presión sanguínea en los mamíferos.
- 8.- Son potentes antagonistas de la movilización de lípidos inducidos por la epinefrina. Por esta razón se usan en la medicina experimental para tratar las enfermedades - y los síntomas que involucran la movilización anormal - de lípidos y niveles altos de ácidos grasos libres como por ejemplo en la diabetes, enfermedades vasculares e - hipertiroidismo.
- 9.- Promueven y aceleran el crecimiento de las células de la epidermis y la queratina, por lo cual son útiles para promover y acelerar la cicatrización de la piel que ha sido dañada por quemadas, heridas y después de cirugía. Estos compuestos son útiles también para promover y acelerar la adherencia y crecimiento de injertos de piel.
- 10.- Hay evidencia de que la PGE_2 produce una reducción de - la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo del -- ovario, lo cual impide la implantación del óvulo fertilizado en la pared del útero. Esto sugiere la posibilidad de que las prostaglandinas o análogos sintéticos -- lleguen a ser agentes importantes en el control de la - natalidad. En el hombre su carencia está relacionada -- con infertilidad.
- 11.- La $PGE_{2\alpha}$ tiene acción broncoconstrictora en animales, - mientras que la PGE_2 tiene un efecto broncodilatador, - por lo tanto puede tener aplicación en el tratamiento - del asma.
- 12.- Las prostaglandinas A_2 y E_2 tienen propiedades antihi--

pertensivas, por lo tanto pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertensión.

13.- Las prostaglandinas están involucradas en la respuesta-inflamatoria y también en la febril causada por bacterias pirogénicas, de tal forma que fármacos antiinflamatorios y antipiréticos como la aspirina que inhiben la síntesis de prostaglandinas, explican así su mecanismo de acción. Esto puede ser útil para el tratamiento de artritis.

14.- También se sabe la relación entre las prostaglandinas y la sensación dolor. Existe evidencia de que las prostaglandinas de la serie E sensibilizan las terminaciones nerviosas sensoriales hacia estímulos mecánicos o químicos. Dicha acción se inhibe por analgésicos como la aspirina.

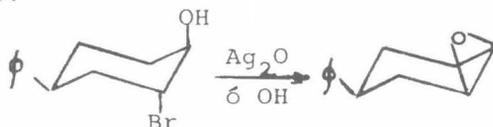
En la actualidad se sigue investigando acerca de estas respuestas biológicas, que constituyen una gran promesa para controlar, prevenir o aliviar una gran variedad de enfermedades y condiciones fisiológicas indeseables.

5.- GENERALIDADES SOBRE CONTRACCION DE ANILLOS.-

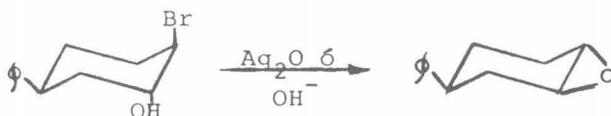
Existen varios métodos para efectuar contracción de anillos, en algunos de los cuales se utilizan iones metálicos, como por ejemplo en el método descrito por Curtin y Harder (37), quienes hicieron reaccionar algunas halohidrinas cíclicas con óxido de plata en hexano o con bases como el hidróxido de sodio. Por ejemplo, el *cis*-2-cloro-1-fenilciclohexanol, al reaccionar con óxido de plata en hexano, produjo los siguientes compuestos:



La halohidrina 2-*trans*-bromo-4-*cis*-fenilciclohexanol dió el epóxido *cis*:



a diferencia del 2-*trans*-bromo-5-*trans*-fenilciclohexanol que produjo el epóxido *trans*:



pero en ninguno de los dos casos anteriores el anillo se contrajo.

El 2-*trans*-bromo-4-*trans*-fenilciclohexanol, tratándolo con álcali, produjo el epóxido, en cambio al tratarlo con óxido de plata sufrió contracción del anillo en un 100% de rendimiento:



Aparentemente la posición ecuatorial del halógeno fue de de cisiva para que ocurriera la contracción del anillo, sin

Marcel Fetizon describe su método para la contracción de bromhidrinas alicíclicas (10), utilizando un medio heterogéneo de carbonato de plata sobre celita, teniendo un rendimiento netamente superior y los productos obtenidos se pueden aislar con mucha mas facilidad. Efectuó su --- reacción con diferentes bromhidrinas esteroidales, obteniendo resultados variables en cada caso. (Fig.8). Un análisis de los productos formados y los rendimientos ob- tenidos en cada caso, induce a pensar que el requerimien- to esencial para que ocurra la contracción del anillo, - es que el bromo se encuentre en posición ecuatorial, --- puesto que solo en esa forma queda antiparalelo a la li- gadura C-C que se fisiónará para efectuar la contracción del anillo.

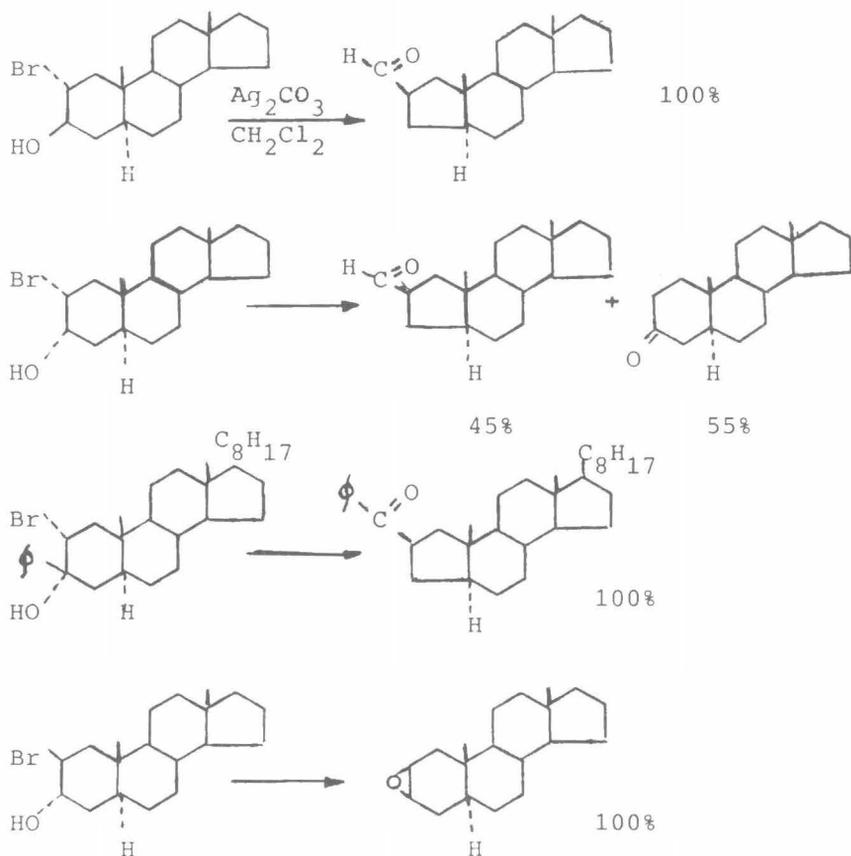
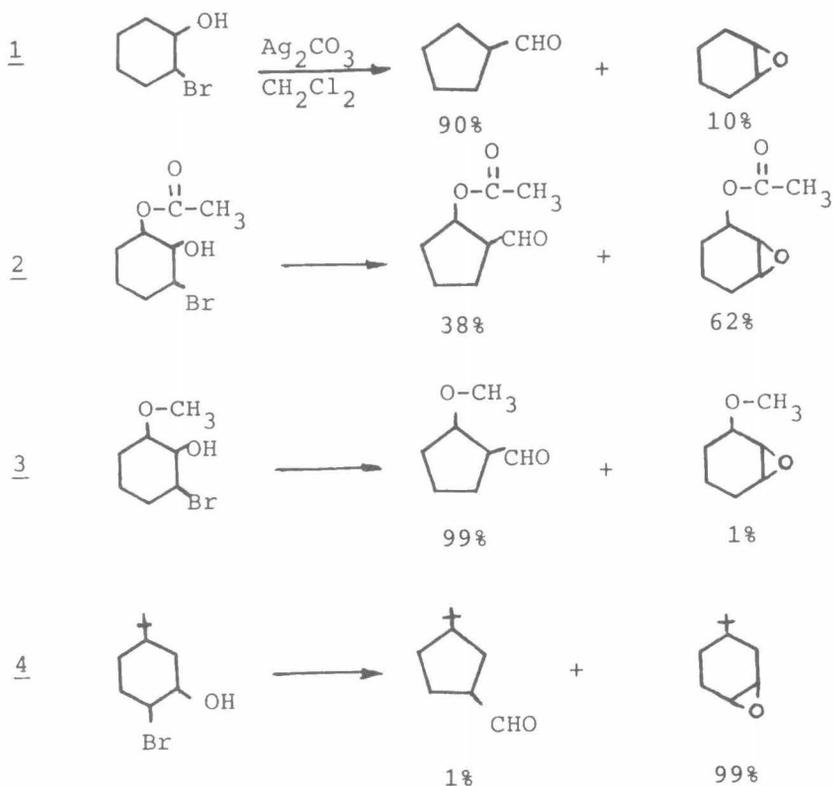


Fig. 8

Por último, en 1973 se efectuó un estudio, en el cual se hicieron reaccionar varias bromhidrinas cíclicas con carbonato de plata sobre celita (39), obteniéndose los siguientes resultados:



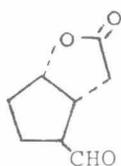
En base a estos resultados se llegó a la conclusión de que existe una relación directa entre el contenido de bromhidrina trans di-ecuatorial y el rendimiento en la contracción de anillo, puesto que por métodos espectroscópicos se pudieron determinar las cantidades de bromhidrina trans di-ecuatorial y trans di-axial que resultaban de la reacción con NBS-en agua, observándose las siguientes proporciones:

BROMHIDRINA	% DE TRANS DI- EQUATORIAL	% DE TRANS DI- AXIAL
<u>1</u>	90	10
<u>2</u>	40	60
<u>3</u>	99	1
<u>4</u>	1	99

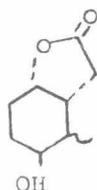
III.- D I S C U S I O N Y R E S U L T A D O S .

III.- DISCUSION Y RESULTADOS.

Como se mencionó en la introducción, el objetivo del presente trabajo, es la síntesis de la lactona del ácido 2 ciclohexan-(2'-5'-dihidroxi-6'-yodo) acético (II), para que mediante una reacción de contracción de anillo, se obtenga el intermedio citado por Corey (I), utilizando el método descrito por Fetizón (10) para la contracción de anillos.



I



II

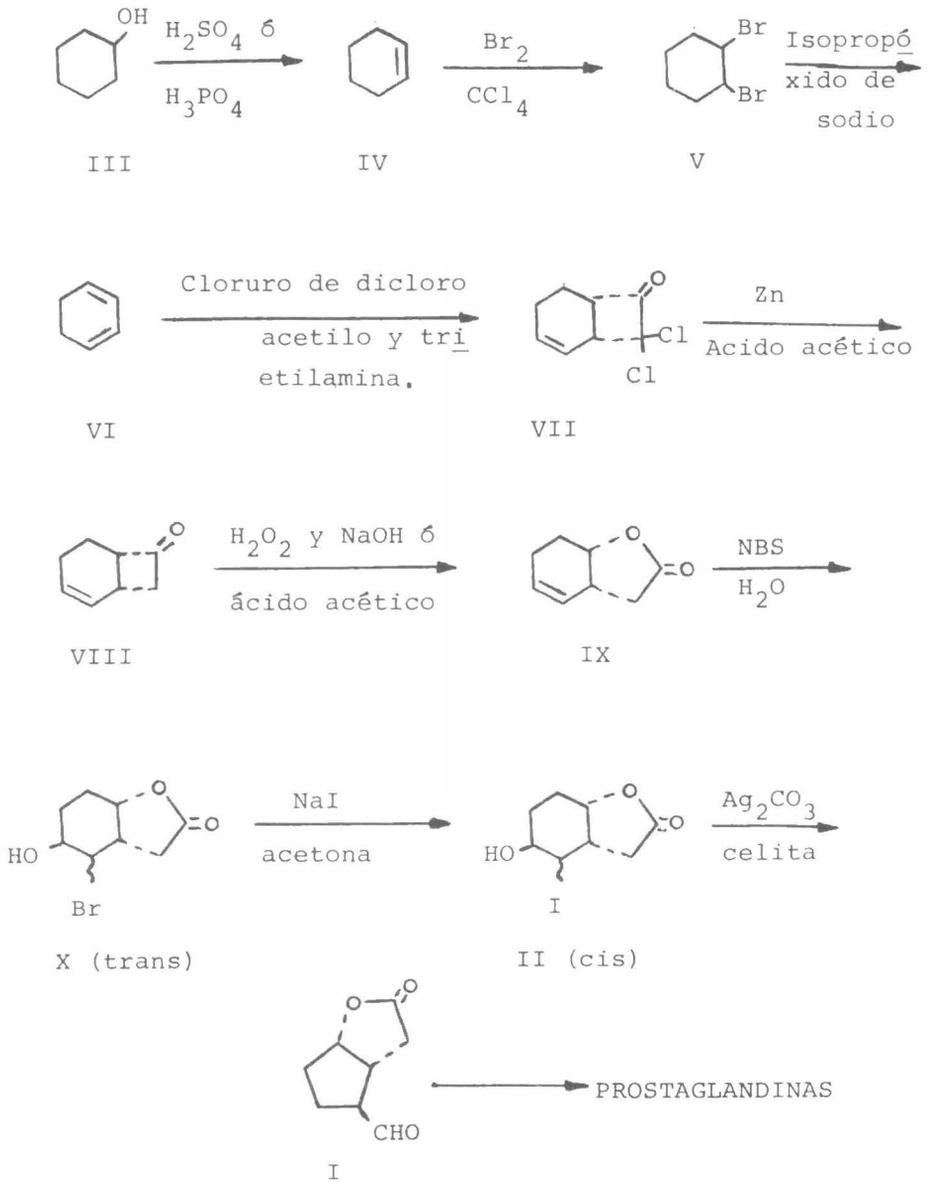
Cabe mencionar que la ruta escogida se diferencía de la descrita por E.J. Corey y T. Ravindranathan (40), en que ellos utilizan nitrato de talio sobre el compuesto IX, en tanto que nosotros preparamos la bromhidrina del mismo (X), para poder utilizar el método descrito por Fetizón (10), y en ello radica lo novedoso del presente trabajo. También es semejante a otros trabajos anteriores (11 y 12), en los cuales no se pudo llegar al intermediario citado debido a la estereoquímica de la molécula obtenida, como se verá posteriormente.

La materia para la obtención de la yodhidrina II debiera ser el ciclohexadieno, pero dada su poca disponibilidad y su alto costo, se decidió sintetizarlo a partir de ciclohexeno.

La ruta sintética completa se muestra en el esquema 9.

El ciclohexeno (IV), se preparó a partir de ciclohexanol (III), siguiendo la técnica descrita por Vogel, A.I., (41), a partir de ciclohexanol comercial y ácido sulfúrico concentrado o ácido ortofosfórico.

Al ciclohexeno así obtenido se le adicionó bromo en tetracloruro de carbono (42), para dar el derivado dibromado V, el cual, por una dehidrobromación con isopropóxido de sodio, pro



Esquema 9

porcionó el 1,3 ciclohexadieno VI. (43). Es importante hacer notar que en este caso se hizo una modificación a la técnica descrita anteriormente (40,11,12), con lo cual se mejoró el rendimiento en un 20%. (ver parte experimental)

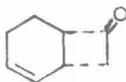
Una vez obtenido el 1,3 ciclohexadieno VI, se trató con diclorocetena, según la técnica descrita por E.J.Corey (40) y L. Ghoses et al (44), para dar el dicloro-biciclo VII.

La formación de la dicloro cetena es "in situ", debida a una dehidrocloración del cloruro de dicloro acetilo con trietilamina, según la siguiente reacción: (44)



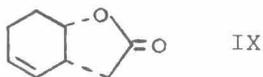
Los datos de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear -- del compuesto VI coincidieron con los ya descritos. (40,11 y 12).

El producto VII se decloró en presencia de Zn y ácido acético glacial a una temperatura de 45-50°C, para dar el biciclo VIII, cuyas constantes de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear son los siguientes: En infrarrojo, una banda a -- 3025 cm⁻¹, correspondiente a la vibración C=C-H, en 1782 cm⁻¹ la banda característica del grupo C=O y finalmente en 1644 - cm⁻¹ una banda para el grupo C=C. En resonancia magnética -- nuclear dió un multiplete en 5.88 ppm debido a los dos hidrógenos vinílicos en las posiciones 2 y 3, en 3.2 ppm otro multiplete para los hidrógenos 1,6,8 exo, en 2.3 ppm otro multiplete que corresponde al hidrógeno 8 endo y en 1.9 ppm un -- multiplete para los cuatro hidrógenos en las posiciones 4 y 5.



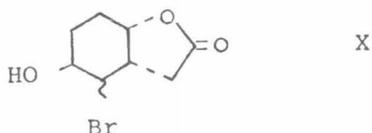
VIII

La cetona VIII se sometió a una oxidación de Baeyer-Villiger para obtener la lactona IX. En este caso, E.J. Corey (40), - menciona dos métodos para una oxidación de este tipo: uno en medio básico y otro en medio ácido. En nuestro caso utilizamos el medio ácido porque el rendimiento fué superior y el - producto obtenido resultó de mayor pureza. El producto así - obtenido (IX), presentó en el infrarrojo una banda en 3010 - cm^{-1} , correspondiente a la vibración C=C-H, en 1775 cm^{-1} la - banda correspondiente a la β lactona y finalmente en 1220 -- cm^{-1} una banda para la vibración C-O-C. En resonancia magné- tica nuclear presentó un multiplete en 1.9 ppm para los cua- tro hidrógenos de las posiciones 4 y 5, en 2.17 ppm un doble te con una constante de acoplamiento de 2.5 Hz, para el hi-- drógeno en la posición 1, en 1.5 ppm un doblete con una cons- tante de acoplamiento de 8 Hz, para el hidrógeno endo en la - posición 8, en 4.6 ppm un multiplete para el hidrógeno en la posición 6 y por último en 5.6 ppm un multiplete para los -- dos hidrógenos en las posiciones 2 y 3.



Para la obtención de la bromhidrina X se utilizó el método - descrito por Guss y Rosenthal para el ciclohexeno (45), que - consiste en la adición de NBS en agua, obteniéndose en un -- rendimiento casi cuantitativo un producto cristalino blanco, cuyo punto de fusión fue de 135-136°C. En el infrarrojo se-- encontró una banda de 3600 a 3100 cm^{-1} correspondiente al- -OH, en 1775 cm^{-1} una banda intensa para el carbonilo de la- lactona, en 1200 y 1150 dos bandas para la vibración C-O-C y finalmente en 690 y 650 cm^{-1} las bandas de C-Br. En resonan- cia magnética nuclear se observaron: un multiplete en 1.9 -- ppm que integra para los cuatro hidrógenos de los carbonos 4 y 5, en 2.0 ppm un multiplete para el hidrógeno en la posi--

ción 1, en 2.8 ppm un multiplete para los dos hidrógenos en la posición 8, en 3.6 un multiplete para el hidrógeno en la posición 2, en 3.8 ppm otro multiplete para el hidrógeno en la posición 3 y finalmente en 4.6 ppm un multiplete para el hidrógeno en la posición 6.

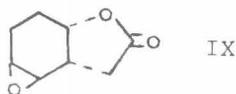


Con todos estos datos se llegó a la conclusión de que efectivamente se trataba de la bromhidrina X. Es importante hacer la consideración de que en los trabajos anteriores nunca se obtuvo esta bromhidrina o si se creyó obtenerla, nunca se le identificó plenamente como en el presente trabajo. (11 y 12). Basándonos en los estudios anteriores (11 y 12), en los cuales no se pudo efectuar la contracción del anillo haciendo reaccionar la supuesta bromhidrina X con carbonato de plata sobre celita, se procedió a repetir la reacción para su comprobación y efectivamente se obtuvo un 97% de epóxido y un 3% de aldehído. En 1973 se realizó un estudio (39) en el cual se obtuvieron varias bromhidrinas mediante el uso de la NBS en agua sobre diferentes compuestos (ver pág. 27), en el cual se vio que el uso de este reactivo, como ya se sabe, (46), genera principalmente la bromhidrina trans di-axial, que tiende a equilibrarse con la trans di-ecuatorial por ser un sistema flexible. La proporción de dicho equilibrio depende de la naturaleza de los diferentes substituyentes en el anillo que contiene la bromhidrina. Estas bromhidrinas se hicieron reaccionar con carbonato de plata sobre celita y se vio que a medida que se tenía mayor proporción de la forma trans di-ecuatorial, se obtenía un mayor rendimiento en la contracción del anillo, siendo estos resultados congruentes con los obtenidos por el profesor Fetizón (10), en los cuales la posición ecuatorial del bromo era aparentemente decisiva para que se efectuara la contracción del anillo.

En base a los datos anteriores, se llegó a la conclusión de que en la bromhidrina X la posición del bromo no es la adecuada para que se efectúe la contracción del anillo, por lo que se trató de cambiar la posición del halógeno por medio de una reacción de SN_2 con yoduro de sodio en acetona, para que la halohidrina obtenida tuviera una cierta proporción del isómero cis y se pudiera efectuar la contracción del anillo. Se hizo reaccionar la bromhidrina X con yoduro de sodio en acetona a temperatura ambiente durante 24 horas, obteniéndose un residuo aceitoso ligeramente amarillo, en cuyos espectros de I.R. y RMN no se pudo observar ninguna diferencia con la materia prima y se pensó que el efecto ocasionado por el cambio de bromo a yodo debía ser casi imperceptible. Teóricamente estas substituciones se efectúan en unos pocos minutos (46), pero se dejó las 24 horas porque se supuso que en este caso la substitución sería más difícil.

Después de este tiempo se hizo una prueba para efectuar la contracción del anillo con esta supuesta yodhidrina II, poniéndola a reflujo con carbonato de plata sobre celita en cloruro de metileno durante 24 horas, observándose los siguientes resultados: En cromatografía de gases se obtuvieron tres picos en una proporción de 60, 30 y 10%. Se separaron por esta misma técnica, llevándose después a I.R. y R.M.N. Para el producto de mayor proporción, aparecieron en I.R. bandas en 3005, 2950, 2900, 2830, 1775, 1760, 1220, 1180 y 755 cm^{-1} . En RMN se observó un multiplete en 4.5 ppm (1H), en 3.3 ppm otro multiplete (2H), en 2.8 ppm un multiplete (2H), en 2.1 ppm otro multiplete (1H) y de 1.5 a 1.8-ppm otro multiplete (4H).

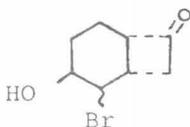
Con estos datos se llegó a la conclusión de que se trataba del epóxido XI.



Los otros dos picos resultaron ser materia prima (30%) y un pequeño porcentaje del producto de la contracción (10%). Por todo lo anterior se llegó a la conclusión de que probablemente no se había efectuado la substitución del bromo -- por lo que se repitió la reacción de la bromhidrina con yoduro de sodio en acetona, pero en esta ocasión se dejó 72 horas y después se repitió la reacción de contracción, pero los resultados fueron los mismos que en la reacción anterior por lo que se trató de aumentar el tiempo en la reacción de substitución, pero lo único que se logró fue la descomposición del producto.

El problema ahora era doble: uno, saber si se había efectuado o no la substitución del bromo por el yodo y otro si habiéndose efectuado, producía la misma mezcla de productos -- después de la reacción con carbonato de plata sobre celita. Como no se podía determinar por RMN ni por I.R. en forma definitiva si había ocurrido la substitución del bromo, se decidió determinarlo por espectrometría de masas. El espectro resultó idéntico al de la bromhidrina X, por lo que se comprobó que la substitución no se había efectuado'

En base a estos resultados, se decidió sintetizar la bromhidrina del compuesto VIII, o sea XII, para realizar con ella las reacciones de substitución con yoduro de sodio y posteriormente de contracción con carbonato de plata sobre celita, pues así se eliminaría la lactona que es un grupo lábil y el tiempo de reacción con yoduro de sodio se podría aumentar sin el riesgo de que descompusiera el producto por causa de la lactona.



XII

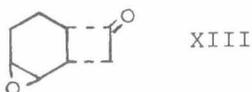
Con este fin se hizo reaccionar el compuesto VIII con NBS - en agua, obteniéndose un sólido blanco cuyo punto de fusión fue de 78-80°C. Su espectro de I.R. presentó una banda de - 3600 a 3000 cm^{-1} característica del grupo OH, en 1780 cm^{-1} la banda correspondiente a la cetona de 4 miembros y en 660 cm^{-1} una banda correspondiente a C-Br. La banda de =C-H desapareció.

En RMN se observaron: un multiplete en 1.5 ppm, para los 4-hidrógenos en las posiciones 4 y 5, en 2.0 ppm un multiplete para el hidrógeno en la posición 1, de 2.4 a 3.0 ppm dió una señal compleja para los hidrógenos en la posición 8 y - al OH de 3.2 a 3.5 ppm un multiplete para los hidrógenos en las posiciones 2 y 3 y por último en 3.6 ppm un multiplete para el hidrógeno en la posición 6.

Con todos estos datos se confirmó que su estructura era la esperada. (XII).

El compuesto XII se hizo reaccionar con yoduro de sodio en acetona durante 72 horas y después durante 10 días, sin lograr la substitución del bromo por el yodo. En los dos casos se recuperó la materia prima.

El compuesto XII con carbonato de plata sobre celita produjo el epóxido XIII como era de esperarse.



El compuesto XIII presentó en RMN un multiplete en 1.8 ppm - para los 4 hidrógenos en las posiciones 4 y 5. En 2.1 ppm -- otro multiplete para el hidrógeno en la posición 1, en 2.8 - ppm una señal múltiple para los 2 hidrógenos en la posición - 8, en 3.3 ppm un multiplete para el hidrógeno en la posición 6 y por último una señal compleja en 3.5 ppm para los hidrógenos en las posiciones 2 y 3.

El espectro de I.R. presentó una banda aproximadamente en -- 3000 cm^{-1} correspondiente al epóxido y en 1775 cm^{-1} la banda

del carbonilo de la cetona de 4 miembros.

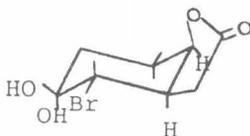
Por todo lo anteriormente expuesto, se llegó a la conclusión de que las moléculas X y XII presentaban mucho impedimento y no permitían la substitución del bromo por el yodo para poder lograr la inversión de la configuración que se deseaba. La estereoquímica del OH y del Br en los compuestos X y XII, por los antecedentes existentes (39), se suponía como trans-di-axial y aparentemente se confirmaba por la carencia de --contracción de anillo al tratarlos con carbonato de plata sobre celita.

Con el objeto de tratar de establecer definitivamente lo anterior, se pensó en determinar sus espectros de RMN después de hacerlos reaccionar con un reactivo de desplazamiento, como el tricloro acetyl isocianato ($\text{CCl}_3\text{-C-NH-COR}$)



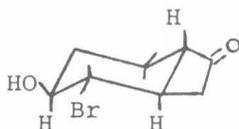
Al agregar el reactivo, la base del OH se desplazó de 3.65 a 5.0 ppm, dejando libres las demás señales. La base de la lactona se desplazó de 4.3 a 4.6 ppm, observándose además que no tenía acoplamientos de gran magnitud ($J=7$ Hz). Esto sugirió que la base de la lactona no soportaba ningún acoplamiento axial-axial, sino que debería ser axial-ecuatorial o ecuatorial-ecuatorial.

La base del bromo, ahora libre completamente, se desplazó de 3.58 a 3.7 ppm y se presentó como una señal triple con una $J=9$ Hz. Esto demostró que debe tener dos acoplamientos axial axial y por lo tanto la estereoquímica del compuesto X deber ser la mostrada en el siguiente dibujo, o su imagen en el espejo.



Además, esta multiplicidad (de la base del bromo), establece que el bromo está en la posición 2 y no en la 3.

En el caso del compuesto XII se presentó el mismo fenómeno - que para el compuesto X y por lo tanto su estructura es la siguiente:



Como se puede ver, los espectros de RMN demostraron que las bromhidrinas X y XII son trans di-ecuatoriales y no trans di-axiales como se suponía y por lo tanto, basándonos en los estudios anteriores (10, 11 y 12), deberían haber sufrido la reacción de contracción de anillo al utilizar el reactivo de Fetizón.

Este hecho tiene varias implicaciones y hace pensar que probablemente la estereoquímica inicial de las bromhidrinas no sea realmente importante en la reacción con carbonato de plata y que lo definitivo sea la estereoquímica en el estado de transición.

En el caso de los esteroides (10), dada la rigidez del anillo esteroideal, muy probablemente la estereoquímica en el estado de transición sea la misma que la de la bromhidrina departida.

En las bromhidrinas monocíclicas (pág. 33) por ser un sistema extraordinariamente flexible, no importa que la bromhidrina inicialmente formada sea trans di-axial, pues permite un equilibrio con cierta proporción del compuesto trans di-ecuatorial de la materia prima que pudiera ser similar al encontrado en el estado de transición cuando se hace reaccionar con carbonato de plata.

En el caso de los compuestos X y XII, aunque inicialmente se obtengan con la estereoquímica esperada trans di-axial, se -

obliga de inmediato su transformación al conformero trans diecuatorial mostrado anteriormente, debido a que existe un impedimento estérico entre el OH axial de la posición 3 y el -- anillo de la lactona, además de las interacciones 1,3 del bromo axial en la posición 2.

Resulta difícil explicar por qué en el estado de transición de alguna forma se cambie la estereoquímica para producir el epóxido en lugar de que se contraiga en anillo.

Un experimento que se antoja razonable para obligar a que se produzca la contracción del anillo, sería el sintetizar:

- a) la bromhidrina cis con el grupo OH en 3 alfa axial o bien
- b) la bromhidrina cis con el grupo OH en 3 alfa axial y substituyendo el hidrógeno base del OH por un grupo alquilo. (figuras 9,10).

La obtención de estos dos compuestos se puede lograr con cierta facilidad, pero en este trabajo de tesis se decidió suspenderlo en este punto por falta de tiempo, aunque desde luego se realizará posteriormente.

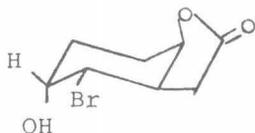


Fig. 9

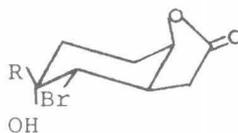


Fig. 10

IV.- P A R T E E X P E R I M E N T A L .

IV.- PARTE EXPERIMENTAL.-*

OBTENCION DE CICLOHEXENO (IV).- (41).

En un matraz de fondo esférico de 200 ml. se ponen 20 g,- de ciclohexanol comercial y 0.6 ml. de ácido sulfúrico con centrado. Se adapta al matraz un aparato de destilación -- fraccionada y se calienta con un baño de aceite a una temperatura no mayor de 90°C. Se destila hasta que quede un -- pequeño residuo. El destilado se pasa a un embudo de separación, se satura con cloruro de sodio y se neutraliza con solución de carbonato de sodio al 5%. Se separa la fase -- acuosa y la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro. Posteriormente se destila, recogién^{do}se la fracción que destila entre 81-83°C; se obtienen de 12 a 13 g, de ci clohexeno puro.

También se puede preparar el ciclohexeno por el método del ácido fosfórico (47), con la ventaja de la ausencia de car bonización y además se elimina el dióxido de azufre que se obtiene en el método anterior.

* Los puntos de fusión se determinaron en un instrumento Fi sher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de I.R. se determinaron en un aparato Perkin Elmer 337, en celda₁ o pastilla de KBr. Las frecuencias se especifican en cm^{-1} .

Los espectros de R.M.N. se determinaron en un Espectróme-- tro analítico Varian A-60, usando como disolvente clorofo^rmo deuterado, a menos que se indique algún otro disolvente y se usó TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro delta (δ).

Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro de masas Hitachi-Perkin Elmer, modelo RMU 7H, por introduc ción directa.

La cromatografía en capa delgada que se utilizó para el -- control tanto de las reacciones, como de la pureza de los productos, se llevó a cabo usando como adsorbente sílica-- gel GF 254, tipo 60 de Merck y como reveladores luz ultra violeta y/o vapores de yodo.

El microanálisis se efectuó en los laboratorios Alfred Ber nhart de Elbach, Alemania.

OBTENCION DE 1,2 DIBROMO CICLOHEXANO (V).- (42)

En un matraz de tres bocas de 2 litros, se colocaron 123 g. de ciclohexeno puro (IV), disueltos en una mezcla de 300 ml de tetracloruro de carbono y 15 ml. de etanol absoluto. La mezcla se enfrió con hielo seco a -5°C ., y con agitación se adicionó una solución de 210 g. de bromo (67 ml., 1.3 moles) en 145 ml. de tetracloruro de carbono, ajustando la velocidad de goteo de manera que la temperatura de la mezcla de reacción no sea mayor de -1°C . La adición se efectuó aproximadamente en tres horas.

Una vez terminada la adición, se eliminaron el tetracloruro de carbono y el exceso de ciclohexeno por destilación simple. El residuo se destiló a presión reducida, obteniéndose 303 g. de 1,2 dibromociclohexano puro (V), a una temperatura de $99-103^{\circ}\text{C}/16$ mm de Hg. (95% del rendimiento teórico).

OBTENCION DEL 1,3 CICLOHEXADIENO. (IV).- (43)

En un matraz de tres bocas de tres litros, equipado con un agitador mecánico, se pusieron 300 ml. de alcohol isopropílico en 500 ml. de triglima. Se adicionaron con agitación, 53.5 g. de hidruro de sodio, suspendidos en hexano seco, en pequeñas porciones, pues la reacción es violenta. Una vez terminada la adición, se adaptó al matraz un aparato de destilación al vacío en una de sus bocas; en otra, mediante una "Y" se colocó un embudo de adición y un termómetro y en la tercera una entrada para nitrógeno.

La mezcla de reacción se calentó a $100-110^{\circ}\text{C}$ para destilar el exceso de alcohol isopropílico, haciéndose pasar una corriente de nitrógeno y el destilado se recogió en un matraz enfriado exteriormente con hielo seco-alcohol isopropílico. Después que la mayoría del alcohol isopropílico destiló, se dejó enfriar el aparato, se suspendió la corriente de nitrógeno y con precaución se hizo vacío en el sistema ($130-170$ -mm Hg.). Por el embudo de adición, se adicionó, gota a gota una mezcla de 242 g. del 1,2 dibromo ciclohexano (V), a una

velocidad tal, que la temperatura de la mezcla de reacción se mantuviera entre 100 y 110 grados centígrados. La adición se llevó a cabo aproximadamente en treinta minutos y conforme se iba obteniendo el dieno, se iba destilando, -- suspendiéndose la reacción hasta que la destilación fué -- muy lenta. El producto así obtenido, se pasó a un embudo de separación, lavándose 3 veces con porciones de 200 ml. de agua destilada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló, recogiendo el producto de punto de ebullición de 78-80°C. Se obtuvieron 28 g. de 1,3 ciclohexadieno (VI) (35% del rendimiento teórico).

También se pudo efectuar esta reacción preparando el isopropilato de sodio con sodio metálico en vez de hidruro de sodio, pero la reacción es más lenta, necesitándose 24 horas (12 a temperatura ambiente). Como precaución, se hace pasar una corriente de nitrógeno. Se sigue el mismo procedimiento que en la técnica anterior, pero no se aplica vacío y se calienta después de la adición del compuesto dibromado para que la destilación del dieno sea completa, -- con lo cual se mejoró el rendimiento en un 20%.

OBTENCION DEL 8,8- DICLOROBICICLO- [4.2.0] -OCT-2-EN-7-ONA (VII)

En un matraz de tres bocas de un litro, se colocó una solución de 20 g. (0.25 moles) de 1,3 ciclohexadieno (VI) en 200 ml. de hexano seco. (44). En una de las bocas del matraz se adaptó un agitador mecánico; en otra boca se colocaron, mediante un adaptador, dos embudos de adición, conteniendo uno, una solución de 58.275 g. (0.525 moles) de cloruro de dicloroacetilo en 250 ml. de hexano seco y el otro una solución de 50.5 g (5 moles) de trietil amina en 250 ml. de hexano seco. En la tercera boca del matraz se colocó un termómetro y una salida de gas, mediante un adaptador. Se inició la agitación y sumultáneamente se agregaron las dos soluciones a una velocidad de goteo tal (aproximadamente 4 horas) que la temperatura de la mezcla se man-

tuviera entre 22-28°C.

La agitación se prolongó por 4 horas más, y el precipitado formado, de color café, se filtró y se lavó con hexano seco, reuniendo los lavados con el primer filtrado. El hexano se eliminó en rotavapor y el residuo se destiló a presión reducida, recogiendo la fracción que destiló a 75--80°C/1 mm de Hg). Se obtuvieron 35.8 g. de producto (VII)-(75% del rendimiento teórico). Los datos de I.R. y de RMN-coincidieron con los reportados anteriormente. (40).

OBTENCION DEL BICICLO (4.2.0) OCT-2-EN-7-ONA. (VIII).-(40)

En un matraz de fondo esférico de 250 ml. se colocaron 19.1 g. del compuesto diclorado (VII) (0,1 moles) y 50 ml. de ácido acético glacial. Con agitación se agregaron 32 g. de Zn en polvo en pequeñas porciones, de tal manera que la temperatura de la mezcla de reacción oscilara entre 45 y 50°C, enfriándose con un baño de agua si era necesario. La adición se efectuó aproximadamente en 15 min. y se continuó la agitación por 15 min. más. Posteriormente se agregó un equivalente más de Zn y se elevó la temperatura a 75°C, agitando durante 10 min. adicionales. Después se filtró la mezcla, lavando varias veces con éter y reuniendo los lavados con el primer filtrado. Se neutralizó con bicarbonato de sodio y se lavó con agua hasta pH neutro. Después se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente en rotavapor, quedando 11.69 g. de un aceite amarillo (VIII), (95% de rendimiento). Se purificó por cromatografía en placa fina, eluyendo con benceno. Sus espectros de RMN y de I.R. concordaron con los reportados anteriormente. (40)

OXIDACION SELECTIVA DE LA CETONA VIII PARA LA OBTENCION DE LA LACTONA IX.- (47).

Se colocaron 9.76 g. (0.08 moles) de la cetona VIII en un matraz de fondo esférico de 500 ml. y se enfriaron a 0°C.- Con agitación se adicionó una mezcla de 100 ml. de agua --

oxigenada al 32% y 200 ml. de una solución de hidróxido de sodio en metanol-agua (1:1), previamente enfriada a 0°C, manteniéndose la agitación por 30 min. Posteriormente se pasó la mezcla de reacción a un embudo de separación y se extrajo 4 veces con porciones de 200 ml. de éter. La fase etérea se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y con agua hasta pH neutro. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente en rotavapor, quedando un aceite amarillento el cual se purificó por cromatografía en placa fina, desarrollándola con benceno 95%-éter 5%, y cuyos espectros de RMN y de IR estuvieron de acuerdo con la estructura del compuesto deseado:

I.R. (KBr) ν_{\max} = 3010 (d), 2920 (m), 2830 (d), 1775 (i), 1220 (d), 1175 (m), 1150 (m) cm^{-1} .

R.M.N. (CDCl_3) δ_{ppm} = 1.9 (multiplete, 4H), 2.17 (doblete, $J=2.5$ Hz, 1H), 2.5 (doblete, $J=8$ Hz, 1 H), 4.6 (multiplete, 1H), 5.6 (multiplete, 2H) ppm.

Esta reacción también se puede llevar a cabo en medio ácido, utilizando una mezcla de 100 ml. de H_2O_2 al 32% y 200 ml. de una solución de ácido acético-agua (9:1). (50). Esta reacción se efectúa en 16 horas, neutralizando posteriormente con bicarbonato de sodio y lavando con agua. El producto se purificó por cromatografía en placa fina, usando una mezcla de benceno eter (95%-5%). Los datos espectroscópicos del producto así obtenido (IX), estuvieron de acuerdo con la estructura de la lactona deseada, con la ventaja de que el rendimiento es notablemente mayor y el producto que se obtiene es mas puro.

REACCION DE LA LACTONA IX CON NBS EN AGUA PARA OBTENER LA BROMHIDRINA X.- (45)

En un matraz de fondo esférico de 25 ml. se colocaron 276 mg. (2 milimoles) de la lactona y 376 mg (2 milimoles) de NBS en 1 ml. de agua; se dejó la mezcla a temperatura ambiente y con agitación durante 30 min. Después de este tiempo se adicionaron 5 ml. más de agua a la mezcla de reacción y se pasó a un -

embudo de separación, extrayéndose 3 veces con éter. Se reunieron los lavados y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, eliminándose el disolvente en rotavapor. El producto -- así obtenido al enfriarse cristalizó. Se purificó por cromatografía en placa fina, eluyendo con benceno-acetato de etilo (1:1), obteniéndose un sólido blanco que se recristaliza de benceno (95% de rendimiento). El punto de fusión de este producto (X), fué de 124-125°C y sus datos espectroscópicos de IR y de RMN estuvieron de acuerdo con la estructura deseada:

I.R. (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3600-3100$ (a), 2920 (m), 2850 (d), 1775 (i), 1200 (d), 1150 (m), 690 (d) y 650 (m) cm^{-1} .

RMN (CD_2Cl_2): $\delta_{\text{ppm}} = 1.6$ (multiplete, 1H), 1.8 (multiplete, 1H), 2.0 (multiplete, 1H), 2.8 (multiplete, 3H), 3.58 (multiplete-1 H), 3.8 (multiplete, 1H) y 4.3 (multiplete, 1H).

Análisis elemental	Encontrado	Calculado
% de C	40.98	40.851
% de H	4.70	4.68
% de O	20.30	20.425
% de Br	34.10	34.042

Espectro de masas: $m/e = 117$ (M^+-57), 155 (M^+-79) y 154 (M^+-80).

Al hacer reaccionar este compuesto (X) con tricloro acetil isocianato ($\text{CCl}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}$), se obtuvieron los siguientes

datos en R.M.N.: (CD_2Cl_2) $\delta_{\text{ppm}} = 5.0$ (multiplete), 4.6 (multiplete, $J=7\text{ppm}$), 3.7 (multiplete, $J=9\text{ppm}$), 3.0 (multiplete), 2.1 (multiplete), 2.0 (multiplete), 1.7 (multiplete).

REACCION DE LA BROMHIDRINA X CON YODURO DE SODIO EN ACETONA-
PARA LA OBTENCION DE LA YODHIDRINA II.- (46)

En un matraz de fondo esférico de 5 ml. se pusieron 150 mg.- de la bromhidrina X disueltos en 1 ml. de acetona y se le --añadieron con agitación 0.24 g. de yoduro de sodio. Se dejó a temperatura ambiente durante 24 horas, después de las cuales se evaporó la acetona, obteniéndose un residuo aceitoso-ligeramente amarillo. Se hizo otro lote igual, pero aumentando el tiempo de reacción a 72 horas. Los espectros de IR y de RMN en los dos casos, fueron los mismos que los reportados para la bromhidrina X, (Pág. 45), así como el espectro de masas.

PREPARACION DEL CARBONATO DE PLATA SOBRE CELITA. (48)

Se lavan 30 g. de celita comercial con metanol, el cual contiene 10% en volumen de ácido clorhídrico. Se filtra y se lava con agua destilada hasta que la prueba de cloruros sea negativa. (solución de nitrato de plata en etanol al 10%). Se adicionan 30 g. de esta celita lavada a una solución de 34 g de nitrato de plata en 200 ml. de agua destilada. Por separado se prepara una solución de 30 g. de carbonato de sodio dehidratado en 300 ml. de agua destilada y se adiciona lentamente a la suspensión de celita, agitando posteriormente por espacio de 10 min., la suspensión debe presentar un color --amarillo limón. Se filtra y se lava hasta pH neutro, secando se posteriormente al vacío. Este producto es muy sensible a la luz y contiene 1 milimol de carbonato de plata por 0.57 g de la mezcla.

REACCION DE CONTRACCION DE LA SUPUESTA YODHIDRINA II CON CARBONATO DE PLATA SOBRE CELITA PARA OBTENER EL BICICLO I.- (10)

En un matraz de fondo esférico de 50 ml. se pusieron a reac-

cionar 150 mg. de la supuesta yodhidrina II, disueltos en 30 ml. de cloruro de metileno con 1.71 g. de la preparación de carbonato de plata sobre celita. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, se filtró y se lavó varias veces con cloruro de metileno. (Todo esto con corriente de nitrógeno). La eliminación del disolvente debe hacerse por medio de una destilación fraccionada, procurando tener un flujo lento para evitar el arrastre del o los productos y su descomposición. El producto así obtenido se llevó a cromatografía de gases, - en donde se observaron tres picos en una proporción de 60, 30 y 10%. Se separaron en el mismo aparato y se hicieron los espectros de IR y de RMN. Para el producto de mayor proporción, se obtuvieron los siguientes resultados:

I.R. (KBr) = ν_{\max} = 3005 (m), 2950 (m), 2900 (m), 2830 (m), 1775 (i), 1760 (m), 1220 (d), 1180 (m) y 755 (d) cm^{-1} .

RMN (CDCl_3) = δ_{ppm} = 4.5 (multiplete, 1H), 3.3 (multiplete, 2H), 2.8 (multiplete, 2H), 2.1 (multiplete, 1H) y de 1.5 a 1.8 (multiplete, 4 H).

El producto obtenido en 30% resultó ser materia prima (X), y el de menor porcentaje, el producto de la contracción.

REACCION DE LA BROMHIDRINA X CON CARBONATO DE PLATA SOBRE CELITA.- (10)

En un matraz de fondo esférico de 50 ml. se colocaron 100 mg. de la bromhidrina X disueltos en 20 ml. de cloruro de metileno y se le añadieron 1.14 g. de la preparación de carbonato de plata sobre celita. Siguiéndose el procedimiento descrito en la reacción anterior, se obtuvo un aceite amarillento, cuyos espectros de IR y RMN fueron los siguientes:

I.R. (KBr) = ν_{\max} = 3005 (m), 2950 (m), 2900 (m),
2830 (m), 1775 (i), 1760 (m),
1220 (d), 1180 (m) y 755 (d),
cm⁻¹.

R.M.N. (CDCl₃) = δ_{ppm} = 4.5 (multiplete, 1H), 3.3 (mul-
tiplete, 2H), 2.1 (multiplete,
1 H), 1.5-1.8 (multiplete, 4H).

OBTENCION DE LA BROMHIDRINA XII A PARTIR DE LA CETONA VIII--
CON NBS EN AGUA. (45)

En un matraz de fondo esférico de 10 ml. se colocaron 122 mg. de la cetona VIII (1 milomol) y 188 mg. de NBS (1 milimol) en 1 ml. de agua. Se dejó la mezcla agitándose a temperatura ambiente durante 30 min. Después de este tiempo se adicionaron 5 ml. mas de agua a la mezcla de reacción y se pasó a un embudo de separación, extrayéndose 3 veces con éter. Se reunieron las soluciones etéreas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente en rotavapor, quedando un -- aceite amarillo que al enfriar cristalizó. Se purificó por -- cromatografía en placa fina, desarrollándola con una mezcla de benceno-acetato de etilo (1:1). Se obtuvo un sólido blanco que se recrystalizó en hexano-benceno. Su punto de fusión fué de 78-80 °C y sus datos de IR y de RMN fueron los siguientes:

I.R. (KBr) = ν_{\max} = 3600-3100 (a), 2920 (m), 2850 --
(d), 1780 (i), 1070 (d), 660 (d)
cm⁻¹.

R.M.N. (CDCl₃) = δ_{ppm} = 1.5 (multiplete, 4H), 2.0 (mul-
tiplete, 1H), 2.4-3.0 (multiplete,
3H), 3.2 a 3.5 (multiplete,
2H), 3.6 (multiplete, 1H).

Análisis elemental:	Encontrado	Calculado
% de C	43.50	43.83
% de H	5.14	5.02
% de Br	36.25	36.50

Al hacerlo reaccionar con tricloro acetil isocianato, se obtuvo el siguiente espectro de R.M.N.:

$$\delta_{\text{ppm}} = 2.8-3.5 \text{ (multiplete)}, 4.1 \text{ -- (multiplete)}, 5.3-5.5 \text{ (multiplete)}, 7.5 \text{ (multiplete, -- J= 8 Hz) y } 10.0 \text{ (multiplete, J= 9 Hz)}$$

REACCION DE LA BROMHIDRINA XII CON CARBONATO DE PLATA SOBRE-CELITA.- (10)

En un matraz de fondo esférico de 25 ml. se pusieron 54 mg.- de la bromhidrina XII disueltos en 10 ml. de cloruro de metileno y se añadieron 0.57 g. de la preparación de carbonato de plata sobre celita. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de este tiempo se enfrió y se filtró, lavándose varias veces con cloruro de metileno. El disolvente se eliminó por medio de una destilación fraccionada, obteniéndose un aceite amarillento, cuyos datos de IR y RMN son los siguientes:

$$\text{I.R. (KBr)} = \nu_{\text{max}} = 3000 \text{ (d)}, 2920 \text{ (m)}, 2850 \text{ (m)} \text{ y } 1775 \text{ (i)}.$$

$$\text{R.M.N. (CDCl}_3) = \delta_{\text{ppm}} = 1.8 \text{ (multiplete, 4 H)}, 2.1 \text{ (multiplete, 2H)}, 3.3 \text{ (multiplete, 1 H)}, 3.5 \text{ (multiplete, 2H)}.$$

REACCION DE LA BROMHIDRINA XII CON YODURO DE SODIO EN ACETONA.- (46)

En un matraz de fondo esférico de 5 ml. se pusieron 150 mg.- de la bromhidrina XII disueltos en 1 ml. de acetona y se añadieron con agitación 0.24 g. de yoduro de sodio. La mezcla - de reacción se dejó durante 72 horas con agitación a temperaatura ambiente, después de las cuales se evaporó la acetona - obteniéndose un residuo aceitoso ligeramente amarillo. Los - espectros de I.R. y de R.M.N. fueron idénticos a los de la - bromhidrina XII. (Pág. 49).

A G R A D E C I M I E N T O S .

Al Dr. Eduardo Díaz, del Instituto de Química y a la Quím. - Ernestina Cervera de la División de Estudios Superiores de - la Facultad de Química de la U.N.A.M., por haber determinado los espectros de Resonancia Magnética Nuclear y por sus va-
liosos comentarios acerca de los mismos.

A las Sritas. Q.F.B. Graciela Chávez y Q.F.B. Silvia Mendoza de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Química de la U.N.A.M. por haber realizado los espectros de infrarrojo.

Al M. en C. Benjamín Esquivel, por haber realizado la cromatografía de gases.

Al Ing. Fernando Jáuregui del Laboratorio Central, de la Secretaría de Hacienda, por haber determinado los espectros de masas.

V.- C O N C L U S I O N E S .

- 1.- Se sintetizaron los siguientes compuestos:
 - a) La lactona del ácido 2 ciclohexan (2'- 5'- dihidroxi-6'-bromo) acético (X) y se estableció su estereoquímica mediante resonancia magnética nuclear.
 - b) 2-bromo-3-hidroxi-biciclo [4.2.0] octa-7-ona, (XII) y mediante Resonancia Magnética Nuclear se pudo establecer su estructura.
 - c) El epóxido de la lactona del ácido 2 ciclohexan (2'--5'-dihidroxi-6'-bromo) acético, (XI).
 - d) El epóxido del 2-bromo-3-hidroxi-biciclo [4.2.0] octa 7-ona, (XIII).
- 2.- No se pudo efectuar la substitución del bromo usando yoduro de sodio en acetona, en los compuestos X y XII.
- 3.- Se demostró que la presencia del bromo ecuatorial en una bromhidrina no conduce necesariamente a la contracción del anillo como anteriormente se suponía y por lo tanto no se pudo obtener el intermediario de Corey mediante la contracción de la bromhidrina X con carbonato de plata sobre celita.

VI.- B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Natto, P., Annals of Internal Medicine, 73, [3] , 483, - (1970).
- 2.- Pike, J.E., Scientific American, 225, 84, (1971).
- 3.- Horton, E.W., Monographs of Endocrinology. Prostaglandins. Vol. 7, Springer-Verlag, N.Y., (1972).
- 4.- Simposio sobre Prostaglandinas. Academia de la investigación científica, junio de 1972.
- 5.- Bundy, G.L., Ann. Rep. Med. Chem., Academic Press, New York & London, (1970).
- 6.- Pincus, G., Recent Progress in Hormone Research, 22, - Academic Press., N.Y. & London, (1966).
- 7.- Von Euler, U.S., Journal of Physiology, 84, 21, (1935).
- 8.- Bergstrom, S. and Sjoval, J., J. Acta. Chem. Scand., - 14, 1693-1700. (1960).
- 9.- Horton, E.W., Physiological Review, 49, [1] , 122-61, - (1969).
- 10.- Fetizón, M., Golfier, M. et Louis, J.M., Tetrahedron Letters, [22] , 1931-1933, (1973).
- 11.- Haro, J.A., Informe de la investigación realizada en la maestría de Química Orgánica, 87-101, (1974).
- 12.- Cornejo, R.L., Síntesis del ácido 2-ciclopentan (2'-hidroxi-5'-metilen-oxo) acético-2'-O- lactona. Tesis Profesional, (1973).
- 13.- Battez, D., Boulet, L., Compt. Rend. Soc. Biol., 74, 8-9, (1913).
- 14.- Kurzrok, R., Lieb, C., Proc. Soc. Exp. Biol., 28, 168--272, N.Y., (1930).
- 15.- Cockrill, J.R., Miller, E.G., Kurzrok, R., Am. J. Physiol., 112, 557-580, (1935).
- 16.- Goldblatt, M.W., Chemistry & Industry, 52, 1056-1057, Lond. (1933),; J. Physiol., 84, 208-218, (1935).

- 17.- Von Euler, U.S., Proc. Soc. exp. Biol. Med., 28, 268-72.
- 18.- Bergstrom, S., Ryhage, R., Samuelsson, B. and Sjovall, J., J. of Biol. Chem., 238, 3555, (1963).
- 19.- Pincus, G., Recent Progress in Hormone Research, 22, 153, Academic Press, N.Y. & London, (1966).
- 20.- Bergstrom, S. and Samuelsson, B., Endeavour, 27, 109, -- (1968).
- 21.- Bergstrom, S., Science, 157, 382-390, (1967).
- 22.- Weinheimer, A.J. and Spraggins, R.L., Tetrahedron Letters, 59, 5185-5188, (1969).
- 23.- Schneider, W.P., Hamilton, R.D., Rhuland, L.E. Journal of American Chemical Society., 94, 2122, (1972).
- 24.- Oesterling, T.O., Am. Journal of Hospital Pharmacy, 31, - 355-361, (1974).
- 25.- a) Van Dorp, D.A., Nature, 203, 839-841, (1964).
b) Bergstrom, S. et al, Biochim biophys. Acta, 90, 207 - 210, (1964).
c) Kupiecki, F.P., Life Sci., 4, 1811-1815, (1965).
- 26.- Bedwani, J.R., Currents Aspects of Pharmacology. Biological Roles of the Prostaglandins. Q. Reviews, (1974).
- 27.- a) Axen, U., Lincoln, F.H. and Thompson, J., Chem. Comm. 303, (1969); Journal of the American Chemical Society, 91, 5372, (1969).
b) W.P. Schneider, Chem. Comm., 304, (1969).
c) Just, G., Simonovitch, F.H., Lincoln, W.P., Schneider, Axen, U., Spero, G.B. and Pike, J.E., Journal of the American Chemical Society., 91, 5364, (1969).
d) Axen, U., Spero, G.B. and Pike, J.E., Chem. Comm., 602 (1970).
- 28.- Fried, J., Lin, C.H., Sih, J.C., Dalven, P. and Cooper, - G.F., Journal of the American Chemical Society, 94, 4342, (1972).
- 29.- a) Corey, D.J., Noyori, R., Schaff, T.K., Journal of the American Chemical Society, 93, 1490, (1971).
b) Corey, E.J., Koelliker and Neuffer, J., Journal of --

- c) Corey, E.J., Weinshenker, M.M., Schaaf, T.K. and Huber, W., *Journal of the American Chemical Society*, 91, 5675, (1969).
- 30.- Corey, E.J., Schaaf, T.K., Huber, W., Koelliker, U. - and Weinshenker. *Journal of the American Chemical Society*, 92, 397-398, (1970).
- 31.- Corey, E.J. and Noyori, R., *Tetrahedron Letters*, 311-313 (1970).
- 32.- Corey, E.J., Albonico, S.M., Koelliker, U., Schaaf, T.U. and Varma, R.K., *Journal of the American Chemical Society*, 93, 1491-3, (1971).
- 33.- Corey, E.J., Shirahama, H., Yamamoto, H., Terashima, S., Venkateswarlu, A. and Schaaf, T.K., *Journal of the American Chemical Society*, 93, 1490-91, (1971).
- 34.- Corey, E.J., Arnold, S. and Hutton, J., *Tetrahedron Letters*, 307-310, (1970).
- 35.- Paul, K.G., Johnson, F., *Journal of the American Chemical Society*, 98, 1285, (1976).
- 36.- Lincoln, F.H., U.S. Patent, 3,781,325, (1973) y referencias allí citadas.
- 37.- Curtin, D.Y. and Harder, R., *J. Org. Chem.*, 82, 2357-63, (1960).
- 38.- Nace, H.R. and Crosby, G.A., *J. Org. Chem.*, 33, 834, -- (1968).
- 39.- Dupont Brebion, J.F., Contracción de bromhidrinas cíclicas con carbonato de plata sobre celita. Tesis profesional. U.N.A.M., México, D.F., (1974).
- 40.- Corey, E.J. and Ravindranathan, T., *Tetrahedron Letters*, 49, 4753, (1971).
- 41.- Vogel, A.I., *Practical Organic Chemistry*, 243-244, Longman, London, (1973).
- 42.- Snyder, H.R. and Brooks, L.A., *Org. Syn. Coll.*, 2, 171, - (1943).
- 43.- Schaefer, J.R., Endres, L., *Org. Syn.*, 47, 31, (1970).

- 44.- Ghozes, L., Montaigne, R., Roussel, A., Vanlierde, H., and Mollet, P., *Tetrahedron*, 27, 615-633, (1971).
- 45.- Guss C.O. and Rosenthal, R., *Journal of the American - Chemical Society*, 77, 2549, (1955).
- 46.- Shriner, R.L., *Identificación sistemática de compues-- tos Orgánicos*. 188, Limusa-Wiley, México, (1972).
- 47.- Morin, R.B., Spry, D.O., Hawser, K.L. and Mueller, R.- A., *Tetrahedron Letters*, 6023, (1968).
- 48.- Fetizon, M., Leflageolet and Golfier, M., U.S. Patent, 3,531,475, (1967).