



57
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLÁN"**

SÍNTESIS DE 11β , 12β -METANO-PROSTAGLANDINAS

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A :

PATRICIA SAAVEDRA DEL RAYO

Director de Tesis: Q.F.B. Esperanza Velarde V.

Asesores de Tesis: M. en C. René Miranda R.

Q. Guillermo Penieres C.



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.

I N D I C E

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	OBJETIVOS	3
2.	GENERALIDADES	4
2.1	ESTRUCTURA, CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA	5
2.2	ORIGEN	9
2.3	BIOSÍNTESIS	10
2.4	ACTIVIDAD BIOLÓGICA	11
2.5	PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS	13
2.6	FORMACIÓN DE CICLOPROPANOS SOBRE PROSTAGLANDINAS ...	14
2.7	SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS	16
2.8	SÍNTESIS DE COREY	17
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
4.	PARTE EXPERIMENTAL	30
5.	CONCLUSIONES	43
6.	BIBLIOGRAFÍA	46

INTRODUCCION

1. INTRODUCCION.

EN LA ACTUALIDAD, LA CIENCIA MÉDICA HA TENIDO LA ENORME NECESIDAD DE RECURRIR NUEVAMENTE A LOS PRODUCTOS NATURALES PARA LA OBTENCIÓN DE FÁRMACOS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE NUMEROSAS ENFERMEDADES. ENTRE ÉSTOS HAN FIGURADO DE FORMA NOTABLE, EN ÉSTOS ÚLTIMOS AÑOS, LAS PROSTAGLANDINAS, QUE SE HAN CONVERTIDO, POR SUS DIVERSAS ACCIONES¹, EN UN CAMPO APASIONANTE DE INVESTIGACIÓN. ÉSTO HA PERMITIDO DESARROLLAR RUTAS SINTÉTICAS PARA SU OBTENCIÓN, MEJORANDO ASÍ SU RENDIMIENTO Y DANDO LUGAR A LAS MODIFICACIONES QUE TIENEN COMO FIN PRINCIPAL AUMENTAR SU EFECTIVIDAD FARMACOLÓGICA Y DISMINUIR SUS EFECTOS INDESEABLES.

HOY, UN GRAN NÚMERO DE MODIFICACIONES SE ENCUENTRA AMPLIAMENTE REPORTADO EN LA LITERATURA².

EL COMPUESTO A SINTETIZAR, EN EL PRESENTE TRABAJO, ES UN ANÁLOGO DE LA PROSTAGLANDINA E₂. ESTA PROSTAGLANDINA NATURAL TIENE, PRINCIPALMENTE, UN EFECTO BRONCODILATADOR POTENTE, CUANDO SE ADMINISTRA VÍA AEREOSOL EN ANIMALES Y HUMANOS. SIN EMBARGO, EL PRINCIPAL OBSTÁCULO PARA SU ADMINISTRACIÓN ES LA IRRITACIÓN LARÍNGEA QUE PROVOCA ACCESOS DE TOS Y QUE ALGUNAS VECES PRECIPITA EL ATAQUE ASMÁTICO. POR LO QUE SE ESPERA QUE ÉSTE ANÁLOGO, PRESENTE UN EFECTO SIMILAR, MEJORANDO SU ACTIVIDAD Y DISMINUYENDO LOS EFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES DE LA PROSTAGLANDINA NATURAL.

1.1. OBJETIVOS.

ASÍ PUÉS, ESTE TRABAJO DE TESIS CONSISTIRÁ EN:

- A) ELABORAR UNA PROSTAGLANDINA MODIFICADA POR SÍNTESIS TOTAL. TAL MODIFICACIÓN CONSISTE EN UNA CICLOPROPANACIÓN EN LA UNIDAD DEL CICLOPENTANO DEL ESQUELETO EN LAS POSICIONES C-11, C-12 PARA FORMAR UN BICICLO, PARTIENDO DE LA ESTRUCTURA BASE (XXII) Y CONTINUANDO CON LA INTRODUCCIÓN DE LAS CADENAS LATERALES EN LA FORMA NORMAL REALIZADA POR LA SÍNTESIS DE COREY³⁸.

- B) OBSERVAR SI LA PROSTAGLANDINA SINTETIZADA PRESENTA LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA ESPERADA, TOMANDO EN CONSIDERACIÓN, LA ACTIVIDAD YA PRESENTADA POR LAS 11, 12-DIFLUOROMETANOPROSTAGLANDINAS¹⁹.

GENERALIDADES

2. GENERALIDADES.

LAS PROSTAGLANDINAS SON ÁCIDOS GRASOS QUE PERTENECEN A UNA FAMILIA DERIVADA DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS POLIINSATURADOS DE 20 ÁTOMOS DE CARBONO.

LOS PRIMEROS REPORTE QUE DESCRIBIERON LOS EFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS PROSTAGLANDINAS FUERON PUBLICADOS EN LA DÉCADA DE LOS 30's^{3,4}. EN ÉSTE TIEMPO, LAS PEQUEÑAS CANTIDADES DE MATERIAL DISPONIBLE SÓLO PERMITÍAN RECONOCER SU ACTIVIDAD BIOLÓGICA. NO FUÉ HASTA VEINTE AÑOS MÁS TARDE, CUANDO BERGSTROM⁵ AISLÓ LAS PRIMERAS MUESTRAS CRISTALINAS Y DETERMINÓ SUS ESTRUCTURAS.

2.1. ESTRUCTURA, CLASIFICACION Y NOMENCLATURA.

LAS PROSTAGLANDINAS (ABREVIADAS PG), SE CONSIDERAN DERIVADAS DEL ÁCIDO PROSTANOICO, EL CUAL ES UNA ESTRUCTURA HIPOTÉTICA (FIG. 1). ESTE ESQUELETO MUESTRA ADEMÁS, EL SISTEMA DE NUMERACIÓN UTILIZADO, EL CUAL ES CONVENCIONAL.⁶

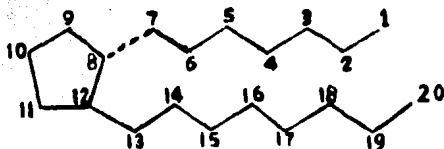


FIG. 1 Ac. PROSTANOICO.

A LA FECHA, SE HAN DESCUBIERTO NUEVE TIPOS DE PROSTAGLANDINAS. EL TIPO O GRUPO AL QUE PERTENECE UNA PROSTAGLANDINA SE DESIGNA CON LETRAS MAYÚSCULAS: A, B, C, D, E, F, G, H E I. ESTAS DIFIEREN EN EL MODELO DE SUSTITUCIÓN SOBRE EL ANILLO DE CINCO MIEMBROS, TAMBIÉN POSEEN DOS CADENAS ALIFÁTICAS LATERALES, UNIDAS A LAS POSICIONES 8- Y 12 DEL ANILLO Y QUE CONTIENEN 7 Y 8 ÁTOMOS DE CARBONO Y SON LLAMADAS α Y ω RESPECTIVAMENTE, COMO SE VE PARA EL AC. PROSTANOICO.

LAS SEIS PRIMERAS (A, B, C, D, E Y F), SE RECONOCEN POR LA CONFORMACIÓN DEL ANILLO DE CICLOPENTANO, DE ACUERDO A LA POSICIÓN O AUSENCIA DE DOBLES ENLACES Y A LOS CAMBIOS DE RADICALES (CETO, OH Ó H) EN LAS POSICIONES 9 Y 11, -- VER FIG. 2.

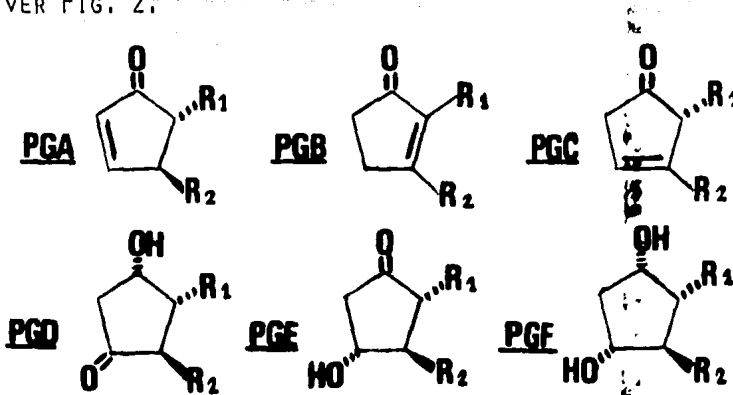


FIG. 2.

LOS GRUPOS G Y H SE CONSTITUYEN ÚNICAMENTE POR LOS PRECURSORES DE LAS PROSTAGLANDINAS PGG_2 Y PGH_2 Y SE RECONOCEN POR LA PRESENCIA DE LOS ENDOPERÓXIDOS CÍCLICOS. EL GRUPO I ESTÁ REPRESENTADO POR LA PGI_2 O PROSTACICLINA, QUE TIENE 2 ANILLOS EN SU MOLÉCULA, (FIG. 3).

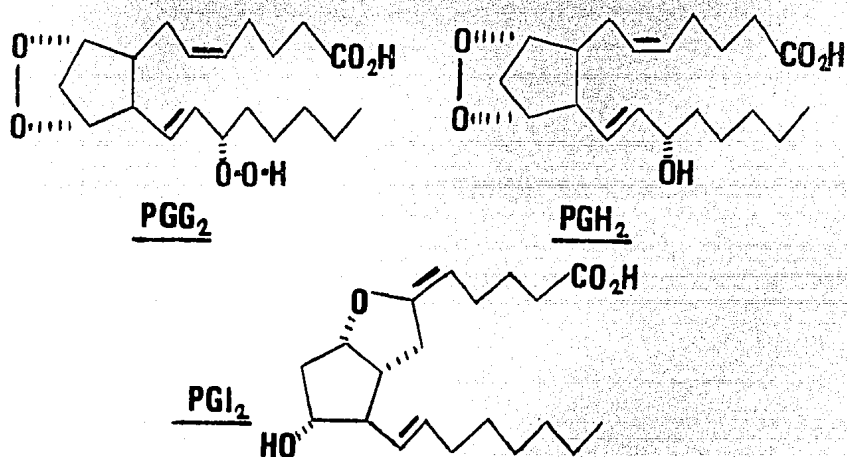


FIG. 3

EL GRADO DE INSATURACIÓN PRESENTE EN LAS CADENAS, CLASIFICA A CADA TIPO DE PROSTAGLANDINA, A SU VEZ, EN SERIES, SUMANDO LAS UNIDADES VINÍLICAS PRESENTES EN LAS CADENAS ALIFÁTICAS. COMO MÍNIMO PUEDE TENERSE UNA SOLA UNIDAD (SERIE 1) Y ÉSTE NÚMERO SE INCLUYE EN EL NOMBRE EN LA FORMA DE UN SUSCRITO, COMO PUEDE VERSE PARA LA PGE_1 , PGE_2 , PGE_3 , Y PGF 's (FIG. 4). COMO PUEDE VERSE TAMBIÉN CONTIENEN UNA FUNCIÓN DE OXÍGENO EN LAS CADENAS, PRINCIPALMENTE UN HIDROXILO EN EL $C-15\alpha$.

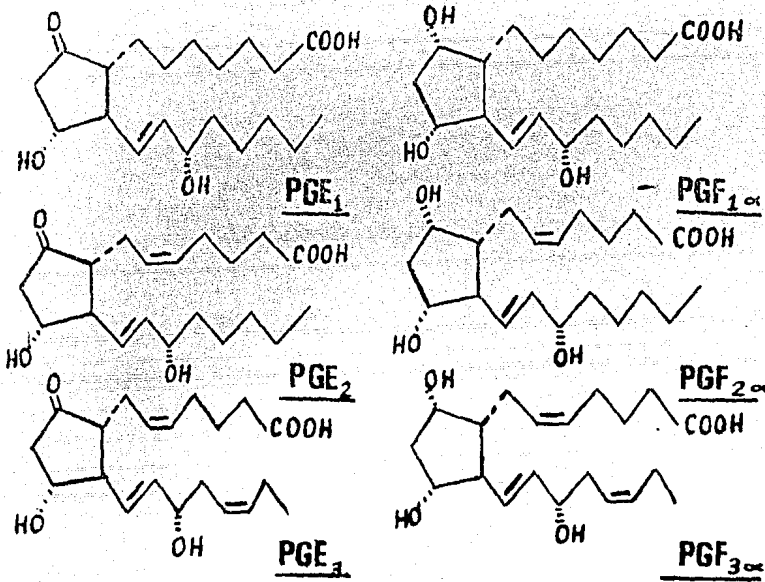


FIG. 4.

LAS PROSTAGLANDINAS E Y F SON LLAMADAS PRIMARIAS PORQUE NO DERIVAN DE LAS DEMÁS Y SON LAS MÁS ABUNDANTES EN LA NATURALEZA Y POR LO TANTO, EXTENSAMENTE ESTUDIADAS. LAS PROSTAGLANDINAS A, B, C Y D SON DERIVADAS DE LA PGE Y -- PGF Y SON LLAMADAS SECUNDARIAS, AUNQUE TAMBIÉN SE ENCUENTREN EN FORMA NATURAL. LOS TROMBOXANOS (TXA_2 Y TXB_2) OBTENIDOS A PARTIR DE LOS ENDOPERÓXIDOS ANTERIORES TIENEN UNA ESTRUCTURA PECULIAR POR TENER UN ANILLO HETEROCÍCLICO DE 6 MIEMBROS EN VEZ DEL HOMOCÍCLICO DE 5 MIEMBROS DE LAS PG'S. (FIG.5)

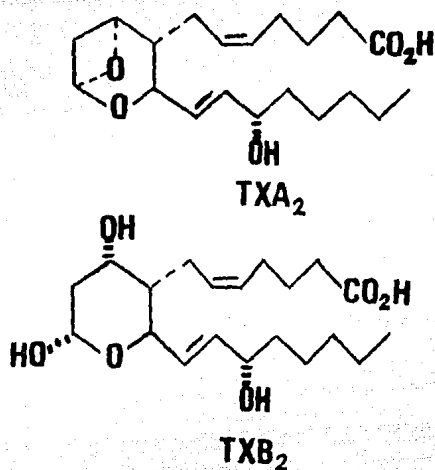


FIG. 5 TROMBOXANOS.

ESTRICTAMENTE, LAS PROSTACICLINAS Y LOS TROMBOXANOS NO SE CONSIDERAN PROSTAGLANDINAS, PUES NO DERIVAN DE LA ESTRUCTURA HIPOTÉTICA DEL ÁCIDO PROSTANOICO.

2.2. ORIGEN.

LAS PGE₂, PGF_{2α} Y PGD₂ ESTAN DISTRIBUIDAS AMPLIAMENTE EN TEJIDOS DE MAMÍFEROS PERO SÓLO EN BAJAS CONCENTRACIONES. LOS FLUIDOS SEMINALES DE OVEJA Y DEL HOMBRE SON DOS DE LAS MÁS RICAS FUENTES Y CONTIENEN 300 μG/1. OTRA FUENTE RECIENTE DESCUBIERTA⁷ SON LOS CORALES, EL CORAL ENDÓGENO DEL CARIBE, PLEXAURA HOMOMALLA, CONTIENE GRANDES CANTIDADES DE PGA₂, LOS OSTIONES TAMBIÉN CONTIENEN

PGA₁ Y RECIENTEMENTE EL ALGA GRARCILARIA LICHENOIDES - HA MOSTRADO CONTENER PGF_{2α} Y PGE₂.

2.3. BIOSINTESIS.

LAS PROSTAGLANDINAS SON "AUTACOIDES" U HORMONAS DE ACCIÓN LOCAL YA QUE SE PRODUCEN Y ACTUAN EN EL MISMO TEJIDO QUE LAS ORIGINA EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS, SU VIDA MEDIA ES MUY CORTA, PASANDO EN CANTIDADES MÍNIMAS A LA CIRCULACIÓN GENERAL. LA BIOSÍNTESIS SE INICIA A PARTIR DE UN ÁCIDO CARBOXÍLICO POLIENOICO APROPIADO, COMO RESPUESTA A UN ESTÍMULO. LAS PROSTAGLANDINAS DE LA SERIE 2 (DOS DOBLES ENLACES) SE BIOSINTETIZAN A PARTIR DEL AC. - ARAQUIDÓNICO, EL CUAL ES LIBERADO DE LOS ENLACES FOSFOLÍPIDICOS DE LA MEMBRANA POR UNA FOSFOLIPASA. EL ÁCIDO LIBRE, ES ENTONCES CICLIZADO PARA FORMAR LA PGG₂ POR UN SISTEMA DE CICLOOXIGENASA. DESPUÉS LA UNIDAD HIDROPERÓXIDO DE LA PGG₂ ES REDUCIDA PARA DAR LA PGG₂.

DE ESTOS PRECURSORES PARTEN TRES VÍAS QUE LLEVAN A LA SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS, PROSTACICLINA Y TROMBOXANOS, (FIG. 6).

LAS PROSTAGLANDINAS DE LAS SERIES 1 Y 3 SON FORMADAS A PARTIR DE SUS RESPECTIVOS ÁCIDOS TRI (DIHOMO- γ -LINOLEICO) Y PENTA (EICOSAPENTANOICO) ALQUENOICOS POR RUTAS ANÁLOGAS.

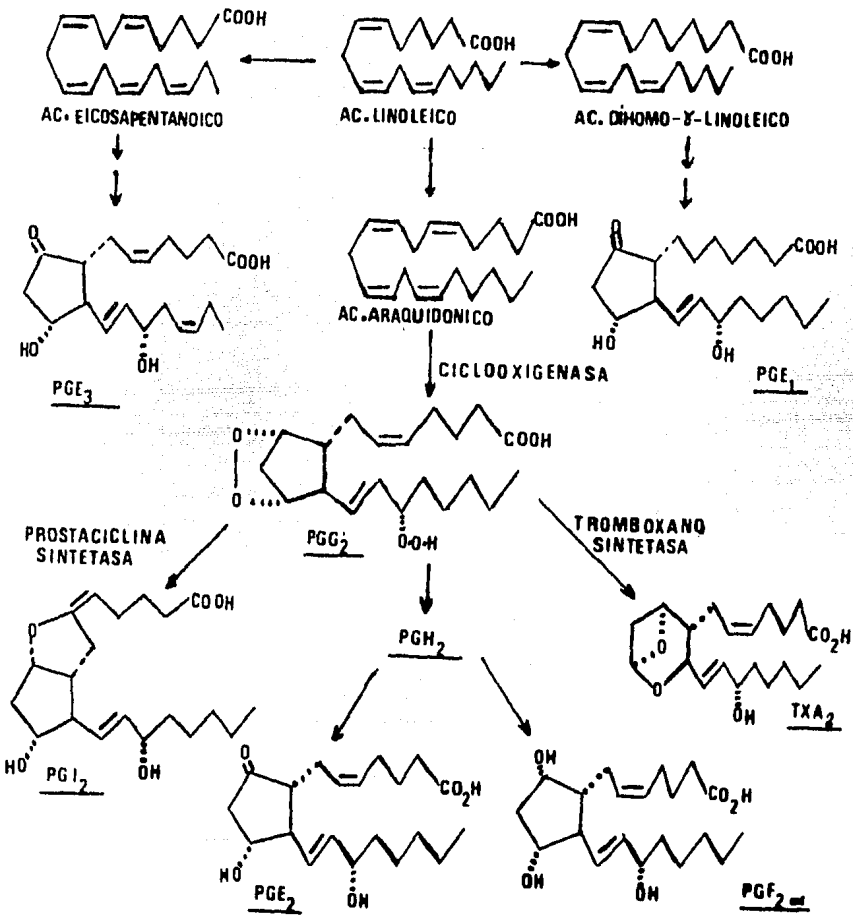


FIGURA 6.

2.4. ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

GRAN PARTE DEL TRABAJO E INVESTIGACIÓN SOBRE LA ACTIVIDAD DE LAS PROSTAGLANDINAS ESTUVO CONCENTRADO EN LA PGE Y PGF Y HA QUEDADO TOTALMENTE CLARO QUE AMBAS CLASES - -

MUESTRAN EFECTOS POTENTES SOBRE UN GRAN NÚMERO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS ⁹ . POR EJEMPLO, LA $\text{PGF}_2\alpha$ ES UN LUTEOLÍTICO POTENTE, LA PGE_2 PRODUCE BRONCODILATACIÓN, SIENDO POTENCIALMENTE ACTIVA EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA ¹⁰ , AUNQUE FRECUENTEMENTE CAUSA IRRITACIÓN SEVERA EN EL TRACTO RESPIRATORIO.

LAS PROSTAGLANDINAS HAN SIDO IMPLICADAS EN MUCHOS OTROS PROCESOS BIOLÓGICOS, COMO REGULACIÓN DE FIEBRE Y TRANSMISIÓN DE DOLOR ¹¹ , LA RESPUESTA INFLAMATORIA ¹² , CONTROL DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA ¹³ , REGULACIÓN DE LA TRANSMISIÓN ADENÉRGICA, CÁNCER, ¹⁴ INMUNOLOGÍA Y ALERGIA, Y EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

EN LA TABLA 1 SE INDICA LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y SUS POSIBLES USOS CLÍNICOS.

TABLA 1. UTILIDAD CLÍNICA POTENCIAL DE LAS PROSTAGLANDINAS.

<u>SISTEMA</u>	<u>MODO DE ACCIÓN</u>	<u>APLICACIÓN</u>
REPRODUCTOR	LUTEOLÍISIS; CONTRACCIÓN UTERINA.	INDUCCIÓN DEL PARTO.
RESPIRATORIO	BRONCOCONSTRICCIÓN (PGF) BRONCODILATACIÓN (PGE)	TRATAMIENTO DE ASMA

GASTROINTESTINAL	INHIBICIÓN DE LA SECRECIÓN ÁCIDOGASTRICA. (PGE)	TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA.
CARDIOVASCULAR RENAL	VASODILATACIÓN; INCREMENTO DE LA EFICIENCIA CARDÍACA; REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL Y EXCRECIÓN DE SODIO	TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN; SHOCK; FALLA CONGESTIVA CARDÍACA Y RENAL.
PLAQUETARIO	INHIBICIÓN DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA (PGE, PGI)	TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE TROMBOSIS.

2.5. PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS.

LA MAYORÍA DE LAS PROSTAGLANDINAS PRINCIPALES SON SÓLIDOS CRISTALINOS CON PUNTOS DE FUSIÓN DEFINIDOS, SON POCO SOLUBLES EN AGUA, SOLUBLES EN ALCALÍ FORMANDO SUS SALES MINERALES CORRESPONDIENTES.

SU ESTABILIDAD QUÍMICA DIFIERE SEGÚN SU TIPO Y ES IMPORTANTE CONSIDERAR ÉSTE FACTOR PARA SU MANEJO Y APLICACIÓN. EN GENERAL, SON SUSCEPTIBLES A LA OXIDACIÓN, A LA PRESENCIA DE REDUCTORES Y AL PH DE SUS SOLUCIONES, LO QUE INDICA QUE SON MÁS INESTABLES EN SOLUCIÓN.

LAS PG-F SON LAS MÁS ESTABLES, AUNQUE UN POCO LÁBILES EN MEDIO ÁCIDO POR UNA 15-EMPIMERIZACIÓN.

LAS PGE SON MUY LÁBILES EN MEDIOS ALCALINOS Y TAMBIÉN SU FREN DESHIDRATACIÓN EN CONDICIONES ÁCIDAS, TAMPOCO SON ESTABLES EN MEDIO ACUOSO.

LA EXTREMA SENSIBILIDAD DE LA PGE ES IMPORTANTE, PORQUE PUEDE SER FÁCILMENTE CONVERTIDA A CUALQUIERA DE LOS OTROS TIPOS FARMACOLÓGICAMENTE ACTIVOS DE LA MISMA SERIE. ^(16,17,18)

2.6. FORMACION DE CICLOPROPANOS SOBRE PROSTAGLANDINAS

DENTRO DE ALGUNAS DE LAS MODIFICACIONES REALIZADAS SOBRE EL ESQUELETO DE LAS PROSTAGLANDINAS, ESTÁN LAS DIFLUORO-METANOPROSTAGLANDINAS, QUE FUERON SINTETIZADAS EN 1970 - POR P. CRABBE Y CERVANTES¹⁹ Y PRESENTARON UNA POTENTE ACTIVIDAD BRONCODILATADORA²⁰. ESTOS ANÁLOGOS TIENEN COMO CARACTERÍSTICA PRINCIPAL LA PRESENCIA DE UN CICLOPROPANO FORMADO POR LA UNIÓN DE UN CARBENO DIHALOGENADO A LAS POSICIONES 11 Y 12 DEL CICLOPENTANO. EN BASE A ÉSTA ACTIVIDAD SE IDEÓ UNA NUEVA RUTA PARA LA SÍNTESIS DE UN COMPUESTO SIMILAR, SIN SUSTITUYENTES HALOGENADOS, QUE TUVIERE UNA ACTIVIDAD PARECIDA, COMO ES EL CASO DE LAS 11, 12-METANOPROSTAGLANDINAS, SINTETIZADAS EN ÉSTE TRABAJO Y QUE AÚN SE ENCUENTRAN EN ETAPA DE INVESTIGACIÓN BIOLÓGICA.

LAS REACCIONES DE CICLOPROPANACIÓN¹² IMPLICAN LA FORMACIÓN DE UN ANILLO DE TRES MIEMBROS SOBRE UN ENLACE MÚLTIPLE. LA REACCIÓN UTILIZADA EN ESTE CASO, ES UNA ADICIÓN DE CARBENOS, Y SE HA REFERIDO²²⁻²⁷ COMO UNO DE LOS MÉTODOS MÁS IMPORTANTES PARA LA SÍNTESIS DE CICLOPROPANOS.

ES ESENCIAL, CONTAR CON BUENOS MÉTODOS PARA LA GENERACIÓN DEL CARBENO, EXISTEN VARIOS MUY ÚTILES²⁸⁻³³, DE LOS CUALES SE UTILIZÓ, POR SER MÁS APROPIADO PARA LA ADICIÓN REQUERIDA, LA GENERACIÓN A TRAVÉS DE LOS COMPUESTOS ORGANOMERCURIALES O HALOMERCURIALES³⁴.

LOS COMPUESTOS DE FENIL-TRIHALOMETIL-MERCURIO SON LOS PRINCIPALES Y DEMOSTRARON SER MUY ÚTILES EN LA TRANSFERENCIA DE DIHALOCARBENOS, ESPECIALMENTE EN LA SÍNTESIS DE GEM-DIHALOCICLOPROPANOS³⁵ REFERENTE A UNA PARTE DE LA SÍNTESIS REALIZADA EN ÉSTE TRABAJO.

ESTA ADICIÓN SE REALIZA CALENTANDO EL ORGANOMERCURIAL CON EL ALQUENO, PRESENTANDO LAS SIGUIENTES VENTAJAS: TRANSFERENCIA DE DIHALOCARBENOS A OLEFINAS CON ALTOS RENDIMIENTOS; NO HAY REACCIONES LATERALES, YA QUE EL ÚNICO NUCLEÓFILO PRESENTE ES EL SUSTRATO OLEFÍNICO; LOS ANILLOS TRIHALOMETÁLICOS NO AFECTAN, YA QUE EN CUALQUIER SISTEMA $C_6H_5HgCX_2Br$ ($X=Cl$ ó Br) SÓLO EL C_6H_5HgBr ES ELIMI-

-NADO PUES ES INSOLUBLE E INERTE, FACILITANDO LA TRANSFERENCIA ABSOLUTA DEL CARBENO, YA SEA CCl_2 , CClBr ó CBr_2 A LA OLEFINA.

2.7. SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

EXISTEN 3 RUTAS QUE CONDUCEN A LA SÍNTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS:

LA DEL GRUPO UPJOHN³⁶, LA DEL GRUPO DE LA UNIVERSIDAD DE CHICAGO O SÍNTESIS DE FRIED³⁷ Y LA DEL GRUPO HARVARD O DE COREY³⁸. LAS TRES SÍNTESIS LLEGAN A UN INTERMEDIARIO COMÚN (I, II, III RESPECTIVAMENTE), A PARTIR DEL CUAL SE OBTIENEN TODAS LAS PROSTAGLANDINAS (FIG. 6)

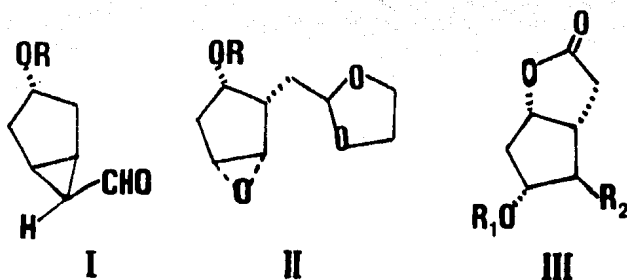


Fig. 6.

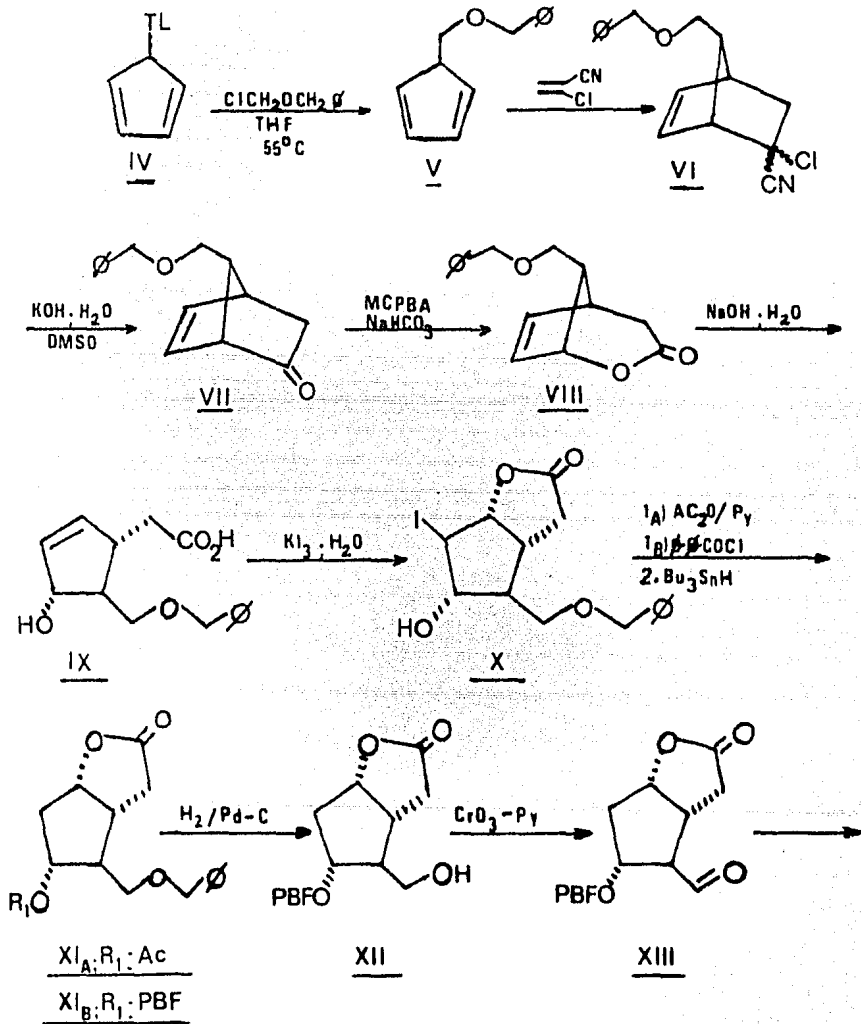
A LA FECHA, SE HA VISTO QUE LA MEJOR RUTA ES LA DE COREY, PUES NO SE TIENEN PROBLEMAS EN LA SEPARACIÓN DE ISÓMEROS, DEBIDO AL CONTROL ABSOLUTO DE 4 DE LOS 5 CENTROS ASIMÉTRICOS DE LA MOLÉCULA. ADEMÁS, EL INTERMEDIARIO (III), UNA

LACTONA BICÍCLICA, ES BASTANTE VERSÁTIL Y SE LE HA ESTABLECIDO COMO INTERMEDIARIO CLAVE PARA SINTETIZAR LAS 6 -- PROSTAGLANDINAS PRIMARIAS, ADEMÁS DE LAS PG(A-C) QUE SON DISPONIBLES A PARTIR DE LAS PGE³⁹ Y OTROS PROSTANOIDES.

HOY SE CONOCEN VARIAS RUTAS PARA LA SÍNTESIS DE ESTA LACTONA, COMO SON LAS SÍNTESIS DE SUTHERLAND⁴⁰, GHOSEZ⁴¹, FLEMING⁴², ETC. SIN EMBARGO, LA RUTA DE COREY⁴³ ES LA MÁS UTILIZADA, YA QUE ES BASE DE LA SÍNTESIS AQUÍ EXPUESTA ES CONVENIENTE DETALLARLA (VER ESQUEMA 1).

2.8. SÍNTESIS DE COREY.

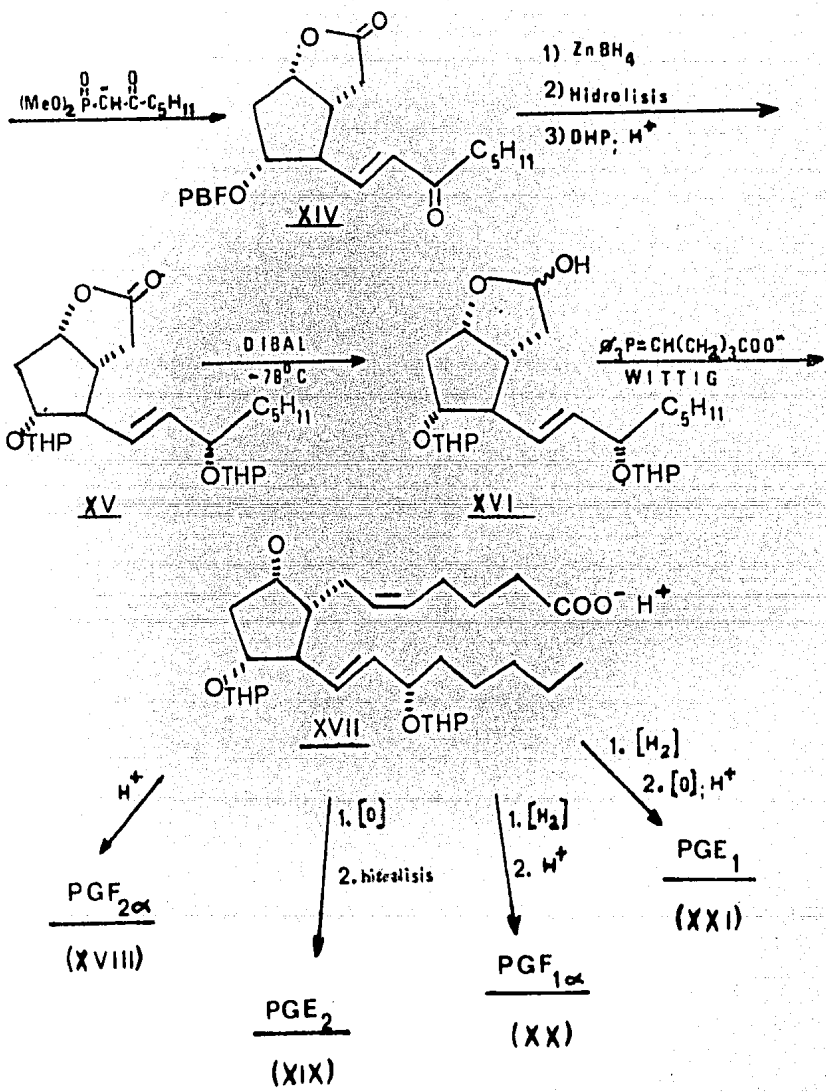
LA RUTA SINTÉTICA SE INICIA A PARTIR DEL CICLOPENTADIENO (IV) CUYA SAL DE TALIO ES ALQUILADA CON CLOROMETIL-BENCIL-ETER PARA DAR EL DIENO (V), EL CUAL SE CONDENSA INMEDIATAMENTE CON 2-CLORO-ACRILONITRILLO (ADICIÓN DE DIELS-ALDER) - RESULTANDO EL BICILO (2,2,1)-HEPTENO SUSTITUIDO (IV) A PARTIR DEL CUAL SE OBTIENE LA CETONA (VII) CON KOH EN DIMETIL SULFOXIDO. ESTA CETONA, POR MEDIO DE LA REACCIÓN DE BAYER-VILLAGER⁴⁴ CON ÁCIDO M-CLOROPERBENZOICO PRODUCE LA LACTONA BICÍCLICA (VIII) QUE AL SAPONIFICARSE DA EL HIDROXIACIDO - (IX), EL CUAL SE SEPARA EN SUS ISOMEROS ÓPTICOS POR TRATAMIENTO CON (+) EFEDRINA. OBTENIENDO ASÍ, EL HIDROXIÁCIDO DEXTRORROTATORIO QUE TIENE LA MISMA CONFIGURACIÓN DE LAS PROSTAGLANDINAS NATURALES. LA REACCIÓN CON I₂/KI PRODUCE



ESQUEMA 1.

LA YODOLACTONA (X) QUE TAMBIÉN ES PUNTO DE PARTIDA PARA OTRAS SÍNTESIS. ÉSTA SE ACETILA CON ANHÍDRIDO ACÉTICO SEGUIDA POR DEYODACIÓN CON HIDRURO DE TRIBUTIL ESTAÑO - PARA DAR LA LACTONA (XIa), (A PARTIR DE ÉSTA LACTONA SE PUEDE PRODUCIR EL INTERMEDIARIO UTILIZADO COMO INICIO DE ESTA TESIS), DONDE $R_1 = \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O}$ Y $R_2 = \text{COCH}_3$. EL TIPO DE SUSTITUYENTES R_1 Y R_2 PUEDE VARIAR DE ACUERDO A LA SÍNTESIS REALIZADA. EN VEZ DE ANHÍDRIDO ACÉTICO, LA ESTERIFICACIÓN PUEDE REALIZARSE CON CLORURO DEL ÁCIDO P-BIFENIL - CARBOXÍLICO (PBF) DANDO LA LACTONA (XIb), ÉSTA POR HIDROGENÓLISIS CATALÍTICA DA EL ALCOHOL (XII), EL CUAL SE OXIDA A 0°C CON REACTIVO DE COLLINS PARA DAR EL ALDEHÍDO (XIII), ÉSTE ES INMEDIATAMENTE ALQUILADO, USANDO LA REACCIÓN DE -- HORNER-EMMONS-WITTIG CON EL ANIÓN DEL 2-OXO-HEPTIL FOSFONATO DE DIMETILO DANDO LA ENONA (XIV), LA CUAL SE REDUCE CON BOROHI DRURO DE ZINC (LA MEZCLA DE ALCOHOLES EPÍMEROS SE SEPARA POR CROMATOGRAFÍA), SE HDROLIZA EL P-BIFENIL ESTER Y LOS HIDROXILOS DEL DIOL SE PROTEGEN CON DIHIDROPIRANO (DHP) EN CONDICIONES ÁCIDAS PARA DAR EL ÉTER BISTETRAHIDROPIRANÍLICO (BIS-THP) (XV). LA LACTONA ES REDUCIDA CON DIBAL, - ALQUILÁNDOSE INMEDIATAMENTE EL HEMIACTAL RESULTANTE (XVI) CON EL ANIÓN DEL ÁCIDO 5-TRIFENIL-FOSFONIO-PENTANOICO PARA DAR LA SAL DEL ÁCIDO (XVII). A PARTIR DE ÉSTE SE PUEDEN OBTENER 4 PROSTAGLANDINAS PRIMARIAS:

- 1) POR HIDROLISIS ÁCIDA DE LOS GRUPOS PROTECTORES (BIS-THP) DA LA $\text{PGF}_2 \alpha$ (XVIII).



- 2) OXIDANDO EL ALCOHOL EN C-9 Y POSTERIOR HIDROLISIS DEL THP SE OBTIENE LA PGE₂ (XIX).
- 3) HIDROGENACIÓN SELECTIVA CATALIZADA CON Pd-C DE LA DOBLE LIGADURA CIS, C-5,6 E HIDRÓLISIS DE THP DA LA -- PGF_{1α} (XX).
- 4) HIDROGENACIÓN SELECTIVA DE LA DOBLE LIGADURA CIS, OXIDACIÓN EN C-9 Y POSTERIOR DESPROTECCIÓN DA LA PGE₁ -- (XXI).

LAS PROSTAGLANDINAS PGE₃ Y PGF_{3α} SE OBTIENEN A PARTIR DE LA YODOLACTONA (X) POR REACCIONES SIMILARES, EXCEPTO POR EL ANIÓN UTILIZADO PARA LA FORMACIÓN DE LA ENONA, EL CUAL ES EL ILURO DEL 1-TRIFENIL-FOSFONIO, 2(S)-HIDROXI, CIS-⁴Δ-HEPTANO QUE APORTA LA DOBLE LIGADURA CIS 17-18 CARACTERÍSTICA DE LA SERIE 3.

EN BASE A LO ANTERIOR PUEDE CONSIDERARSE LA SÍNTESIS DE COREY COMO UN EXCELENTE RECURSO A SEGUIR EN LA SÍNTESIS DE NUEVOS Y MEJORES ANÁLOGOS DE LAS PROSTAGLANDINAS NATURALES.

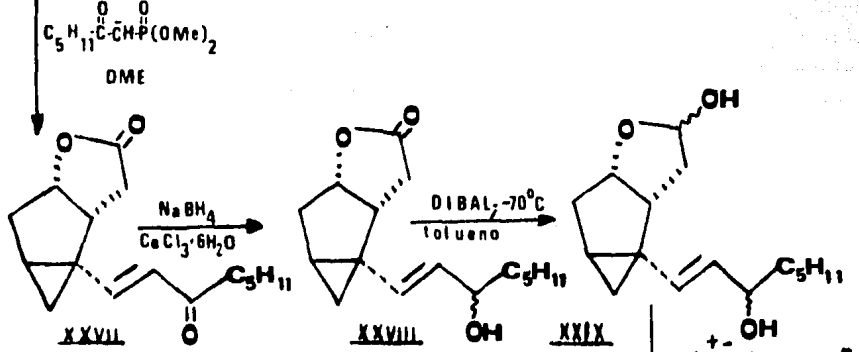
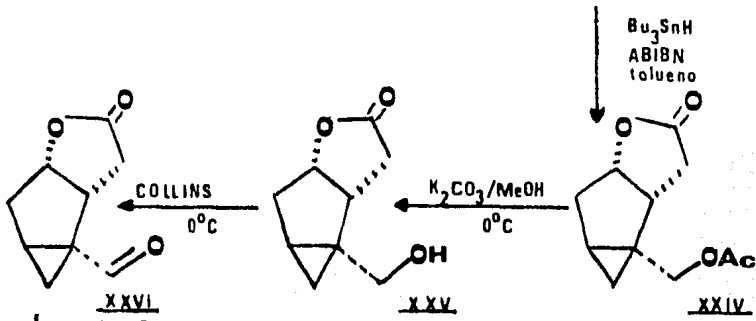
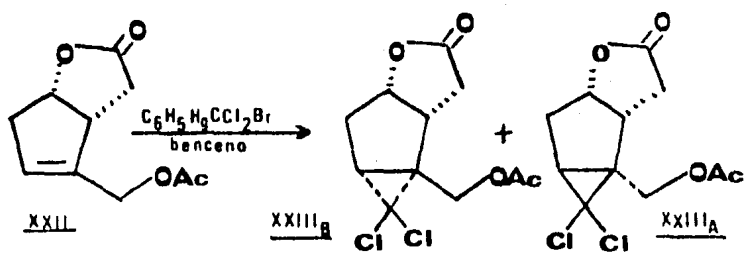
RESULTADOS Y DISCUSION

3. RESULTADOS Y DISCUSION.

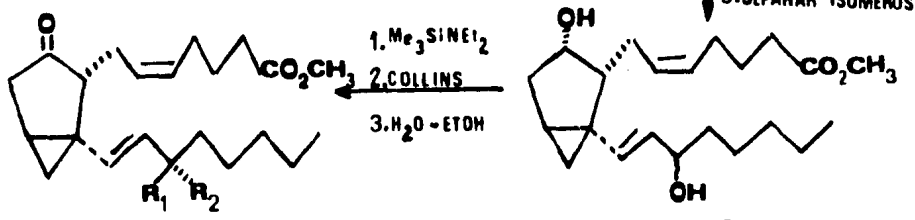
PARA LA SÍNTESIS SE REALIZÓ PRIMERAMENTE LA MODIFICACIÓN, POR LA ADICIÓN DE DIHALOCARBENOS, VÍA CICLOPROPANACIÓN - SOBRE EL ANILLO DE CICLOPENTANO DEL ESQUELETO, CON POSTERIOR DEHALOGENACIÓN REDUCTIVA PARA DAR UN GRUPO METILENO UNIDO A LAS POSICIONES 11 Y 12*, Y DESPUÉS SE INTRODUJERON LAS DOS CADENAS LATERALES, INFERIOR Y SUPERIOR, SIGUIENDO LA RUTA DE E. J. COREY (VER ESQUEMA 2).

LA RUTA SE INICIÓ A PARTIR DE LA LACTONA (O ACETATO ALÍLICO) (XXII)⁴⁵, LA CUAL SE HIZÓ REACCIONAR CON BROMO-DICLOROMETILFENIL-MERCURIO, RESULTANDO DE ÉSTA ADICIÓN 2 - ESTEREOSOMEROS: LOS ADUCTOS 11 β , 12 β -DICLOROMETANO - - (XXIII A) Y 11 α , 12 α -DICLOROMETANO (XXIII B), LOS CUALES FUERON SEPARADOS POR CROMATOGRAFÍA. EL ADUCTO EXO - - - (XXIII A) SE OBTUVÓ EN MAYOR PROPORCIÓN (85%). EL ESPECTRO DE INFRARROJO MOSTRÓ BANDAS EN 1783, 1750 Y 850 cm^{-1} CORRESPONDIENTES AL GRUPO CARBONILO DE LA LACTONA; DEL ÉSTER DEL ACETATO Y DE LA UNIÓN C-Cl RESPECTIVAMENTE. - EL ESPECTRO DE RMN MOSTRÓ LAS SIGUIENTES SEÑALES: SINGULETE EN 2.10 PPM QUE INTEGRÓ PARA LOS 3 PROTONES DEL GRUPO METILO; MULTIPLETE EN 2.45 PPM QUE INTEGRÓ PARA 5 PROTONES DE LAS POSICIONES 7, 10 Y 11; MULTIPLETE EN - 3.24 PARA EL H-8; DOBLETE EN 4.47 PPM PARA LOS DOS PROTONES DEL GRUPO $\text{CH}_2\text{-O}$ Y MULTIPLETE EN 4.84 PPM PARA EL H-9.

(* NUMERACIÓN DE PROSTAGLANDINAS)



1. Me3PCH(CH2)3COO-
2. CH2N2
3. SEPARAR ISOMEROS



XXXI_A: R₁=H; R₂=OH (50%)
 XXXI_B: R₁=OH; R₂=H (50%)

XXX_A MENOS POLAR
 XXX_B MÁS POLAR

ESQUEMA 2.

EL ADUCTO ENDO (XXIIIb) QUE SE OBTUVO EN MENOR PROPORCIÓN (1.7%) PRESENTÓ SEÑALES SIMILARES A (XXIIIa) EN EL ESPECTRO DE RMN, A EXCEPCIÓN DEL MULTIPLETE EN 3.79 PPM PARA EL H-8, Y EL MULTIPLETE EN 5.17 PPM PARA EL H-9. ESTA DIFERENCIA, SE UTILIZARON ⁴⁶ PARA ASIGNAR LA CONFIGURACIÓN β Ó -EXO DEL ANILLO DE CICLOPROPANO EN (XXIIIa), (H-8, 3.24 PPM Y H-9 EN 4.84 PPM), YA QUE LAS SEÑALES PARA ESTOS PROTONES APARECIERON A CAMPO MÁS ALTO CON RESPECTO A LOS PROTONES -H-8 Y H-9 DEL ADUCTO ENDO (XXIIIb).

AL COMPUESTO (XXIIIa) SE LE REALIZÓ UNA DECLORACIÓN REDUCTIVA CON HIDRURO DE TRIBUTIL ESTAÑO, UTILIZANDO AZOBISISOBUTIRONITRILLO (ABIBN) COMO CATALIZADOR, OBTENIÉNDOSE EL 11 β , 12 β METANO (XXIV). EN EL ESPECTRO DE IR DESAPARECE LA SEÑAL PARA EL C-CL Y CONTINUÓ MOSTRANDO LAS BANDAS EN 1782 Y 1743 cm^{-1} PARA LOS GRUPOS CARBONÍLICOS. EN EL ESPECTRO DE RMN SE NOTÓ LA APARICIÓN DE UN MULTIPLETE EN 0.39 PPM QUE INTEGRÓ PARA 1 PROTÓN CORRESPONDIENTE AL H-ENDO DEL METILENO ANULAR Y OTRO MULTIPLETE EN 0.89 PPM PARA EL H-EXO, CON RESPECTO AL ESPECTRO DE (XXIIIa).

LA HIDRÓLISIS DEL COMPUESTO ANTERIOR CON CARBONATO DE POTASIO PRODUCE EL ALCOHOL (XXV) EL CUAL PRESENTÓ EN EL IR LA APARICIÓN DE UNA BANDA EN 3440 cm^{-1} CORRESPONDIENTE A LA VIBRACIÓN DEL ENLACE O-H. EN EL ESPECTRO DE RMN DESAPARECE EL SINGULETE EN 2.08 PPM CORRESPONDIENTE A LOS TRES PROTONES DEL METILO Y APARECE LA SEÑAL DEL PROTÓN HIDROXÍLICO EN 2.20 PPM QUE INTERCAMBIA CON D_2O .

EL COMPUESTO ANTERIOR SE OXIDÓ, EN CONDICIONES MUY SUAVES, CON EL COMPLEJO DE TRIÓXIDO DE CROMO-DIPYRIDINA (COLLINS), PARA OBTENER EL ALDEHÍDO INESTABLE (XXVI), QUE PRESENTÓ EN EL ESPECTRO DE INFRARROJO LAS BANDAS EN 1783 Y 1709 cm^{-1} PARA LOS GRUPOS CARBONILO DE LA LACTONA Y EL ALDEHÍDO RESPECTIVAMENTE, NOTÁNDOSE LA DESAPARICIÓN DE LA BANDA PARA EL GRUPO HIDROXILO, EN EL RMN SE OBSERVÓ LA DESAPARICIÓN DEL CUARTETO PARA LOS DOS PROTONES DEL $\text{CH}_2\text{-O}$ Y LA APARICIÓN DE UN SINGULETE EN 7,71 PPM QUE INTEGRÓ PARA EL PROTÓN DEL ALDEHÍDO.

ESTE ALDEHÍDO NO SE PURIFICÓ, SINO QUE SE SOMETIÓ INMEDIATAMENTE A LA REACCIÓN DE ALQUILACIÓN UTILIZANDO LA MODIFICACIÓN DE HORNER-EMMONS A LA REACCIÓN DE WITTIG CON EL ANIÓN DEL 2-OXO-HEPTIL-FOSFONATO DE DIMETILO⁴⁷, DE ÉSTA MANERA SE FORMÓ LA CADENA LATERAL (ω) EN EL C^{12} PARA DAR LA ENONA (XXVII). ESTA MOSTRÓ EN EL IR BANDAS EN 1780cm^{-1} PARA EL CARBONILO DE LA LACTONA, 1693cm^{-1} PARA LA CETONA INSATURADA Y EN 1620 PARA LA VIBRACIÓN LONGITUDINAL DEL DOBLE ENLACE ENTRE C-13 Y C-14 Y LA CONSIGUIENTE DESAPARICIÓN DE LA BANDA DEL ALDEHÍDO. EN EL RMN PRESENTÓ UN MULTIPLETE MÁS COMPLICADO EN 0,67-2,77 PPM QUE INTEGRÓ PARA 18 PROTONES CORRESPONDIENTES, ADEMÁS DE LOS YA PRESENTES, A LOS PROTONES DE LA CADENA LATERAL INFERIOR, ADEMÁS PRESENTÓ UN DOBLETE DE DOBLETE EN 6,35 PPM PARA LOS 2 PROTONES VINÍLICOS ENTRE C-13 Y C-14 Y LA DESAPARICIÓN DEL PROTÓN ALDEHÍDICO.

COMO SIGUIENTE PASO SE REALIZÓ LA REDUCCIÓN DE LA ENONA CON BOROHIDRURO DE SODIO Y SOLUCIÓN 0.4M DE $\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, PARA OBTENER LA MEZCLA DE ALCOHOLES EPÍMEROS (XXVIII). EN EL ESPECTRO DE IR MOSTRÓ LA APARICIÓN DE LAS BANDAS - EN 3610 Y 3480 cm^{-1} PARA EL GRUPO HIDROXILO Y DESAPARICIÓN DE LA BANDA PARA LA CETONA INSATURADA. EN ES ESPECTRO DE RMN SE OBSERVÓ UN SIGULETE EN 1.65PPM PARA EL PROTÓN HIDROXÍLICO QUE INTERCAMBIO CON D_2O ; MULTILETE EN 4.19PPM PARA EL H-15 Y UN MULTILETE EN 5.51PPM QUE INTEGRÓ PARA LOS DOS PROTONES VINÍLICOS.

AUNQUE, A PRIMERA VISTA, ESTA REDUCCIÓN SE PODRÍA EFECTUAR CON CUALQUIER HIDRURO QUE NO REDUZCA LA LACTONA, YA SEA, NABH_4 , LiAlH_4 , ETC., QUE DEBE HACERSE UNA CONSIDERACIÓN RELATIVA A QUE LA CETONA EN C-15 ES α - β INSATURADA Y EL NABH_4 PUEDE OCASIONAR PROBLEMAS AL PROVOCAR LA REDUCCIÓN PARCIAL DE LA DOBLE LIGADURA. SIN EMBARGO, SE HA ENCONTRADO^{48,49}, QUE EL NABH_4 EN COMBINACIÓN CON CeCl_3 REDUCE - SELECTIVAMENTE CETONAS α - β INSATURADAS A SUS ALCOHOLES - ALÍLICOS CORRESPONDIENTES.

POSTERIORMENTE, SE REALIZÓ LA REDUCCIÓN DEL CARBONILO DE LA LACTONA CON HIDRURO DE DIISOBUTILALUMINIO (DIBAL) PARA PRODUCIR EL HEMIACTAL (XXIX).

ESTE HEMIACTAL PUEDE PRESENTAR UN EQUILIBRIO ENTRE A Y B (FIG.7) CON EL CORRESPONDIENTE HIDROXIALDEHÍDO. SIN EM

-BARGO, EL COMPUESTO SE ENCONTRÓ COMO HEMIACETAL CÍCLICO, YA QUE EN EL INFRARROJO Y R.M.N. NO APARECEN SEÑALES CORRESPONDIENTES A LA PRESENCIA DE LA ESTRUCTURA B.

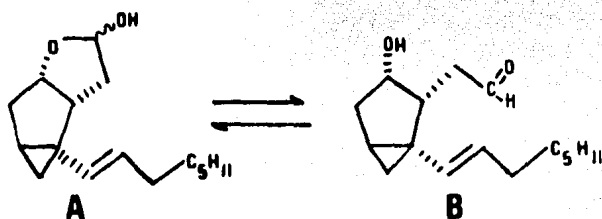


FIG. 7

EN EL ESPECTRO DE RMN APARECEN 2 SEÑALES SIMPLES EN 1.90 Y 3.65 PPM CORRESPONDIENTES A LOS PROTONES HIDROXÍLICOS QUE INTERCAMBIAN CON D₂O.

EL HEMIACETAL SE SOMETIÓ A LA REACCIÓN DE WITTING UTILIZANDO COMO ILURO EL BROMURO DEL 5-PENTAN-1-OICO-TRIFENILFOSFONIO, OBTENIENDO LA MEZCLA DE LOS ÁCIDOS, QUE SE ESTERIFICARON CON UN EXCESO DE DIAZOMETANO PARA PROTEGER EL GRUPO CARBOXILO, ADEMÁS LA ESTERIFICACIÓN PERMITIÓ SE PARAR LOS 2 ISÓMEROS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA, DEBIDO A LA DIFERENCIA EN SU R.F. QUE NO PRESENTARON EN SU FORMA ÁCIDA.

EL ÉSTER MENOS POLAR (XXXa) PRESENTÓ EN EL ESPECTRO DE INFRARROJO UNA BANDA FINA Y UNA BANDA ANCHA EN 3610 Y 3480cm⁻¹ RESPECTIVAMENTE DEBIDA A LAS VIBRACIONES PRODU-

-CIDAS POR LOS GRUPOS HIDROXÍLICOS EN LOS C-9 Y C-15 Y BANDAS EN 1730 cm^{-1} PARA EL GRUPO CARBONILO DEL ÉSTER Y EN 1665 Y 975 cm^{-1} CORRESPONDIENTES A LOS DOBLES ENLACES EN C-13, C-14 Y C-5, C-6. EN EL RMN MOSTRÓ LAS SIGUIENTES SEÑALES: EN 1.77 ppm PARA LOS PROTONES HIDROXÍLICOS QUE INTERCAMBIAN NOTABLEMENTE CON D_2O ; SINGULETE EN 3.61 ppm PARA TRES PROTONES DEL MÉTIL ÉSTER; DOBLETE DE DOBLETE EN 5.29 ppm QUE INTEGRÓ PARA UN PROTÓN DEL H-14; MULTIPLETE CENTRADO EN 5.41 ppm QUE INTEGRÓ PARA LOS DOS PROTONES VINÍLICOS H-5 Y H-6 Y UN DOBLETE EN 5.99 ppm PARA EL PROTÓN VINÍLICO H-13.

LAS SEÑALES PARA EL ISÓMERO MÁS POLAR (XXXb) PRESENTADAS EN EL INFRARROJO Y R.M.N. SON SIMILARES A (XXXa). COMO PUEDE VERSE NO EXISTE UNA DIFERENCIACIÓN NETA ENTRE ESTOS DOS ISÓMEROS, QUE PERMITA ELUCIDAR LA CONFIGURACIÓN RELATIVA DEL GRUPO HIDROXILO EN EL C-15.

COMO LAS PGE NATURALES TIENEN UN GRUPO CETO EN POSICIÓN 9, EL ÚLTIMO PASO PARA OBTENER EL ANÁLOGO, ES OXIDAR EL HIDROXILO EN ESTA POSICIÓN, PROTEGIENDO PREVIAMENTE EL HIDROXILO EN C-15. ENTONCES SE REALIZÓ UNA SILILACIÓN SELECTIVA⁵⁰ DE (XXa) Y (XXXb) CON TRIMETIL-SILIL-DIETILAMINA, SEGUIDA POR LA OXIDACIÓN CON REACTIVO DE COLLINS Y POSTERIOR DESPROTECCIÓN CON ÉTANOL Y AGUA PARA DAR LOS ESTERES METÍLICOS 9-OXO EPIMÉRICOS (XXXIa) Y (XXXIb) QUE SE PURIFICARON POR SEPARADO, EN CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA.

LOS RESULTADOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS ISÓMEROS XXXIA Y XXXIB SON MUY SEMEJANTES, MOSTRANDO EN EL INFRARROJO LAS SIGUIENTES SEÑALES: UNA BANDA FINA Y UNA ANCHA EN 3620 Y 3500 cm^{-1} PARA (XXXIA) Y 3625 Y 3520 PARA (XXXIB) PARA EL GRUPO O-H Y LAS BANDAS EN 1740 Y 958 cm^{-1} DEBIDAS A LAS VIBRACIONES DEL GRUPO CARBONILO Y ENLACES VINÍLICOS RESPECTIVAMENTE.

EN EL ESPECTRO DE RMN MOSTRÓ SEÑALES SIMILARES EN AMBOS CESOS, NOTÁNDOSE CAMBIOS EN: UN MULTIPLETE EN 4.07PPM QUE INTEGRÓ PARA 1 PROTÓN CORRESPONDIENTE AL H-15; MULTIPLETE EN 5.44PPM PARA LOS 3 PROTONES H-5, H-6 Y H-14 Y UN DOBLETE EN 6.03PPM DEBIDO AL PROTÓN DEL H-13, DESAPARECIENDO LA SEÑAL PARA EL PROTÓN H-9.

LAS PROSTAGLANDINAS FINALES (XXXIA) Y (XXXIB) OBTENIDAS POR ESTA RUTA FUERON ENVIADAS A PRUEBAS BIOLÓGICAS, RESULTANDO DE LA ACTIVIDAD PRESENTADA, LA DIFERENCIACIÓN ENTRE LAS DOS. AL ISÓMERO XXXIA SE LE ASIGNÓ LA CONFIGURACIÓN α PARA EL OH, YA QUE POR CORRELACIÓN SE DEMOSTRÓ QUE PRESENTA MAYOR ACTIVIDAD QUE SU ISÓMERO.⁵¹

PARTE EXPERIMENTAL

LAS CONSTANTES FÍSICAS DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS FUERON DETERMINADAS POR EL DEPARTAMENTO ANALÍTICO DE SYNTEX, S.A.

LOS ESPECTROS DE ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO, (I.R.) SE DETERMINARON EN UN ESPECTROFÓTOMETRO PERKIN ELMER-1420, UTILIZANDO COMO DISOLVENTE CLOROFORMO EN PELÍCULA EN CASO ESPECIFICADO.

LOS ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (R.M.N.) FUERON REGISTRADOS EN LOS ESPECTROFOTOMETROS ANALÍTICOS: VARIAN T-60 VARIAN EM-390 Ó HA-22,, UTILIZANDO COMO DISOLVENTE CLOROFORMO DEUTERADO Y TETRAMETILSILANO COMO REFERENCIA. EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS ESPECTROS SE UTILIZARON LAS SIGUIENTES ABREVIATURAS: S, SINGULETE; M, MULTIPLETE; D, DOBLETE; T, TRIPLETE; C, CUARTETO Y DD, DOBLETE DE DOBLETE.

LOS ESPECTROS DE MASA SE MIDIERON EN UN ESPECTROFOTOMETRO -- VARIAN MAT-311A.

LOS ANÁLISIS ELEMENTALES SE REALIZARON EN LOS LABORATORIOS - MICRO-TECH, INC. EN SHOKIE, ILLINOIS, U.S.A.

LA MEDICIÓN DE LOS PUNTOS DE FUSIÓN SE REALIZARON EN UN APARATO BÜCHI-510-K, PREVIA RECRISTALIZACIÓN DEL COMPUESTO.

PARA CONTROLAR EL CURSO DE LAS REACCIONES SE UTILIZÓ LA CROMOTOGRAFÍA EN CAPA FINA (C.C.F.) UTILIZANDO COMO ABSORVENTE SÍLICA GEL TIPO 60-G DE MERCK, Y COMO REVELADORES; SOLUCIÓN AL 20%

DE CoCl_2 (EN H_2SO_4 AL 10%) LUZ ULTRAVIOLETA Y VAPORES DE YODO.

PARA LAS PURIFICACIONES Y SEPARACIONES DE LOS PRODUCTOS, SE UTILIZARON LAS TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS DE PLACAS PREPARATIVAS (CCF) Y CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA (CC). EN LAS PLACAS (90 X 20 CM), SE UTILIZÓ SÍLICA GEL 60-G DE MERCK COMO ADSORBENTE.

EN LAS COLUMNAS DE UTILIZÓ COMO FASE ESTACIONARIA, SÍLICA GEL 60 DE MERCK PARA C.C., TAMAÑO DE PARTÍCULA DE 0,040-0,063 MM Y SIGUIENDO LA TÉCNICA FLASH [W. CLARK STILL; M. KAHN AND A. MITRA J.ORG CHEM. **14**, 2323, (1978)].

NOTA : LA ASIGNACIÓN DE LOS PROTONES CORRESPONDIENTES A CADA SEÑAL EN EL ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ESTA BASADA EN LA NUMERACIÓN DE PROSTAGLANDINAS.

4. PARTE EXPERIMENTAL

SÍNTESIS DEL ÁCIDO (2' α -HIDROXI-4' β ,5' β -DICLOROMETILEN-5' ACETOXIMETIL-CICLOPENT-1' α -IL) ACÉTICO 1,2'-LACTONA (XXIIIA)

UNA MEZCLA DE 10,2G (52MMOLES) DEL ACETATO (XXII) DISUELTOS EN 163 ML DE BENCENO ANHIDRO Y 41G (93MMOLES) DE BROMO-DICLOROMETIL-FENIL-MERCURIO SE CALENTÓ A TEMPERATURA DE REFLUJO Y AGITÓ DURANTE 21 HORAS. LA MEZCLA RESULTANTE SE ENFRIÓ, FILTRÓ Y EL SÓLIDO SE LAVÓ CON BENCENO. EL FILTRADO Y LAVADOS SE EVAPORARON A SEQUEDAD, EN VACÍO. EL RESIDUO SE DISOLVIÓ EN 90 ML DE ÉTER, ELIMINANDO LAS SALES MERCURIALES INSOLUBLES POR FILTRACIÓN. EL FILTRADO SE EVAPORÓ Y EL RESIDUO SE RECRISTALIZÓ DE ÉTER OBTENIÉNDOSE 10,4G DEL 11 β -12 β DICLOROMETANO (XXIIIA). LAS AGUAS MADRES DE LA RECRISTALIZACIÓN ANTERIOR SE PURIFICARON POR CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA USANDO 267G DE SÍLICA GEL. DE LAS FRACCIONES ELUIDAS CON HEXANO-ACETATO DE ETILO 70:30, SE OBTUVIERON 2,05 ADICIONALES DEL COMPUESTO, LO QUE DIO UN RENDIMIENTO TOTAL DE 12,45G (85%) P.F. 80°C; I.R.: 3030,1783,1750,850 cm^{-1} ; R.M.N.: (PPM) 2.10 (s,3H,CH₃), 1.98-2.93 (m,5H,H-7,10,11), 3.24 (m,1H,H-8), 4.47 (d,J=6HZ,2H,CH₂O), 4.84 (m,1H,H-9). E.M. 279G/MOL, M/Z=218 [M-HOAc], 220 [M+2], 222 [M+4]; ANÁLISIS CALCULADO PARA C₁₁H₁₂Cl₂O₄: C;47.35, H;4.34, Cl: 25.42%; ENCONTRADO :C: 47.33, H; 4.18, Cl:25.53%

DE LAS FRACCIONES ELUIDAS CON HEXANO-ACETATO DE ETILO 1:1 SE OBTUVIERON 240MG (1.71%) DEL 11, 12 -DICLOROMETANO - (XXIII B). P.F. 150-155°C; I.R.: 1783, 1251 cm^{-1} ; R.M.N.: - (PPM) 2.13 (s, 3H), 2.50-2.87 (m, 5H), 3.79 (m, 1H, H-8), - 4.42 (c, J=12.3Hz, 2H), 5.17 (m, 1H, H-9); ANÁLISIS CALCULADO PARA $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_4$ (%): C: 47.35, H: 4.34, Cl: 25.42, ENCONTRADO: C: 47.22, H: 4.34, Cl: 24.14.

SÍNTESIS DEL ÁCIDO (2 -HIDROXI-4' β , 5' β , - METILEN-5' α - ACETOXIMETIL-CICLOPENT-1' α -IL) ACÉTICO 1,2'-LACTONA. (XXIV).

UNA SOLUCIÓN DE 12.4G (43 MMOLES) DEL COMPUESTO (XXIII A) EN 274.5ML DE TOLUENO ANHIDRO, 64.6G (222 MMOLES) DE HIDRURO DE TRIBUTIL ESTAÑO Y 453MG (3.32 MMOL) DE AZOBIS-ISOBUTIRONITRILLO SE AGITÓ Y REFLUJÓ DURANTE 42 HORAS. EL DISOLVENTE SE EVAPORÓ A SEQUEDAD, EN VACÍO, Y EL RESIDUO SE DISOLVIÓ EN UNA MEZCLA DE ACETATO DE ETILO: ÉTER 1:1 (1000 ML). ESTA MEZCLA SE LAVÓ CON 50 ML DE NaOH AL 5% Y DESPUÉS CON AGUA DESTILADA Y SOLUCIÓN SATURADA DE NaCl HASTA NEUTRALIDAD. LA SOLUCIÓN SE SECÓ SOBRE SULFATO DE MAGNESIO ANHIDRO Y SE EVAPORÓ EN VACÍO. EL RESIDUO SE RECRISTALIZÓ DE ÉTER PARA DAR 4G DEL ACETATO (XXIV). LAS AGUAS MADRES DE LA RECRISTALIZACIÓN ANTERIOR SE PURIFICARON POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA EN SÍLICA GEL, UTILIZANDO EL SISTEMA HEXANO-ACETATO DE ETILO 65:35, LO QUE DIO 0.983G (55%). P.F. 62°C; I.R.: 1782, 1743 cm^{-1} ; R.M.N.: (PPM), 0.39 (m, 1H, H_{ENDO}), 0.89 (m, 1H, H_{EXO}) 1.65 (m, 1H, H-11), 2.08 (s, 3H, CH_3CO), 2.62 (m, 5H, H-7, 8, 10),

4,12 (c, J=12Hz, 2H, CH₂-O), 4,72 (c, J=6.5Hz, 1H, H-9). E.M.: 210G/MOL, M/Z= 150 [M-HOAc]⁺ POR I.Q: ANÁLISIS CALCULADO PARA C₁₁H₁₄O₄: (%), C: 62.91, H: 6.72, ENCONTRADO: C: 62.85, H: 6.80.

SÍNTESIS DEL ÁCIDO (2'α-HIDROXI-4'β, 5'β-METILEN-5β-HIDROXIMETIL-CICLOPENT-1'α-IL) ACÉTICO-1,2'-LACTONA (XXV)

2.56g (12.1 MMOL) DEL ACETATO (XXIV) SE DISOLVIERON EN 21.3ML DE METANOL ANHIDRO Y SE ADICIONARON 1.68g (12.1MMOL) DE CARBONATO DE POTASIO ANHIDRO GRANULAR. LA MEZCLA SE AGITÓ, A TEMPERATURA AMBIENTE, POR 1 HORA. SE ENFRIÓ A 0°C Y SE AGREGÓ LENTAMENTE 24.3ML DE HCl 1N. SE AGITÓ 30 MINUTOS MÁS. SE EVAPORÓ EL METANOL, EN VACÍO, Y EL RESIDUO SE EXTRAJÓ CON ACETATO DE ETILO (5 X 60ML). LOS EXTRACTOS ORGÁNICOS SE LAVARON CON 50 ML DE SOLUCIÓN SATURADA DE NaCl A PH NEUTRO Y SE SECARON CON SULFATO DE MAGNESIO ANHIDRO. EL DISOLVENTE SE EVAPORÓ A SEQUEDAD CON VACÍO, OBTENIÉNDOSE 1.7g (89%) DEL ALCOHOL (XXV), P.F. (ÉTER) 50° C; I.R. (PELÍCULA): 3440, 2950, 2880, 1775 cm⁻¹; R.M.N.: (PPM), 0.32 (t, J_{GEN} ≈ J_{TRANS} = 5.7 Hz, 1H, H_{ENDO}), 0.74 (dd, J_{GEN} = 5.7Hz, J_{CIS} = 7.3Hz, 1H, H_{EXO}), 1.42 (m, 1H, H-11), 1.83-2.50 (m, 2H, H-10), 2.66 (m, 2H, H-7α, β), 3.04 (m, 1H, H-8), 3.64 (c, J=11.6 Hz, 2H, CH₂-O), 4.74 (c, J=7.5Hz, 1H, H-9).: ANÁLISIS CÁLCULADO PARA C₉H₁₂O₃ (%): C: 64.35, H: 7.20, ENCONTRADO: C: 64.18, H: 7.12.

SÍNTESIS DEL ÁCIDO (2' α -HIDROXI-4' β ,5' β -METILEN-5' α -FORMIL-CICLOPENT-1' α -IL) ACÉTICO 1,2'-LACTONA. (XXVI)

EN UN MATRAZ DE FONDO REDONDO DE TRES BOCAS, PROVISTO DE AGITADOR MECÁNICO Y TERMÓMETRO, SE AGITARON 70.42G DE CELI TA Y 351 ML DE CLORURO DE METILENO ANHIDRO. LA MEZCLA SE ENFRIÓ A 0°C Y SE AGREGARON 35.21G (136MMOL) DEL REACTIVO DE COLLINS. LA MEZCLA SE ENFRIÓ A -5°C Y SE ADICIONARON - 2.7G (16MMOL) DEL ALCOHOL (XXV) DISUELTOS EN 34 ML DE -- CH₂Cl₂ ANH. LA REACCIÓN SE AGITÓ DE 0°C POR 20 MINUTOS Y - SE ADICIONARON 70.4G DE BISULFATO DE SODIO, SE AGITÓ 10 -- MINUTOS MÁS Y LA MEZCLA SE FILTRÓ SOBRE UNA CAPA DE MgSO₄ ANHIDRO Y EL SÓLIDO SE LAVÓ CON CH₂Cl₂ ANH. EL FILTRADO Y LAVADOS SE JUNTARON Y EVAPORARON A SEQUEDAD CON VACÍO. SE OBTUVÓ 3G DEL ALDEHÍDO (XXVI), EL CUAL FUE UTILIZADO - SIN PURIFICAR PARA LA SIGUIENTE REACCIÓN. ACEITE; I.R.: 1783,1709cm⁻¹R.M.N.: (PPM)0.87-1.08 (M, 1H), 1.30-4.18 - (M,7H), 4.80-5.17 (C,J= 7.4 Hz, 1H), 7.71 (S, 1H).

SÍNTESIS DEL ÁCIDO [2' α -HIDROXI-4' β ,5' β -METILEN-5' α (3' OXO-OCT-1' (TRANS)-EN-1''-IL) CICLOPENT-1' α -IL] ACÉTICO 1,2' LACTONA. (ENONA) (XXVII)

EN UN MATRAZ DE FONDO REDONDO DE TRES BOCAS Y BAJO ATMÓS FERA DE ARGÓN, SE COLOCARÓN 823 MG (17MMOL) DE HIDRURO DE SODIO (50%), EN ACEITE MINERAL, Y SE ELIMINÓ ESTE ACEI TE LAVANDO 3 VECES CON HEXANO ANHIDRO. EL RESIDUO SE RE-

SUSPENDIÓ EN 128ML DE DIMETOXIETANO ANH. (DME), Y SE AGREGARON 3.79G (17MMOL) DEL 2-OXO-HEPTIL FOSFONATO DE DIMETILO, DISUELTOS EN 60 ML DE DME Y LA MEZCLA SE AGITÓ A TEMPERATURA AMBIENTE POR 1 HORA; DESPUÉS DE ESTE TIEMPO, SE FORMÓ UN PRECIPITADO GELATINOSO BLANCO. ENTONCES SE ADICIONÓ EL ALDEHÍDO CRUDO (XXVI) DISUELTO EN 82ML DE DME - ANHIDRO Y SE DEJÓ AGITAR LA MEZCLA BAJO ATMÓSFERA DE ARGÓN POR 2 HORAS. SE AGREGARON 0.4 ML DE ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL HASTA PH NEUTRO Y SE EVAPORÓ EL SOLVENTE, CON VACÍO, HASTA SEQUEDAD. EL RESIDUO SE REDISOLVIÓ EN ACETATO DE ETILO, SE FILTRÓ SOBRE CELITA Y EVAPORÓ A SEQUEDAD. ESTE ÚLTIMO - RESIDUO SE PURIFICÓ POR CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA "FLASH", USANDO 142G DE SÍLICA GEL 60. DE LAS FRACCIONES ELUÍDAS - CON HEXANO-ACETATO DE ETILO 80:20 SE OBTUVIERON 2.45G -- (58.5%) DE LA ENONA (XXVII); P.F. 50°C, I.R. 3030, 2940, 1780, 1693, 1620 cm^{-1} ; R.M.N.: (PPM) 0.67-2.77 (M,18H), 3.12 (M, 1H, H-8), 4.73 (DD, J= 7.2Hz, 1H, H-9), 6.40 -- (DD, J= 16.5Hz, 2H, H-13,H-14); E.M.: 262G/MOL, M/Z= 262 (M^+) POR I.E.; ANÁLISIS CALCULADO PARA $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (%): -- C:73.20, H: 8.44, ENCONTRADO : C: 73.19, H; 8.50.

SÍNTESIS DEL ÁCIDO [2' α -HIDROXI-4' β ,5' β -METILEN-5' α - (3' ξ HIDROXI-OCT-1' ' (TRANS)-EN-1''-IL)CICLOPENT-1' α -IL] - ACÉTICO-1,2'-LACTONA. (XXVIII).

A UNA SOLUCIÓN DE 2.15G (8.19 MMOL) DE LA ENONA (XXVII) EN 4.47 ML DE METANOL ANHIDRO, SE AGREGARON 24.75 ML (9.83 MMOL).

DE UNA SOLUCIÓN 0,4M DE $\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Y LA MEZCLA SE ENFRIÓ A -0°C Y SE ADICIONÓ 325,49 MG (8,59MMOL) DE BOROHIDRURO DE SODIO, DIVIDIDO EN TRES PORCIONES, CON INTERVALOS DE UN MINUTO. LA REACCIÓN SE AGITÓ 10 MINUTOS A 0°C Y SE ADICIONÓ 20 ML DE H_2O DESTILADA. LA FASE ACUOSA SE EXTRAE CON ACETATO DE ETILO (2 X 100ML) Y LOS EXTRACTOS SE LAVARON CON AGUA Y SOLUCIÓN SATURADA DE NaCl A NEUTRALIDAD. SE SECÓ CON MgSO_4 ANHIDRO Y SE EVAPORÓ A SEQUEDAD, CON VACÍO. EL RESIDUO SE PURIFICÓ POR CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA "FLASH", USANDO 65G DE SÍLICA GEL 60 Y SE ELUYÓ CON HEXANO-ACETATO DE ETILO 60:40 OBTENIÉNDOSE 1,58G (73%) DE LA MEZCLA DE ALCOHOLES (XXVIII). ACEITE; I.R.: 3610, 3480, 1775, 1670 cm^{-1} ; R.M.N.: (PPM), 0,54 (M, 2H, HENDO, EXO), 0,90 (M, 3H, CH_3), 1,14-2,72 (M, 13H), 3,18 (M, 1H, H-8), 4,19 (M, 1H, H-15), 4,69 (C, $J=7,5\text{Hz}$, 1H, H-9), 5,51 (M, 2H, H-13, H-14); E.M.: 264G/MOL, $m/z=264 [M^+]$ POR I.E.; E.M. ALTA RESOLUCIÓN, m/z TEÓRICO= 264,1725, m/z MEDIDO= 264,1732.

SÍNTESIS DE LOS ESTERES METÍLICOS DE LOS ÁCIDOS 9α , 15α - 9α , 15β -DIHIDROXI- 11β , 12β -METILEN-PROSTA-5 (CIS), 13 (TRANS) DIENÓICOS. (XXXA Y XXXB)

LOS 527,3 MG (1,9MMOL) DE LA MEZCLA DE ALCOHOLES (XXVIII) SE DISOLVIÓ EN 15,1 ML DE TOLUENO ANHIDRO Y SE ENFRIÓ A -70°C , Y ENTONCES SE ADICIONARON 3,4 ML (4,6 MMOL) DE UNA SOLUCIÓN DE DIBAL 1:3 (1 ML DE DIBAL EN 3 ML DE TOLUENO ANHIDRO). LA MEZCLA SE AGITÓ POR 15 MINUTOS A -70°C Y EL EXCESO DE HIDRURO SE DESTRUYÓ CON METANOL HASTA QUE CESÓ EL DESPRENDIMIENTO

DE GAS. SE AGITÓ A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA LA APARICIÓN DE UN PRECIPITADO GELATINOSO Y SE AGREGÓ ACETATO DE ETILO AGITÁNDOSE 20 MINUTOS MÁS. LA MEZCLA SE FILTRÓ SOBRE CELITA Y LAVÓ CON ACETATO DE ETILO, EL FILTRADO Y LAVADOS SE JUNTARON Y EVAPORARON CON VACÍO, A SEQUEDAD, DANDO 480MG DEL HEMIIACETAL INTERMEDIARIO (XXIX). ACEITE: I.R.: 3600, 3420, 1665 cm^{-1} R.M.N. (PPM), 0.28-0.50 (t, J=4.5Hz, 1H), 0.75 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.10-2.44 (m, 15H), 2.90-3.25 (m, 1H), 3.65 (s, 1H, OH), 4.20 (d, J=6Hz, 1H, H-15), 4.23-4.60 (m, 1H, H-9), 5.23-5.76 (m, 2H).

EN UN MATRAZ DE FONDO REDONDO DE 3 BOCAS, BAJO ATMOSFERA DE ARGÓN SE DISOLVIERON 4.0g (9mmol) DEL BROMURO DEL 5-PENTANOICO TRIFENIL FOSFONIO EN 7.2ML DE DIMETILSULFÓXIDO (DMSO) ANHIDRO A ESTA SOLUCIÓN SE ADICIONÓ 8.56 ML DE UNA SOLUCIÓN 2N DE LA SAL DE SODIO DEL DMSO Y SE AGITÓ POR 10 MINUTOS TOMANDO INMEDIATAMENTE UNA COLORACIÓN ROJA INTENSA. ENTONCES SE AGREGARON 480 MG (1.8mmol) DEL HEMIIACETAL ANTERIOR DISUELTOS EN 6.7 ML DE DMSO. LA REACCIÓN SE AGITÓ POR 2 HORAS A 35° DESPUÉS SE ENFRIÓ A TEMPERATURA AMBIENTE Y SE ADICIONARON 20 ML DE AGUA DESTILADA. SE EXTRAJÓ LA MEZCLA CON ACETATO DE ETILO-ETER 1:1 (2 x 100 ML). LA FASE ACUOSA SE ENFRIÓ Y ACIDIFICÓ A PH 6.5 CON UNA SOLUCIÓN SATURADA DE AC. OXÁLICO. LOS PRODUCTOS FUERON EXTRAÍDOS CON UNA MEZCLA DE PENTANO-ETER 1:1 (3 x 60ML) Y FUERON LAVADOS CON SOLUCIÓN SATURADA DE NaCl. SE SECÓ SOBRE MgSO_4 Y EVAPORÓ A SEQUEDAD CON VACÍO.

OBTENIENDOSE 614 MG DE LA MEZCLA DE LOS ÁCIDOS. ESTOS SE ESTERIFICARON, DIRECTAMENTE, CON UN EXCESO DE DIAZOMETANO⁵² EN SOLUCIÓN ÉTEREA. LA MEZCLA CRUDA, DE LOS ÉSTERES SE PURIFICÓ, POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA EN SÍLICE, USANDO CLORURO DE METILENO-ETER 70:30 COMO ELUYENTE. DE ESTA MANERA FUERON OBTENIDOS 164,9 MG - (25%) DEL ISOMERO MENOS POLAR (XXXA); ACEITE; I.R.: 3610, 3480, 2940 1730, 1665, 975 cm^{-1} ; R.M.N.: (PPM) 0,59 (M, 2H, HENDO, EXO), 0,87 (M, 3H, CH_3), 1,24-2,36 (M, 20H), 3,61 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 3,90-4,16 (M, 2H, H-9,15), 5,20 (DD, $J_{13,14} = 15,6\text{Hz}$, $J_{-14,15} = 6,9\text{Hz}$, 1H, H-14), 5,41 (M, 2H, H-5, H-6), 5,99 (D, $J_{13,14} = 15,4\text{Hz}$, 1H, H-13); E.M.: 3646/ MOL, $\text{M/Z} = 346 [\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 2,6% POR I.E.; E.M. ALTA RESOLUCIÓN M/Z TEÓRICO = 364,2613, MEDIDO : $\text{M/Z} = 364,2627$, Y 201,8MG - (30,4%) DEL ISÓMERO MÁS POLAR (XXXB); ACEITE; I.R.: 3610, 3480, 2940, 1730, 1660, 975 cm^{-1} ; R.M.N.: (PPM), 0,58 (M, 2H), 0,87 (M, 3H), 1,24-2,36 (M, 20H), 3,62 (s, 3H), 3,90 4,15 (M, 2H), 5,28 (DD, $J_{-13,14} = 15,4\text{Hz}$, $H_{14,15} = 7,2\text{Hz}$, 1H), 5,47 (M, 2H), 5,99 (D, $J_{13,14} = 15,4\text{Hz}$, 1H). E.M. $\text{M/Z} = 346 [\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 2,8% POR I.E.; E.M. ALTA RESOLUCIÓN: M/Z TEÓRICO = 364,2613, M/Z MEDIDO = 364,2620.

SÍNTESIS DEL ÉSTER METÍLICO DEL ÁCIDO 15-HIDROXI-9-OXO-11 β , 12 β -METILEN-PROSTA-5 (CIS), 13 (TRANS) DIENOICO. (XXXIA).

EL ALCOHOL MENOS POLAR (XXXA) (150MG, 0,438 MMOL) SE DISOLVIÓ EN 2,5ML DE ACETONA ANHIDRA Y SE ENFRIÓ A -45°C . SE AGREGARON 2,51 ML DE TRIMETIL-SILIL-DIETILAMINA Y SE AGITÓ A 45° POR 5 HORAS. SE AGREGARON 1,88 ML DE METANOL ANHIDRO, LA TEMPERATURA DE REACCIÓN SE ELEVÓ A 10°C Y EL SOLVENTE SE EVAPORÓ, CON VACÍO, OBTENIENDOSE 1,88 MG (1,2%) DEL ISÓMERO MENOS POLAR (XXXIA); ACEITE; I.R.: 3610, 3480, 2940, 1730, 1660, 975 cm^{-1} ; R.M.N.: (PPM) 0,58 (M, 2H), 0,87 (M, 3H), 1,24-2,36 (M, 20H), 3,62 (s, 3H), 3,90 4,15 (M, 2H), 5,28 (DD, $J_{-13,14} = 15,4\text{Hz}$, $H_{14,15} = 7,2\text{Hz}$, 1H), 5,47 (M, 2H), 5,99 (D, $J_{13,14} = 15,4\text{Hz}$, 1H). E.M. $\text{M/Z} = 346 [\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 2,8% POR I.E.; E.M. ALTA RESOLUCIÓN: M/Z TEÓRICO = 364,2613, M/Z MEDIDO = 364,2620.

NIENDO 170 MG (89%) DEL COMPUESTO 15-TRIMETILSILOXI. EN UN -
 MATRAZ DE FONDO REDONDO DE TRES BOCAS SE ENFRÍÓ 24ML DE CH_2Cl_2
 ANHIDRO A 0°C Y SE AGREGÓ 1.67G DE CELITA (SECA A 125°C POR -
 24 HORAS) Y 835 MG (8 EQ.) DEL REACTIVO DE COLLINS. A ESTA -
 MEZCLA SE AGREGARON LOS 170MG (0.38MMOL) DE 15-TRIMETILSILOXI
 ANTERIOR, DISUELTOS EN 3ML DE CH_2Cl_2 ANHIDRO. LA REACCIÓN SE -
 AGITÓ A 0°C POR 15 MINUTOS Y SE AGREGÓ 1.67 G DE BISULFATO DE
 SODIO, CONTINUANDO LA AGITACIÓN A 0° OTROS 10 MINUTOS. LA MEZ-
 CLA SE FILTRÓ A TRAVÉS DE UNA CAPA DE SULFATO DE MAGNESIO Y EL
 SÓLIDO SE LAVÓ CON CH_2Cl_2 . EL FILTRADO Y LAVADOS COMBINADOS
 SE EVAPORARON, CON VACÍO, A UNA TEMPERATURA MENOR DE 10°C , OB-
 TENIENDO ASÍ 170MG DEL 15-TRIMETILSILOXI-9-CETONA, QUE FUÉ -
 HIDROLIZADO INMEDIATAMENTE, CON UNA SOLUCIÓN DE ETANOL (5.2ML)
 Y H_2O (2.2ML). LA MEZCLA SE AGITÓ A TEMPERATURA AMBIENTE POR
 3.5 HORAS, EL ETANOL SE EVAPORÓ CON VACÍO Y EL RESIDUO SE DILU-
 YÓ CON ÉTER. LA FASE ÉTEREA SE LAVÓ CON SOLUCIÓN SATURADA DE
 NaCl , SECÓ SOBRE MgSO_4 ANHIDRO Y EVAPORÓ. SE OBTUVO 147MG DE
 LA CETONA (XXXIA) QUE SE PURIFICÓ POR C.C.F. SOBRE SÍLICE, -
 USANDO DICLOROMETANO-ÉTER COMO ELUYENTE, DANDTO 67MG (50%) -
 PUROS. ACEITE; I.R.: 3620, 3500, 1740, 958cm^{-1} ; R.M.N. (PPM),
 0.20-0.34 (M, 2H, H_{ENDO} Y H_{EXO}), 0.87 (M, 3H, CH_3), 1.03-2.72
 (M, 20H), 3.62 (S, 3H, OCH), 4.07 (M, 1H, H-15), 5.44 (M, 3H, H-5, 6
 14), 6.03 (D, J= 15Hz, 1H, H-13); ANÁLISIS CALCULADO PARA $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$
 (%): C:72.89, H:9.45, ENCONTRADO :C:72.66, H:9.64.

SÍNTESIS DEL ÉTER METÍLICO DEL ÁCIDO 15 β -HIDROXI-9-OKO-11 β , 12 β -
 METILEN-PROSTA-5(CIS), 13 (TRANS) DIENOICO. (XXXIB)

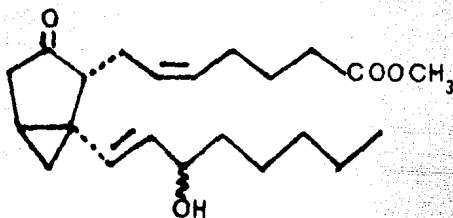
LA CETONA MÁS POLAR (XXXIB) FUÉ PREPARADA DE LA MISMA MANERA -
DESCRITA PARA (XXXIA). DESPUÉS SE PURIFICÓ POR C.C.F, EN SÍLI-
CE, USANDO COMO ELUYENTE CH_2Cl_2 -ÉTER 90:10, OBTENIENDO 77.7 MG
(58%) DE LA CETONA PURA (XXXIB). ACEITE: I.R.: 3625, 3520, 1741
 958cm^{-1} ; R.M.N.: 0.21-0.33 (M,2H), 0.89 (M,3H), 1.02 -2.75 (M,20
H), 3.63 (s,3H), 4.05 (M,1H), 5.46 (M,3H), 6.03 (D, J=15Hz, 1H).
ANÁLISIS CALCULADO PARA $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$: C: 72.89%, H: 9.45%, ENCON-
TRANDO: C:72.62%, H: 9.51%.

— • —

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

SE OBTUVO EL COMPUESTO ANÁLOGO DE LA PROSTAGLANDINA E₂ NATURAL, EL CUAL PRESENTÓ LA SIGUIENTE ESTRUCTURA :



CON LAS CARACTERÍSTICAS IMPORTANTES SIGUIENTES :

- 1) GRUPO METILENO "EXO" (β) UNIDO A LAS POSICIONES 11 Y 12 DEL ESQUELETO DE LA PROSTAGLANDINA, LO QUE DA ORIGEN A UN BICICLO.
- 2) DESPUÉS DE LA ADICIÓN DE CARBENO, LA SÍNTESIS PROCEDIÓ DE ACUERDO A LA RUTA DE E.J. COREY, EXCEPTUANDO LA REDUCCIÓN DE LA ENONA XXVIII QUE SE REALIZÓ CON $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ DANDO BUENOS RESULTADOS.

- 3) LA MEZCLA DE ALCOHOLES EPÍMEROS EN C-15 FUERON SEPARADOS HASTA DESPUÉS DE LA INTRODUCCIÓN DE LA CADENA SUPERIOR, A DIFERENCIA DE LA SÍNTESIS NORMAL.
- 4) LA CONFIGURACIÓN RELATIVA DE LOS ALCOHOLES EPÍMEROS - XXXIA. Y XXXIB SE BASÓ EN LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA PRESENTADA, YA QUE SE HA DEMOSTRADO, QUE GRUPOS SUSTITUYENTES CON ESTEREOISOMERÍA α PRESENTAN MAYOR ACTIVIDAD QUE LOS β .

BIBLIOGRAFIA

1. F.H. MEYERS, E. JAWTZ AND A. GOLDFIEN. FARMACOLOGÍA CLÍNICA 5A. EDICIÓN, EL MANUAL MODERNO, MÉXICO 1982.
2. J.S. BINDRA. PROSTAGLANDIN SYNTHESIS, APPENDIX 1.5, ACADEMIC PRESS. LONDON, 1977.
3. R. KURZROK & C.C. LEIB, PROC. SOC. EXP. BIOL. MED., 26, 268 (1930)
4. U.S. VON EULER, ARCH. EXP. PATHOL PHARMAKOL. NAUYN-SCHMIEDEBERGS. 175, 78 (1934).
5. S. BERGSTROM & J. SJOVALL, ACTA CHEM SCAND., 14, 1693, - (1960)
S. BERGSTROM, R. RYHAGE, B. SAMUELSSON & J. SJOVALL; J. BIOL. CHEM. 238, 3555 (1963)
6. NORMAN A. NELSON. J. MED. CHEM 17, 911 (1974)
7. J.C. COLBERT. PROSTAGLANDIN ISOLATION AND SYNTHESIS CHEM. TEC. REV. 17, NOYES DATA Co. LONDON 1973, 10-42.
8. ANDERSEN N.H. ET. AL. BIOLOGICAL ASPECTS OF PROSTAGLANDINS ARCH. INTER. MED. 1974.
9. ROBERTS & SHEINMANN. CHEMISTRY, BIOCHEMISTRY AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF PROSTANOIDS. PERGAMON PRESS.
10. I. KENNEDY. PROSTAGLANDINS AND THROMBOXANES AN INTRODUCTORY TEXT. ED. R.F. NEWTON AND S.M. ROBERTS, BUTTERWORTHS LONDON, 1982, 19.

11. S.H. FERREIRA, NATURE, LONDON (1972), 240, 200
12. J.R. VANE, J. ALLERGY CLIN. IMMUNOL (1976), 58, 691
13. A. ROBERT. PROSTAGLANDINS AND THE GASTROINTESTINAL TRACT. E.D. L.R. JOHNSON RAVEN PRESS, 1981, 1407
14. G.C. EASTY AND D.M. EASTY, CANCER TREATMENT REV., (1976) 3, 217.
15. P.W. RAMWELL, THE PROSTAGLANDINS VOL. 1, PLENUM PRESS, NEW YORK, (1973), 11.
16. LINCOLN, F.H. ET. AL. J. ORG. CHEM. 38, 951, (1973)
17. G.L. BUNDY, ET. AL. J. AM. CHEM. SOC., 94, 2123, (1972)
18. R.L. JONES, BRIT. J. PHARMACOL, 45, 144P, (1972)
19. P. CRABBÉ AND. A. CERVANTES SYNTHESIS OF DIFLUOROMETHYLENE PROSTAGLANDIN. TETRAHEDRON LETTERS. 1319, (1973)
20. F. DESSY, M.P. MALEUX AND A. COGNIUL. ARCH. INT. PHAR., 206, 368 (1973).
21. L.G. WADE, MARTIN, J.O. 'DONELL ANNUAL REPORTS IN ORGANIC SYNTHESIS-1980, ACADEMIC PRESS; NEW YORK 1981.
22. J. MARCH, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY "REACTIONS, MECHANISMS AND STRUCTURE". 2ND EDITION INTERNATIONAL STUDENT. MC. GRAW HILL, TOKIO 1977, 178,
23. SIMMONS AND SMITH, J. AM. CHEM. SOC. 81, 4256 (1959)
24. R.G. SALOMON AND J.K. KOCHI, J. AM. CHEM. SOC. 95, 3300, (1973)
25. D. SEYFERTH AND D.C. MUELLER, J. AM. CHEM. SOC. 91, 1562 (1969)
26. L.A. PAQUETTE., S.E. WILSON, ET. AL J. AM. CHEM. SOC. 94 7761 (1972)

27. W. VON E. DOERING AND M. POMERANTZ, TETRAHEDRON LETT, 961 (1964)
28. W. J. BARON, ET., AL. IN CARBENES, ED. M. JONES, JR. Y R. A. MOSS., JOHN WOLEY AND SOND, NEW YORK (1973), 1-151
29. W. R. BAMFORD AND T. S. STEVENS, J. CHEM. SOC., 4735 (1952).
30. H. M. FREY, ADV. PHOTOCHEM, 4, 225 (1966)
31. G. W. GRIFFIN AND N. R. BERTONIERE, IN CARBENES, JOHN WILEY AND SONS, NEW YORK (1973), 318, 332
32. W. KIRMSE, CARBENE CHEMISTRY, ACADEMIC PRESS, NEW YORK - (1971), 96, 129.
33. D. SEYFERTH, ACC. CHEM. RES., 5, 65, (1972)
34. D. SEYFERTH AND R. L. LAMBERT JR, J. ORGANOMETAL. CHEM., 16 (1981), 21.
35. D. SEYFERTH, ET. AL. J. AM. CHEM. SOC. 87, 4259 (1965)
36. W. P. SCHNEIDER, ET. AL., J. AM. CHEM. SOC. 90, 5895, (1968)
W. P. SCHENIDER, ET. AL., J. AM. CHEM. SOC. 91, 5372 (1969)
37. J. S. BINDRA. PROSTAGLANDIN SYNTHESIS. ACADEMIC PRESS, INC. NEW YORK 1977, P. 77
J. FRIED. C. H. LIN., J. C. SIH, P. DALVEN, AND G. F. COOPER J. AM., CHEM. SOC., 94, 4342 (1972)
38. P. CRABBÉ PROSTAGLANDIN RESEARCH, ORGANIC CHEMISTRY, VOL. 36, ED. A. T. BLOMQUIST AND H. H. WASSERMAN, ACADEMIC - PRESS, LONDON (1977), 128.
39. A. MITRA, THE SYNTHESIS OF PROSTAGLANDIN DERIVATIVES.

40. J.K. SUTHERLAND, ET. AL. TETRAHEDRON, (1981), 37, 411.
41. S. GOLDSTEIN, L. GHOSEZ, ET. AL. J.AM. CHEM. SOC., 103 (1981), 4616
42. I. FLEMING AND B.W. AU YEUNG, TETRAHEDRON, 37, (1981), 13.
43. E.J. COREY, ET.AL. J.AM.CHEM. SOC., 91, 5675 (1969)
44. N.M. WEINSHENKER., J.ORG.CHEM. , 37, 3741 (1972)
45. COMPUESTO SINTETIZADO EN LOS LABORATORIOS SYNTEX.
46. INFORMACIÓN DEL DEPTO. DE INVESTIGACIÓN SYNTEX.
47. E.J. COREY, J.AM. CHEM.SOC., 88, 5654 (1966).
48. J.L. LUCHE, ET, AL J.C.S. CHEM. SOC., 100 2226 (1978)
49. J.L. LUCHE, ET. AL. J.C.S. CHEM COMM., 601 (1978)
50. E.W. YANKEE, ET. AL. J.C.S. CHEM COMM., JUNE (1972), 1120
51. J.M. MUCHOWSKI. INFORMACIÓN CONFIDENCIAL DEL INSTITUTO - SYNTEX. PALO ALTO CALIFORNIA 94304.
52. A.I. VOGEL PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY. THIRD EDITION. LONGMAN, LONDON, (1970), 969.