

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

UN METODO SINTETICO DIRECTO PARA LA
CONSTRUCCION DEL ESQUELETO PROSTANOIDE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
PRESENTA EL QUIMICO
JOSE ANTONIO PORFIRIO NOGUEZ AMAYA

MEXICO, D. F.
1974



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.

ESTE TRABAJO SE LLEVO A CABO EN
LA DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
DE LA FACULTAD DE QUIMICA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO Y SU REALIZACION FUE POSI-
BLE GRACIAS A BECAS OTORGADAS POR
LA FUNDACION FORD, Y LA DIRECCION
GENERAL DE PROFESORADO DE LA UNAM.

AGRADEZCO A LA CAMARA NACIONAL DE
LA INDUSTRIA DE LABORATORIOS
QUIMICO-FARMACEUTICOS, EL PREMIO
OTORGADO COMO "FONDO PARA ESTIMULAR
LA INVESTIGACION MEDICO FARMACEUTI-
CA EN MEXICO" QUE HIZO POSIBLE LA
CULMINACION DE ESTE TRABAJO.

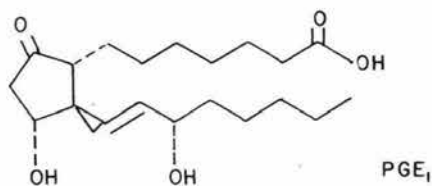
DESEO EXPRESAR MI AGRADECIMIENTO
A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE DE
ALGUNA MANERA CONTRIBUYERON A LA
REALIZACION DE ESTE TRABAJO Y MUY
ESPECIALMENTE AL DOCTOR LUIS ANGEL
MALDONADO G. POR SU DIRECCION,
AYUDA Y CONFIANZA.

A MI FAMILIA

INTRODUCCION

En 1933 von Euler (1) y Goldblatt (2) obtuvieron extractos crudos de glándulas seminales de oveja y del plasma seminal humano, los cuales están constituidos -- principalmente por compuestos conocidos ahora como prostaglandinas (1).

Su estructura se conoció hasta 1960 cuando Bergström y Sjöval (3) pudieron aislar en forma pura la prostaglandina E₁ (PGE₁) (4) Figura 1:



Las primeras síntesis totales de sustancias con el esqueleto de prostanoideos (5), fueron informadas en 1966 por los grupos de investigación de los laboratorios Ayerst en Canadá (6) y Upjohn en E. U. (7). Desde entonces, el número de grupos de investigación en este campo han aumentado grandemente (8).

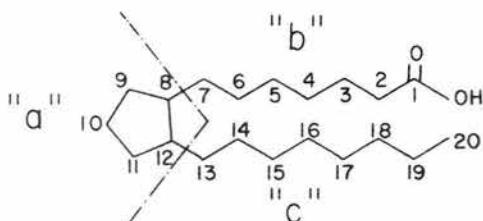
Aunque recientemente se ha informado el aislamiento de ciertos tipos de prostaglandinas de una variedad de animales marinos (Gorgonias; plexaura) (9), así como de su transformación en otras farmacológicamente más

activas (10), la calidad y cantidad de síntesis totales de prostaglandinas y análogos sigue en aumento.

En este trabajo se informan los primeros resultados obtenidos en el estudio de una nueva ruta para la síntesis total del esqueleto prostanoide, así como de experimentos relacionados, efectuados con el objeto de asegurar -- las estructuras propuestas para los compuestos obtenidos por la ruta en estudio.

DISCUSION Y RESULTADOS

La estructura base de un prostanoides está formada por un anillo de cinco miembros, disustituido en posiciones vecinas por una cadena de siete átomos de carbono y otra de ocho átomos de carbono (Figura 2).



Estas sustancias se pueden dividir topológicamente en tres fragmentos: a, b y c (Figura 2); en cualquiera de las síntesis descritas hasta el momento, lo que se ha hecho es partir de algunos de estos tres fragmentos e ir adicionando las partes restantes, utilizando el orden que permita la funcionalidad existente en el fragmento inicial.

Utilizando un sistema similar al usado en esteroides para representar el camino sintético seguido (11), se pueden esquematizar algunas de las síntesis exis-

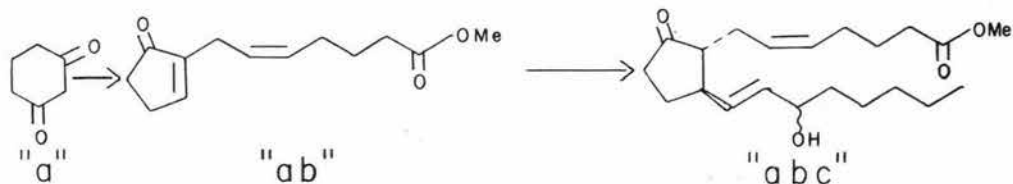
tentes de la siguiente manera^{*} :

A) TIPO DE SINTESIS a----->ab----->abc (Figura 2)

Se pueden tomar como ejemplos las síntesis efectuadas por los grupos de los laboratorios Ayerst -- (12) y de la Escuela de Farmacia de la Universidad de Wisconsin (13).

La síntesis efectuada por el grupo de -- los laboratorios Ayerst (12) se muestra en el siguiente esquema:

Esquema 1



Como se observa, la sustancia que representa al fragmento "a" tiene seis átomos de carbono en lu--

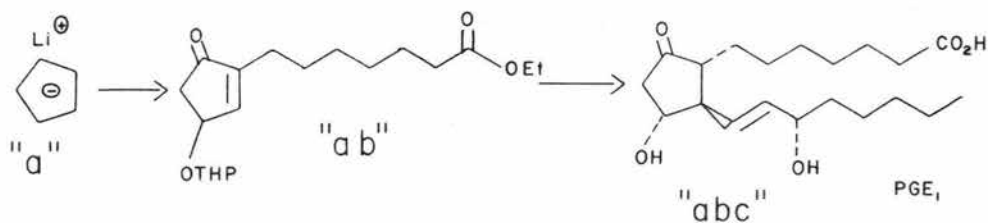
^{*}) Para hacer más flexible la clasificación anterior, cada uno de los fragmentos a, b y c pueden tener más o menos átomos de carbono que los indicados en la Figura 2, (fragmentos de C₅, C₇ y C₈ átomos de carbono respectivamente). Esto se ha hecho arbitrariamente para poder acomodar dentro de esta clasificación aquellas síntesis en las que algunos de estos fragmentos se preparan por combinación de unidades más pequeñas que las de los fragmentos completos o bien porque intervienen en la síntesis reacciones de contracción o expansión de anillo.

gar de los cinco requeridos por la estructura prostanoide, sin embargo, en el esquema interviene una reacción de contracción de anillo (ver nota *) pág. 4).

Aunque no es una síntesis elegante ni se llega a la obtención de una prostaglandina primaria, tiene la ventaja de que el intermediario "ab" se puede obtener en gran cantidad y representa un sintón (14) muy usado para obtener el mismo tipo de prostanoideos.

El grupo de la Escuela de Farmacia de la Universidad de Wisconsin (13), desarrolló una ruta interesante representada en el siguiente esquema:

Esquema 2



Esta ruta parece ser una de las que mejores perspectivas presenta para su uso generalizado por ser directa, solamente presenta algunos problemas de separación en la obtención del intermediario "ab".

La introducción del fragmento "c" (C₈) -

se hizo a través de un litio vinil cuprato apropiadamente -
funcionalizado en C₁₅ (numeración de prostanoides).

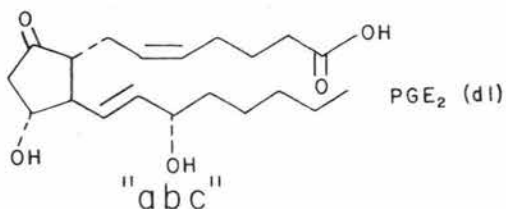
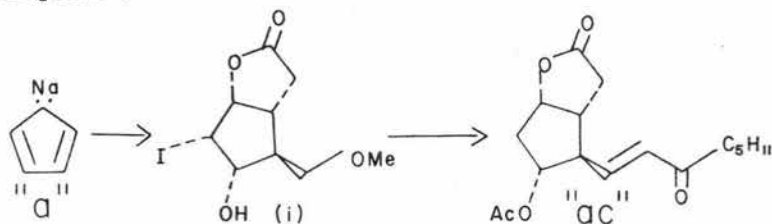
Dentro de esta clasificación también se
puede mencionar la síntesis efectuada por el grupo de los -
laboratorios Merck Sharp and Dohme (15).

B) TIPO DE SINTESIS a----->ac----->abc

Se pueden tomar como ejemplos las síntesis del grupo de la Universidad de Harvard (16), la del grupo de los Laboratorios Upjohn (17) y la del grupo de la Universidad de Chicago (18).

El grupo de la Universidad de Harvard sigue la secuencia que se esquematiza a continuación:

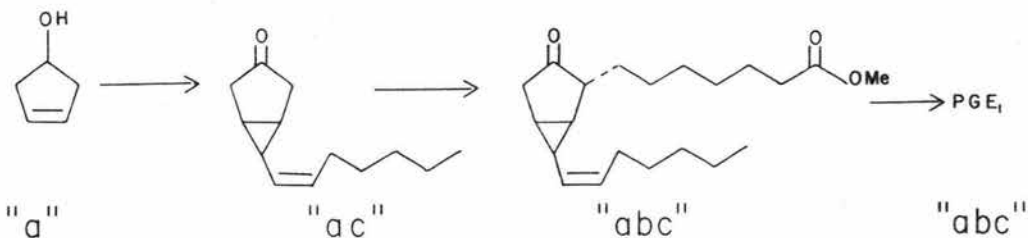
Esquema 3



Pese a que esta síntesis es muy laboriosa, presenta ventajas que la hacen interesante. El intermedio descrito en el esquema 3(i), tiene la configuración necesaria para obtener, a partir de él, las prostaglandinas primarias en su forma natural (19), además de que permite la obtención de prostanoides modificados con gran control estereoquímico (20). La síntesis se ha mejorado para permitir su uso a escala industrial (21a), (21b) y (21c).

El grupo de los laboratorios Upjohn utiliza una secuencia que se indica en el siguiente esquema:

Esquema 4

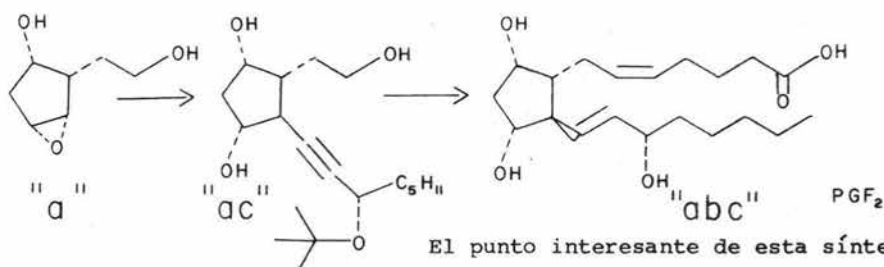


La principal característica de esta síntesis es la de hacer uso de reactivos de laboratorio comunes y baratos, y de ser versátil, de manera que del intermedio "ac" se han podido sintetizar todas las prosta-

glandinas primarias. Esta síntesis es también altamente es
tereoselectiva.

En el esquema 5 se muestra la síntesis -
del grupo de la Universidad de Chicago (18).

Esquema 5



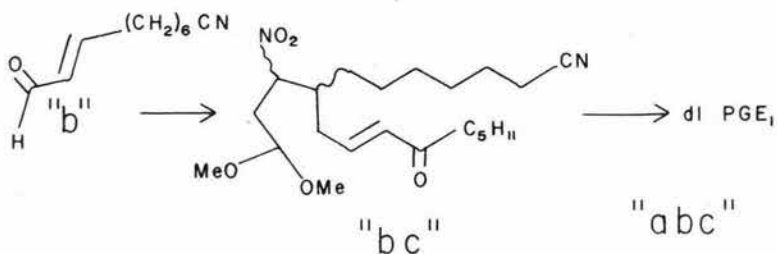
que la apertura del epóxido en el fragmento "a" se efectúa-
mediante un alanato y es totalmente regioespecífica (18a).
Hay que hacer notar que aunque en "a" está incluida una --
parte del fragmento "b", para la clasificación de los tipos
de síntesis aquel no se considerará como "ab", sino hasta -
que se haga la adición que complete esa cadena (ver *) pág.
4).

Dentro de este tipo de síntesis se puede
mencionar también el camino seguido por Abraham (Ayerst) -
(22a).

C) TIPO DE SINTESIS $b \text{-----} \rightarrow bc \text{-----} \rightarrow abc$

Se puede ejemplificar este tipo con el camino sintético seguido por el grupo de la Universidad de Harvard (23a) el cual se representa en el siguiente esquema:

Esquema 6

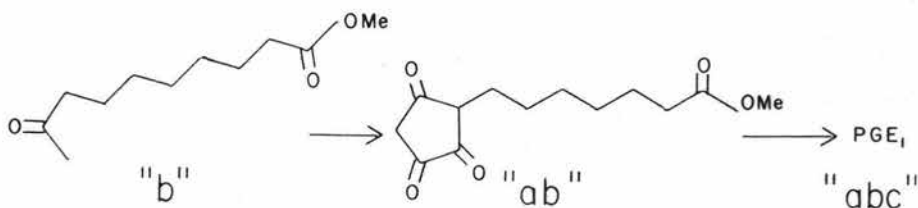


Esta fue una de las primeras síntesis de prostaglandinas reportada, pero ha sido claramente superada por las nuevas síntesis. Hay que hacer notar con respecto al tipo de clasificación usado, que aunque muchas de las síntesis que caen dentro de este grupo se pueden clasificar indistintamente como de los tipos " $b \text{-----} \rightarrow bc \text{-----} \rightarrow abc$ " ó " $c \text{-----} \rightarrow bc \text{-----} \rightarrow abc$ " (23b, 23c y 23d), otras pertenecen a uno u otro grupo pero no a los dos, como es el caso de la síntesis anterior que pertenece exclusivamente al tipo indicado.

D) TIPO DE SINTESIS b-----> ab-----> abc

Este tipo puede ejemplificarse con el camino seguido por el grupo de la universidad de Wisconsin - (24a) que se presenta en el esquema siguiente:

Esquema 7



Muy probablemente sea ésta la síntesis - más corta de prostaglandinas que hay a la fecha, siendo sus principales características las de usar una combinación de métodos químicos y microbiológicos. Como los rendimientos en los diferentes pasos son en general buenos, el resultado es que se tiene un método sintético eficiente de estas sustancias ópticamente activas. Es indudable que esta síntesis es susceptible de ser mejorada, por lo que todo hace suponer que es la síntesis con más probabilidades de éxito económico en el futuro.

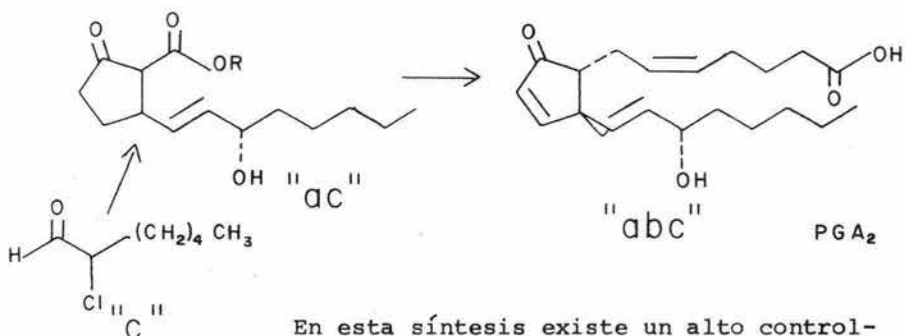
Dentro de este tipo de síntesis se pue-

de mencionar también la efectuada por el grupo de Searle - (24b).

E) TIPO DE SINTESIS c----->ac----->abc

Como ejemplo de este tipo de síntesis hemos tomado la realizada por el grupo de los laboratorios -- Roussel-Uclaf (25a) Esquema 8.

Esquema 8

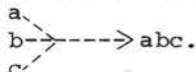


En esta síntesis existe un alto control-estereoquímico sobre la configuración del grupo -OH en C-15 punto que hace particularmente atractiva si se toma en cuenta que en la mayor parte de las otras síntesis es éste el principal problema.

Otra de las síntesis reportadas por -- Corey y colaboradores (Harvard) (25b) pertenece a este tipo de síntesis.

De la revisión anterior se puede concluir que, independientemente del tipo de síntesis usado éste --- siempre ha sido de tipo lineal con respecto a los fragmentos introducidos. Es decir, dado uno de los fragmentos cualesquiera, se le añade un segundo fragmento y al producto de esta secuencia se le añade el tercer fragmento. El fragmento inicial que se tome como materia prima, el orden en que se introduzcan los dos restantes, así como el número de pasos empleados para construirlos es lo que diferencia a la gran variedad de síntesis conocidas para preparar el esqueleto prostanoide.

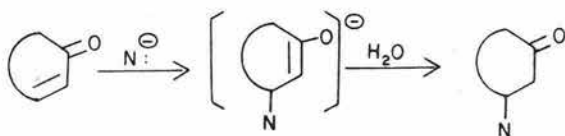
Con esta idea en mente nos pareció de interés intentar un nuevo tipo de síntesis en donde la adición de los fragmentos no fuera por etapas sino simultánea, es decir, hacer uso de una síntesis convergente con respecto a los fragmentos "a, b y c", que sería la forma más directa de obtener la estructura prostanoide. De acuerdo con el sistema empleado para clasificar los tipos de síntesis, nuestro esquema sería del tipo



Es bien conocido (26a) que algunos aniones apropiados reaccionan con cetonas α , β no saturadas -- para dar productos de adición 1,4 (reacción de Michael) te-

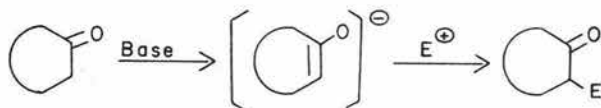
niendo como intermediarios los enolatos correspondientes -
(Esquema 9).

Esquema 9



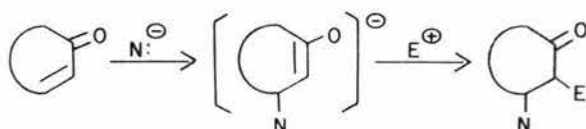
y como además los enolatos de cetonas son susceptibles de -
reaccionar con reactivos electrofílicos (alquilaciones, con-
densaciones tipo aldólico, etc.) (Esquema 10).

Esquema 10.



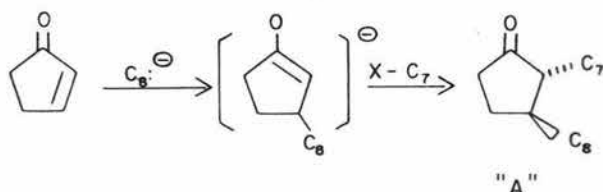
la combinación de estas dos reacciones dentro de un mismo -
matraz produciría entonces una estructura tal en la que se
incorporarían dos fragmentos en las posiciones 2 y 3 en una
cetona saturada (Esquema 11) (42).

Esquema 11



Puesto que una estructura de este tipo es la que se encuentra presente en un prostanoide, las reacciones anteriores podrían ser utilizadas con este objeto. Así, por extrapolación de la discusión anterior al caso de un prostanoide se tendría como esquema el siguiente:

Esquema 12

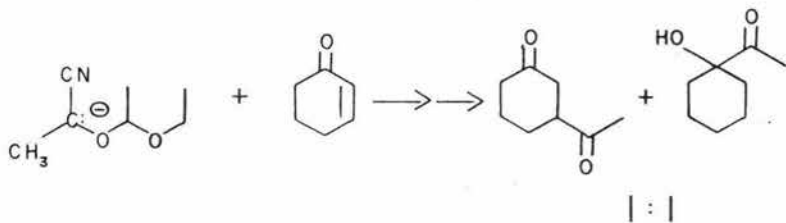


en donde quedaría por definirse las estructuras de los fragmentos C_8^- y $X-C_7$. Es de hacer notar en la fórmula "A" que los sustituyentes sobre el anillo de ciclopentano se han escrito trans, esta disposición es la que se debe esperar por razones termodinámicas y estéricas.

Estas fracciones "a, b y c" (C_5 , C_7-X , $C_8: \ominus$) deben tener grupos funcionales en posiciones apropiadas que permitan no solamente la formación del esqueleto -- prostanoide sino también su posible transformación a prosta glandinas. Como en estas sustancias el fragmento "c" posee una o dos dobles ligaduras y una función oxigenada, estos - grupos funcionales deben estar presentes también en el frag- mento $C_8: \ominus$.

Recientemente (27) se introdujo un nuevo reactivo en síntesis orgánica conocido como cianhidrina pro- tegida y que funciona como si fuera un acil carbanión. Es- tas cianhidrinas protegidas reaccionan con cetonas α, β no saturadas para dar mezclas de productos de adición 1, 2 y - 1,4 (Esquema 13)

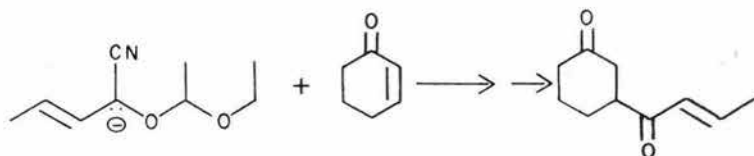
Esquema 13



pero si la cianhidrina proviene de un aldehído α, β no satu- rado se obtiene exclusivamente adición 1,4 (28), por ejem--

plo:

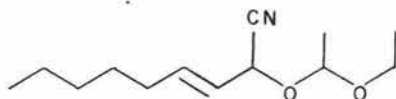
Esquema 14



75 %

Por lo tanto, aunque en posiciones diferentes, en este reactivo se conjuntan las características buscadas para el fragmento "c", o sea que ocurra adición tipo Michael mediante un anión y que contenga una función oxigenada e insaturación. El reactivo que se consideró como precursor de $C_8: \ominus$ fue entonces:

figura 3



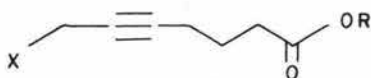
Fragmento "C"

en donde quedaría por discutirse las reacciones necesarias para lograr los cambios de funcionalidad que se necesitan para llegar a la estructura de prostaglandina (ver por ejemplo figura 1).

Puesto que como fragmento "b" se necesi-

ta un reactivo electrofílico, consideramos que un haluro propargilo sería muy reactivo y por otro la triple ligadura sería un grupo funcional susceptible de ser transformado al alcano o al alqueno cis correspondiente, según se deseara la - serie 1 ó 2 de prostaglandinas respectivamente. Además se necesita una función ácida al extremo de la cadena, por lo que la estructura del fragmento "b", requerido sería:

figura 4

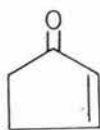


Fragmento "b"

donde X es un halogeno (Br, I) y R un grupo protector del - ácido (éster metílico por ejemplo).

Finalmente y puesto que nuestro primer obje tivo era el de obtener el esqueleto prostanoide (figura 2), quedó como fragmento "a" la ciclopentenona:

figura 5



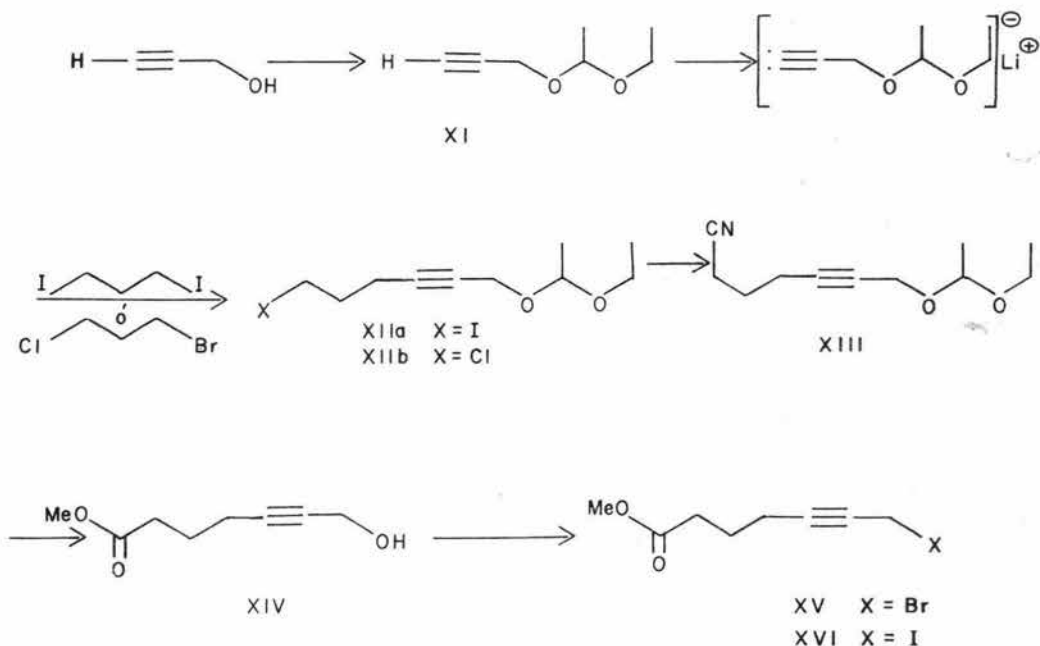
Fragmento "a"

dejando para el futuro la posibilidad de usar una 4-hidroxi ciclopentenona, protegida apropiadamente, para la síntesis de una prostaglandina primaria.

SINTESIS DEL FRAGMENTO "b"

Este fragmento se preparó con un rendimiento total de 48.7% por la siguiente secuencia:

Esquema 15



Secuencias semejantes han sido informadas recientemente (29).

La protección del alcohol propargílico se hizo en grandes cantidades y en rendimiento cuantitativo, - por adición a temperatura ambiente de una solución de éter-etil vinílico en cloroformo seco, a una solución agitada del alcohol, en cloroformo seco en presencia de ácido p-toluen-sulfónico.

La reacción se controló por cromatografía en capa fina (ccf) hasta desaparición de la materia prima y su sustitución por una mancha menos polar. Por infrarrojo (IR) se nota la desaparición de la banda ancha debida al -OH quedando solamente la banda fina del alquino terminal a 3300 cm^{-1} . Posteriormente se comprobó que no es necesario proteger la función alcohólica, si se adiciona doble cantidad de butil litio para formar el dianión del alcohol propargílico. Sin embargo, por razones prácticas y económicas (manejo de grandes volúmenes de solución de butil litio) es mejor trabajar con el alcohol protegido.

El tratamiento del alquino XI con n-butil litio o amiduro de litio genera el anión correspondiente, que por tratamiento con un exceso de 1,3-diyodopropano o 1,3-bromo cloro propano produce los compuestos XIIa y XIIb respectivamente. Aunque el usar una base o la otra no -

muestra efecto sobre el rendimiento, desde el punto de vista económico es más recomendable usar el amiduro de litio a pesar de tener que prepararse. Es interesante hacer notar que en esta reacción de alquilación se obtuvieron rendimientos mayores cuando se usó el 1,3-bromo cloro propano, que cuando se usó el 1,3-diyodo propano por lo que siendo aquel comercial (el 1,3-diyodo propano se prepara a partir del 1,3-bromo cloro propano), se prefirió esta ruta a pesar de la mayor dificultad que se encontró para preparar XIII a partir de XIIb.

El compuesto yodado XIIa muestra en el IR las bandas características de vibración longitudinal de las ligaduras C-H saturado y C-O del cetal; la vibración longitudinal C-I no se alcanza a observar. El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) muestra claramente el cuadruplete ($J = 5\text{Hz}$) para $(\text{O}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{O})$ a 4.16 ppm así como un triplete ($J = 7\text{ Hz}$) para $(\text{I}-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\sim}{\text{C}}}-\text{CH}_2)$ a 3.3 ppm.

El derivado clorado XIIb muestra en el IR además de las bandas correspondientes a las vibraciones longitudinales C-H y C-O, la banda característica de C-Cl a 660 cm^{-1} . Su espectro de RMN muestra un triplete $J = 5.5\text{Hz}$ a 3.6 ppm para $\text{Cl}-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\sim}{\text{C}}}-\text{CH}_2$.

Las condiciones experimentales para la obtención del nitrilo XIII varían dependiendo de si se usa como materia prima el compuesto clorado XIIb o el yodado XIIa.

En el primer caso es necesario calentar a casi 80°C y el rendimiento es de 87%, mientras que en el segundo caso el rendimiento es de 91% y la reacción procede a temperatura ambiente (TA). La reacción es muy "limpia" y se puede controlar fácilmente por ccf. El nitrilo XIII presenta en su espectro de IR la banda característica del C≡N a 2240 cm⁻¹ y en el caso en que se parte del compuesto XIIb se puede notar además la ausencia de la banda C-Cl a 660 cm⁻¹. En RMN también se notan cambios significativos como es la desaparición de las bandas a 3.6 ppm y 3.3 ppm para los metilenos vecinos al cloro y al yodo respectivamente; la banda que corresponde al (-CH₂ - CN) se confunde ahora con la serie de bandas que aparecen entre 2.8 y 1.6 ppm debidas a los metilenos restantes de la molécula. Se sigue notando claramente el cuadruplete a 4.83 ppm (J = 5Hz) del protón base del cetil, así como la señal a 4.16 ppm del metileno (-O-CH₂-C ≡ C-).

Aunque la transformación del nitrilo -

XIII al hidroxí-éster XIV se pudo hacer por pasos usando -- reacciones apropiadas, los rendimientos, así como la pureza del producto dejaron mucho que desear.

Después de alguna experimentación, se encontró que el compuesto XIV se puede preparar directamente-partiendo del compuesto XIII en un 92% de rendimiento, calentando por 10 horas a reflujo con una solución saturada - de HCl (gas) en metanol, seguido de tratamiento con ácido - acuoso diluído. Probablemente se forma primero el clorhi-drato del imino éster (30) que se hidroliza a XIV con el - ácido diluído.

El compuesto XIV presenta en el IR una - señal ancha debido al alcohol libre en 3400 cm^{-1} así como - también la señal del carbonilo del éster a 1740 cm^{-1} . En - RMN se observa ahora una señal simple un poco ancha a 4.23 ppm que corresponde al metileno flanqueado por el hidroxilo y el triple enlace ($\text{HO}-\overset{\text{CH}_2}{\sim}-\text{C}\equiv\text{C}$) y un singulete a -- 3.68 ppm para el metoxilo del éster ($\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$). La señal - correspondiente al OH aparece sobrepuesta a otras señales en 2.3 ppm y es fácilmente reconocible porque las señales de esta región se modifican al tratar con D_2O .

El tratamiento del hidroxí-éster XIV con

tribromuro de fósforo en éter a baja temperatura (-7°C a 0°C) (31) produce el bromoéster XV en 96% de rendimiento.

Las propiedades espectroscópicas de este compuesto bromado XV son:

En el IR en 2240 cm^{-1} se observa una señal de muy baja intensidad que se asignó al triple enlace, en 1740 cm^{-1} aparece la banda correspondiente al carbonilo del éster y en 625 cm^{-1} la debida a la ligadura C-Br. En RMN se observa la desaparición del singulete ancho en 4.23 ppm y aparece un triplete ($J = 2\text{Hz}$) en 3.9 ppm ($\text{Br}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$). Aparentemente la multiplicidad de esta señal se debe a un acoplamiento a través de la triple ligadura con el metileno mas cercano. También se observa un singulete en 3.66 ppm ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$).

Este compuesto bromado XV es muy irritante y el más leve contacto con la piel causa molestias, por lo que se debe manejar con precaución.

El derivado yodado correspondiente XVI se preparó en 92% de rendimiento a partir de XV, por tratamiento con NaI en acetona seca. Esta sustancia es un líquido inestable a la luz y el calor por lo que no se puede purificar por destilación. Para purificarlo se recomienda

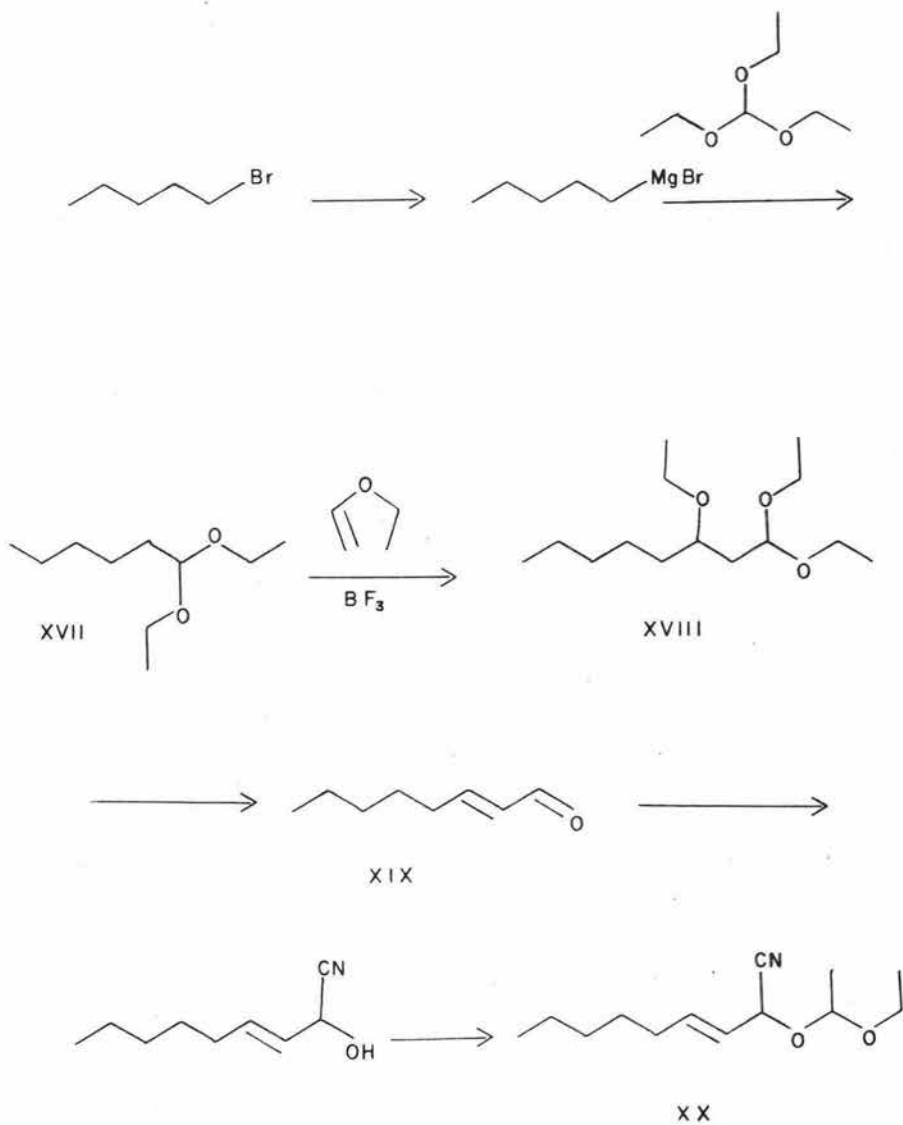
pasarlo por una columna de florisil usando hexano como disolvente y una relación 1:10 de producto a adsorbente. Aunque no hay diferencia en los rf de XV y XVI si las hay en sus propiedades espectroscópicas. En el IR se nota principalmente la desaparición de la banda a 625 cm^{-1} que caracteriza al bromado XV, y en su lugar aparece una banda de intensidad media a 560 cm^{-1} debida a la vibración C-I; la banda correspondiente a la vibración longitudinal del alquino a 2220 cm^{-1} se intensifica un poco. En RMN el cambio es muy notable puesto que la banda a 3.9 ppm presente en XV se desplaza hasta 3.6 ppm (triplete $J = 2\text{Hz}$) ($\text{I}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$) - sobreponiéndose a la señal del metilo del éster.

SINTESIS DEL FRAGMENTO "c"

La síntesis de este fragmento se hizo según se indica en el esquema 16.

Aunque existen varias síntesis (32) de 2-oc_utenal XIX, algunas de ellas más cortas que la anterior, la elección se hizo en base a la disponibilidad de las materias primas así como a la facilidad para prepararla en grandes cantidades.

Esquema 16



El dietil acetal del hexanal XVII se obtuvo en gran escala en un 89% de rendimiento según la técnica descrita (33) para la síntesis de hexanal haciendo reaccionar bromuro de pentil magnesio con ortoformiato de etilo. Las propiedades espectroscópicas están de acuerdo con la estructura del compuesto. En el IR se observan claramente las bandas correspondientes a las vibraciones longitudinales de las ligaduras C-H del alcano y C-O del cetal a 2950-2850 cm^{-1} y 1130, 1060 cm^{-1} respectivamente. La RMN muestra claramente el triplete ($J = 5\text{Hz}$) de la base del acetal.

El tratamiento de un exceso de XVII con éter etil vinílico en presencia de eterato de trifluoruro de boro produjo el trietoxi derivado XVIII en 69.6% de rendimiento, en base al éter etil vinílico usado. Puesto que la recuperación de materia prima es alta (75% en base al total introducido) es posible reciclar la materia prima recuperada hasta su consumo total. Esta reacción parece ser muy sensible a la temperatura pues al subir de 49-52°C (datos anteriores) a 58°C los rendimientos bajaron a 41% de producto y 64% de recuperación de materia prima. El espectro en el IR de XVIII es sensiblemente similar al del cetal XVII pues se corresponden las bandas asignadas a las -

vibraciones longitudinales del C-H saturado y C-O del éter y cetal, aunque ahora para estas últimas son tres las bandas presentes a 1140, 1110 y 1055 cm^{-1} . En RMN se observa un triplete ($J = 5.5\text{Hz}$) a 4.51 ppm ($-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$) y multiplete a 3.4 ppm que integra para 7 protones (dos grupos $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ y un grupo $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$ $\begin{matrix} \text{CH}_2- \\ \text{CH}_2- \end{matrix}$).

La hidrólisis del trietoxi compuesto XVIII para obtener el 2-octenal XIX se llevó a cabo sin problemas siguiendo la técnica descrita (34). Este aldehído, de olor penetrante se encuentra contaminado con una sustancia que no absorbe en el ultravioleta (UV), y de polaridad muy parecida por lo que su purificación por destilación se debe hacer cuidadosamente. Aun así, esta impureza que no se ha identificado todavía (3-etoxi octanal), persiste en aproximadamente 10% (determinado por cromatografía en fase de vapor). El 2-octenal muestra en el IR las bandas características de alcano entre 2950 cm^{-1} y 2850 cm^{-1} , la vibración longitudinal de C-H del grupo aldehído aparece a 2800 cm^{-1} y 2720 cm^{-1} , la vibración longitudinal C=O del carbonilo conjugado en 1700 cm^{-1} , la vibración longitudinal del doble enlace C=C a 1640 cm^{-1} y 975 cm^{-1} . En RMN presenta un doblete ($J = 7\text{Hz}$) a 9.46 ppm ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$), un par de tri

pletos ($J = 15.5$ Hz y 6 Hz respectivamente) a 6.83 ppm
($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$), un par de dobletes ($J = 7$ Hz y 15.5 Hz respectivamente) en 6 ppm ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$) y un par de triplete --
($J = 7$ y 6 Hz respectivamente) centradas en 2.33 ppm -----
($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$). Este producto es inestable.

Para los propósitos de la síntesis este aldehído se transformó inmediatamente a su cianhidrina por tratamiento con NaCN en solución acuosa y ácido acético en tetrahidrofurano (THF) como codisolvente. La formación de la cianhidrina rara vez es completa, pero los intentos que se hicieron para mejorar la reacción nunca fueron buenos y en algunos casos empeoraron la pureza del producto. Desde el punto de vista práctico lo mejor fue aislar la mezcla de cianhidrina y aldehído recuperado, proteger aquella con éter etil vinílico y separar los dos productos por destilación fraccionada.

Aunque no se obtuvieron los datos espectroscópicos completos de la cianhidrina libre, su presencia es evidente por IR que muestra la banda correspondiente a la vibración O-H a 3400 cm^{-1} y la absorción débil debida al grupo C=N en 2250 cm^{-1} .

La cianhidrina cruda así obtenida se protegió con éter etil vinílico en presencia de ácido p-toluen-sulfónico como catalizador y un disolvente seco, inerte -- (cloroformo, benceno, etc.) para dar el fragmento "c". Aunque el rendimiento de esta sustancia varió de lote en lote, éste se encuentra entre 50 y 70% con base al aldehído empleado. En algunos casos se llegó a recuperar hasta un 37.5% de materia prima.

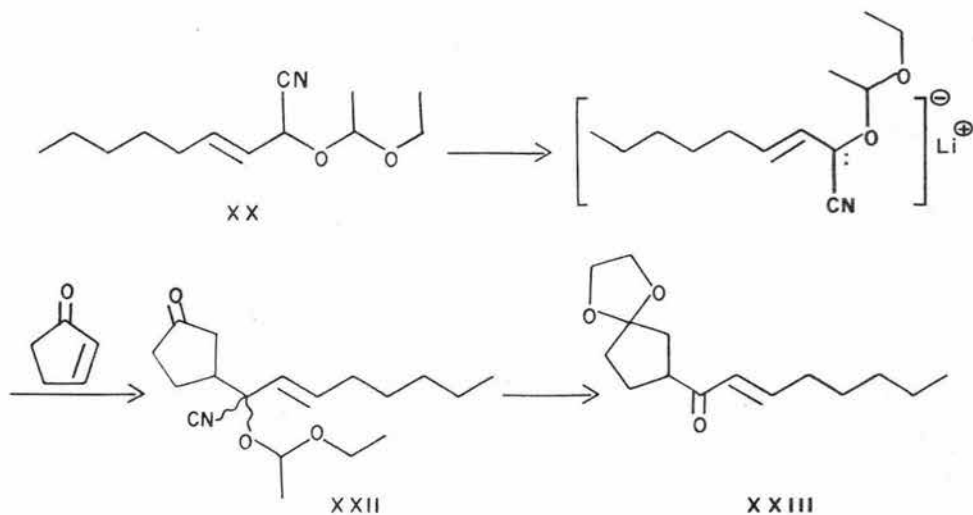
El compuesto XX presenta en el IR una banda pequeña a 3040 cm^{-1} debido a la vibración longitudinal de C-H no saturado, las bandas características de C-H saturado se encuentran entre 2970 cm^{-1} y 2860 cm^{-1} , las bandas gruesas intensas que caracterizan el cetol se encuentran a -- 1145 cm^{-1} , 1080 cm^{-1} , 1055 cm^{-1} y 1030 cm^{-1} , y la banda a 975 cm^{-1} se ha asignado al doble enlace disustituido trans.

En RMN se observa un par de tripletes - ($J = 15.5\text{ Hz}$ y 6 Hz respectivamente) centradas en 6.03 ppm ($-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}<$) un par de dobletes ($J = 5.5\text{ Hz}$ y 15.5 Hz respectivamente) centrados en 5.47 ppm ($\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}<$), una señal amplia centrada en 4.9 ppm (2 H , CN >CH-O-CH-O) y un par de tripletes ($J = 7\text{ Hz}$ y 6 Hz respectivamente) en 2.0 ppm ($-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{CH}-$).

SINTESIS DEL ESQUELETO PROSTANOIDE:

Puesto que de acuerdo con nuestro esquema de trabajo (Esquema 12) una gran parte de él iba a depender de lo satisfactorio de la adición inicial, nos pareció de interés intentar primero esta reacción simple y luego - extrapolar al caso de la introducción "simultánea" de las - dos cadenas (Esquema 17):

Esquema 17



La formación del anión del compuesto XX se hizo según se ha descrito (27) para otros casos, bajo - atmósfera inerte, a -78°C , usando como base el diisopropil amiduro de litio y como disolventes una mezcla de THF anhi

dro y HMFA (hexametilfosforamida). A la solución así obtenida se le agregó una solución en THF anhidro de ciclopentona y después de 10 minutos a -78°C y 10 minutos a 0°C se agregó agua y se trabajó de la forma usual para dar el aducto XXII en 65% de rendimiento, después de purificarlo por cromatografía en columna.

Las propiedades espectroscópicas de esta sustancia están de acuerdo con la estructura propuesta. Así en IR se observan las bandas entre 3000 cm^{-1} y 2850 cm^{-1} , características de la vibración longitudinal C-H y la banda a 1750 cm^{-1} característica de cetona en anillo de cinco miembros, confirman que ocurrió la adición 1,4. La presencia del producto de adición 1,2 se excluye, pues ésta debería dar una banda de absorción correspondiente al O-H formado a 3400 cm^{-1} y no debería haber banda de absorción correspondiente al C=O. Se observan además las bandas anchas características de la unión C-O entre 1160 y 1020 cm^{-1} y las del doble enlace a 1660 cm^{-1} , de intensidad muy pequeña (vibración longitudinal) y a 975 cm^{-1} (deformación en el plano para doble ligadura trans). En RMN se observa un multiplete centrado a 6.16 ppm para el protón en C-15 (numeración de prostanoide) así como una señal ancha centrada a 5.40 ppm -

asignada al protón en C-14 . El protón base del cetal (C-13) presenta un multiplete a 4.91 ppm.

Como el espectro de RMN de esta sustancia es especialmente complicado debido principalmente a los centros quirales introducidos por el grupo protector, así como al número de hidrógenos que contiene, se decidió transformar lo a un producto más sencillo. La sustancia que se eligió fue el producto XXIII que aunque se puede preparar por la -- secuencia 1) hidrólisis ácida, 2) cetalización y 3) tratamiento básico, aislando cada uno de los intermediarios, también se puede preparar sin aislarlos y en un mismo matraz si la hidrólisis ácida se hace usando como codisolventes benceno-etilenglicol destilando azeotrópicamente el agua de la primera reacción y finalmente adicionando una base diluida (NaOH acuoso). El producto XXIII se obtuvo así como un aceite claro en 90% de rendimiento después de purificar por cromatografía en placa delgada ($A_1 H_4$).

El producto XXIII presenta en el IR dos bandas a 1690 cm^{-1} y 1660 cm^{-1} debido a las dos conformaciones (s-cis y s-trans respectivamente) de la cetona conjugada, una banda intensa a 1630 cm^{-1} para el doble enlace

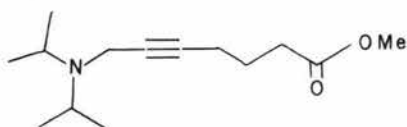
conjugado, las bandas anchas del cetil entre 1200 cm^{-1} y 1020 cm^{-1} , y la banda correspondiente al doble enlace trans a 985 cm^{-1} .

Como se esperaba, el espectro de RMN es mucho más claro que el del compuesto XXII y permitió las siguientes asignaciones: un singlete en 3.9 ppm para el etilencetal, un doble triplete ($J = 16\text{ Hz}$ y 6 Hz respectivamente) en 6.91 ppm para el protón en C-15 (numeración de prostanoide) y en 6.13 ppm un doble triplete ($J=16\text{ Hz}$ y 2 Hz respectivamente) para el protón en C-14 (numeración de prostanoide). Estos datos confirman la existencia de la doble ligadura conjugada con la cetona, que se había mostrado en IR.

Puesto que la reacción de adición de Michael ocurrió satisfactoriamente, se procedió a intentar la reacción de adición "simultánea" de las dos cadenas. Sin embargo, los primeros intentos realizados con el derivado bromado como agente alquilante del enolato no fueron satisfactorios. Los únicos productos que se pudieron identificar de la variedad de condiciones empleadas (tiempo, temperatura, etc.) fueron el producto de monoalquilación (XXII) y la amina terciaria (figura 6) (éste último cuando se usa-

ron altas temperaturas):

Figura 6



Como características espectroscópicas de esta amina se presentan en IR las bandas correspondientes a las vibraciones de C-H saturado entre 3000 cm^{-1} y 2850 cm^{-1} , una banda a 1750 cm^{-1} debida a la vibración C=O del éster metílico, en 1380 cm^{-1} un doblete que hace suponer la presencia de un gem dimetilo, entre 1270 cm^{-1} y 1020 cm^{-1} una serie de bandas anchas debidas a las vibraciones de las uniones C-O-C del éster y C-N de la amina. En RMN aparece un singulete a 3.66 ppm ($\text{CH}_3\text{-O-C}=\overset{\text{O}}{\parallel}$), un triplete ($J=2\text{Hz}$) en 3.38 ppm ($\text{>N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2$) y un doblete ($J=6\text{Hz}$) en 1.1 ppm ($\text{CH}_3\text{-CH-N-CH-CH}_3$).

Como evidentemente esta sustancia resulta del desplazamiento del bromo en XV por la diisopropilamina que queda después de formar el anión de la cianhidrina protegida XX, se diseñaron varios experimentos que permi-

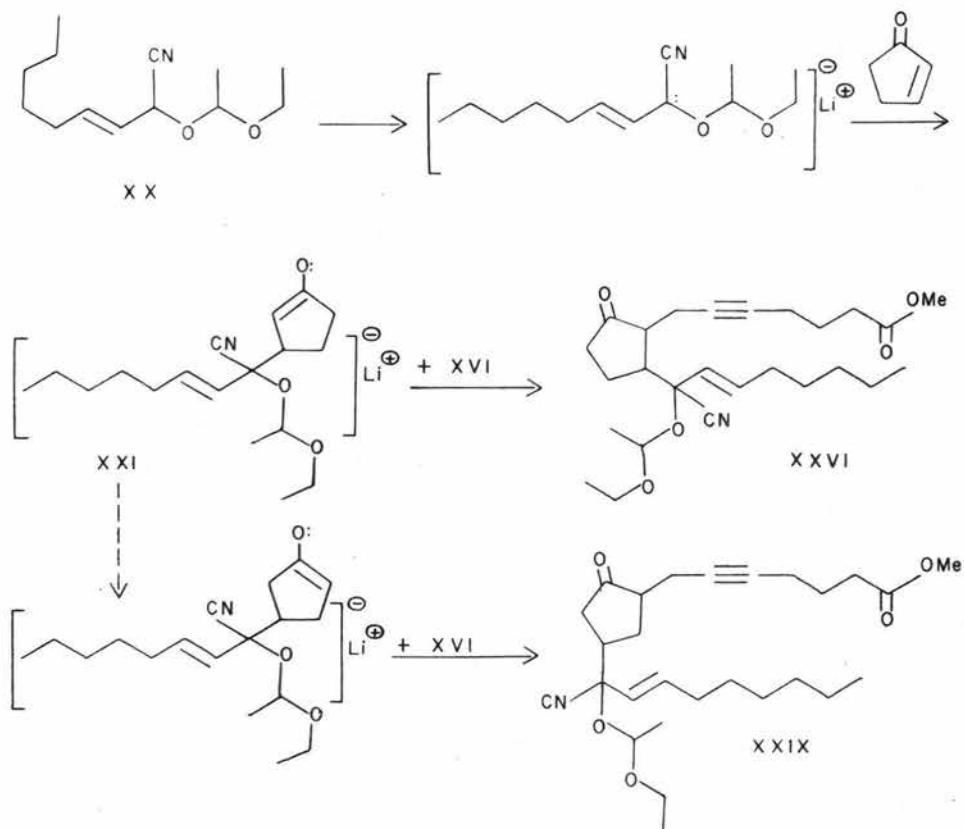
tieran eliminar esta amina antes de agregar el derivado halogenado. Sin embargo, aún así no se pudo aislar producto de dialquilación "simultánea". Por lo tanto y puesto que en las diferentes pruebas que se hicieron siempre se recuperaban cantidades apreciables del agente alquilante se pensó que quizá este no fuera lo suficientemente reactivo, por lo cual se utilizó el derivado yodado (XVI, ver esquema 15).

Así, la adición de una solución del derivado yodado en THF (XVI) a una solución a -78°C del enolato del monoadducto, preparada de igual forma que antes (pág. 30), seguida de calentamiento a -32°C (baño de tetracloruro de carbono-hielo seco) produjo una nueva sustancia detectada por ccf (A_1H_9 , tres eluciones). El tiempo óptimo para lograr el máximo de conversión fue de una hora (cualitativamente - por ccf) y el producto se aisló de la forma usual, seguido de cromatografía en columna (Florisil). Se obtuvo así una fracción impura (56% de rendimiento) que difiere, sin embargo, en el rf de cualquiera de las materias primas.

Esta fracción presenta en el IR absorciones a $3000\text{-}2850\text{ cm}^{-1}$ debido a la vibración longitudinal C-H; una banda muy fuerte a 1750 cm^{-1} , que corresponde tanto al C=O de la cetona en el anillo de cinco miembros como al car

bonilo del éster metílico; una serie de bandas anchas entre 1250 cm^{-1} y 1025 cm^{-1} que se pueden asignar a las vibraciones longitudinales C-O tanto del éster metílico como de la protección de la cianhidrina, y finalmente la banda a 985 cm^{-1} que revela la presencia de doble enlace disustituido trans. En el espectro de RMN de esta sustancia, aunque muy complejo, se alcanzan a distinguir las señales esperadas para la estructura propuesta. Así, se observa un grupo de señales centradas a 6.1 ppm y otro centrado a 5.43 ppm que se han asignado a los hidrógenos olefínicos en las posiciones C-15 y C-14 respectivamente. Este dato junto con la señal compleja centrada en 4.9 ppm y que se ha asignado al hidrógeno base del cetil de la protección de la cianhidrina confirman la presencia de la cadena de 8 átomos de carbono (fracción "c", ver fig. 3). El que la cadena de 7 átomos de carbono (fracción "b", fig. 4) se encuentra presente, se ve demostrada por el singulete (3H) en 3.65 ppm asignada al metoxilo del éster. Con los datos anteriores y puesto que la integración total del espectro corresponde aproximadamente, se puede pensar que el producto obtenido es efectivamente el compuesto dialquilado XXVI (esquema 18):

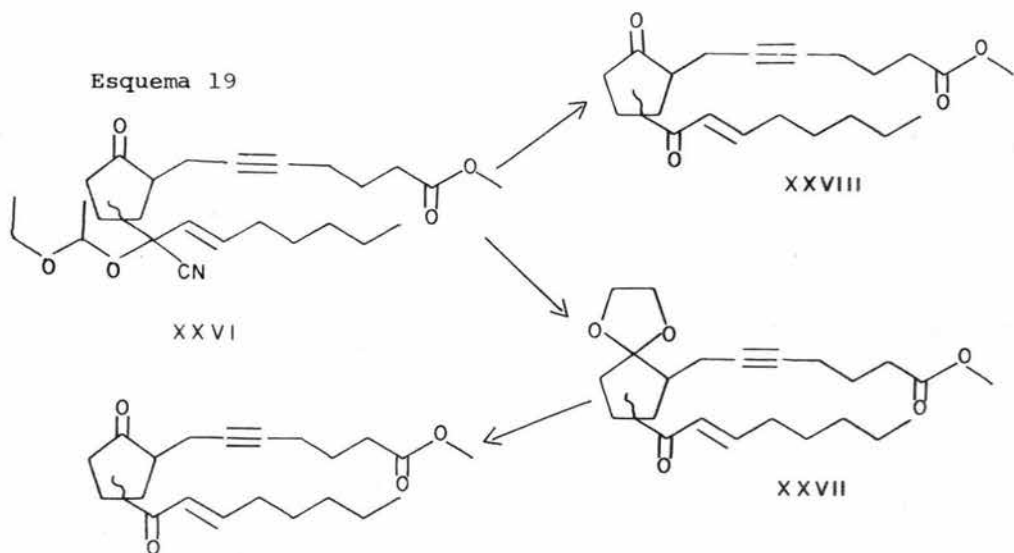
Esquema 18




Como una comprobación adicional de la estructura de XXVI y por las mismas razones que se dieron para el caso del producto monoalquilado XXII (ver pág.32),

esta sustancia se transformó a la cetona α,β no saturada XXVII. Esta transformación se hizo de una manera similar a la indicada para XXII (pág. 32) con la única diferencia que el tratamiento básico se hizo a 0°C para suprimir la posible hidrólisis del éster metílico. Se obtuvo así una mezcla de sustancias que se separaron por cromatografía en placa preparativa. El producto obtenido en menor proporción (10% en base al total purificado) se identificó como la cetona monoalquilada XXIII (Esquema 17) por comparación directa de sus espectros y con una muestra auténtica. A los otros dos productos que se separaron de la cromatografía (62% y 27% en base al total purificado), obtenidos en 18% y 9% de rendimiento respectivamente (calculado desde la reacción de dialquilación inclusive) se les asignaron inicialmente las estructuras XXVII y XXVIII en donde se puede observar que la única diferencia entre ellas es la presencia del cetal en C-9 para el compuesto XXVII (Esquema 19).

Esquema 19



XXVII' Las propiedades espectroscópicas que presenta la cetona XXVII son: en IR se observa una banda a 1740 cm^{-1} característica del carbonilo del éster metílico; un par de bandas a 1700 y 1670 cm^{-1} que son debidas a las vibraciones longitudinales de $\text{C}=\text{O}$, para los dos conformeros posibles de la cetona α,β no saturada (s-cis y s-trans respectivamente); una banda de intensidad media a 1640 cm^{-1} para la vibración $\text{C}=\text{C}$ de la doble ligadura conjugada con la cetona y una banda a 985 cm^{-1} que es característica de dobles enlaces disustituídos trans. También aparecen una serie de bandas anchas entre 1250 cm^{-1} y 1000 cm^{-1} características para las vibraciones $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ tanto del éster como del cetal. En RMN se pueden observar con claridad las señales

más características de esta estructura: a 6.80 ppm un doble triplete ($J=16\text{Hz}$ y 6.5Hz) para el protón en C-15 y a 6.09 ppm un doble triplete ($J=16\text{Hz}$ y 1.5Hz) para el protón en C-14. La magnitud de la constante de acoplamiento entre estos dos hidrógenos ($J=16\text{Hz}$) indican que la geometría de esta doble ligadura debe ser trans. Por otro lado, sus desplazamientos químicos están de acuerdo con la estructura de cetona α,β no saturada. Otras señales características son: una señal simple a 3.86 ppm que integra para 4 protones y que está de acuerdo con la existencia del etilencetal en C-9 y un singulete en 3.61 ppm que integra para tres protones que se puede asignar al metoxilo del éster, lo que confirma la existencia de la otra cadena en la estructura. En espectrometría de masas se encuentra como ión molecular al que tiene la relación m/e 390 que esta de acuerdo con el peso molecular de la cetona XXVII. Además, se encuentran los iones con relación m/e 359 (16.6%) que equivale a $M^+-\text{OCH}_3$; m/e 265 (70%) ($M^+-\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}$) debido probablemente a la pérdida de la cadena de 8 átomos de carbono; m/e 125 (50%) ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}$) que correspondería a la cadena de 8 átomos de carbono y m/e 99 (100%) () que corresponde al fragmento caracterís

tico de la ruptura de un etilen cetil en un cicloalcano.

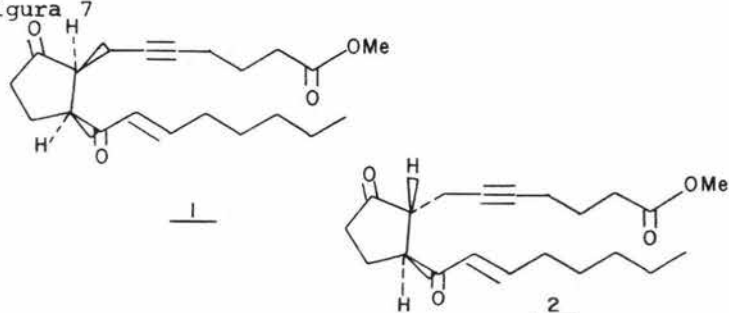
Por otro lado el compuesto XXVIII presenta las siguientes propiedades espectroscópicas: en IR una banda intensa a 1750 cm^{-1} característica de la vibración $\text{C}=\text{O}$ para la cetona en el anillo de cinco miembros y del éster metílico, dos bandas a 1700 cm^{-1} y 1675 cm^{-1} debidas a las vibraciones $\text{C}=\text{O}$ de la cetona α,β no saturada (conformeros s-cis y s-trans), una banda para la vibración $\text{C}=\text{C}$ del doble enlace conjugado a 1640 cm^{-1} . Presenta también una serie de bandas anchas entre 1240 cm^{-1} y 1155 cm^{-1} pero en una forma totalmente diferente a las que presenta el cetil XXVII, en 985 cm^{-1} aparece la banda debida a la vibración fuera del plano característico de dobles enlaces trans. En UV presenta un máximo de absorción a 228 nm con extinción de 8050 . En RMN presenta un multiplete centrado a 6.91 ppm para el protón en C-15, un doblete ($J=16\text{Hz}$) a 6.16 ppm para el protón en C-14; estas señales confirman la existencia de la cadena de 8 átomos de carbono. La presencia de un singulete a 3.66 ppm que integra para tres protones confirma la existencia de la cadena de 7 átomos, pues es debida al metoxilo del éster.

Como una comprobación adicional a la re-

lación entre las estructuras de estas dos sustancias, se trató de transformar XXVII en XXVIII por hidrólisis ácida. Sin embargo, el producto resultante de esta reacción aunque muy parecido en sus propiedades espectroscópicas no fue idéntico a XXVIII. Esta nueva sustancia (que se marcará como XXVII') presenta como principales diferencias con los espectros de XXVIII (ver pág. 41) los siguientes: en el UV aunque en la misma posición (228 nm) se observa una diferencia en extinción 13000 para XXVII' y 8000 para XXVIII. En el IR se observa en la región de 1200 cm^{-1} una pequeña banda que no se observa en XXVIII y finalmente en los espectros RMN aunque en las mismas posiciones, la forma de las señales es diferente (principalmente las centradas en 1.4 y 2.2 ppm). Igualmente en ccf, aunque de polaridades muy parecidas, se alcanzan a observar diferencias en los rf's de estas sustancias, especialmente cuando se usan eluyentes poco polares y se desarrolla muchas veces la placa antes de revelar. Por ejemplo, cuando se usa como eluyente una mezcla 9:2 de hexano-acetato de etilo (2 veces) no hay diferencia en rf, pero si se usa una mezcla 9:1 de hexano-acetato de etilo y se desarrolla la placa aproximadamente 10 veces, se observa que XXVII' es ligeramente menos polar que XXVIII.

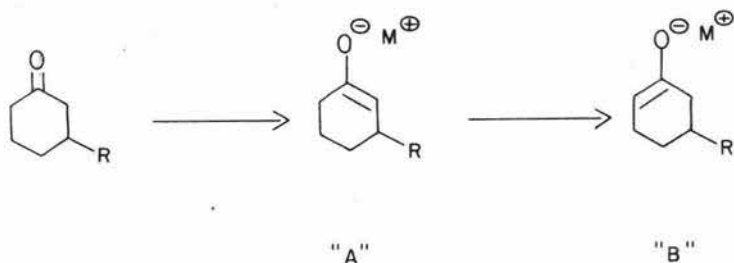
Aunque los datos espectroscópicos no parecen dejar lugar a dudas de que tanto XXVII' como XXVIII son productos de dialquilación, es más difícil saber a que tipo de isomería pertenecen. Como una primera posibilidad se pensó que la diferencia entre ellos pudiera estar en la estereoquímica de las cadenas (figura 7) pero las condiciones en las que se obtuvieron descartan esta posibilidad ya que es de esperar la obtención de los productos termodinámicos (trans)

Figura 7



La otra posibilidad que se consideró fue la relacionada con la regio-especificidad de la reacción (35). Es un hecho conocido (36) que un enolato no asimétrico (por ejemplo "A", Esquema 20) puede isomerizarse en presencia de una fuente protónica (que puede ser la misma cetona no ionizada) para dar el enolato isomérico "B". Aunque la velocidad con que transcurre esta isomerización depende de muchos factores,

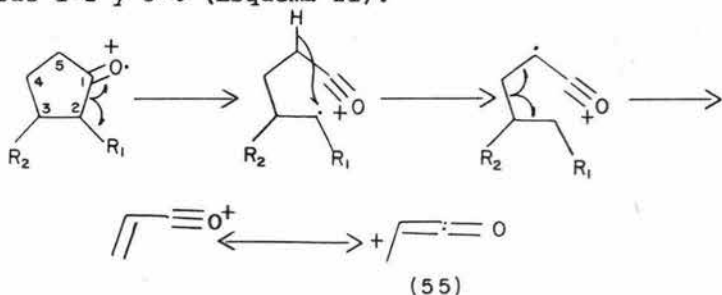
Esquema 20



entre los que podemos citar la naturaleza del cation, la polaridad del disolvente, la temperatura, etc. (37); las condiciones empleadas por nosotros no pueden excluir la posibilidad de una isomerización de este tipo en el anión intermedio XXI, para dar la estructura dialquilada alternativa XXIX (Esquema 18). Por lo tanto se tomó esta estructura como base para uno de los isómeros obtenidos quedando por determinarse la asignación de las estructuras.

Fueron dos las posibilidades que se consideraron para resolver este problema. La primera de ellas se basa en un estudio comparativo de sus espectros de masas, pues es conocido (38) que las ciclopentanonas tienen una fragmentación característica a partir de la cual, probablemente se pueda conocer el tipo de sustitución. Así, para la disustitución en las posiciones relativas 2,3- se ten-

dría como uno de los fragmentos importantes aquel cuya relación m/e sea 55 ($\overset{+}{O}\equiv\text{C}$) que resultaría de la ruptura de las ligaduras 1-2 y 3-4 (Esquema 21).



Por lo contrario, cuando la disustitución fuera en la posiciones relativas 2,4 no sería importante el fragmento de m/e 55, puesto que por cualquier lado que ocurra la ruptura por impacto electrónico, existirá siempre una cadena de átomos de carbono sobre el fragmento resultante. De cualquier forma, en caso de que en esta estructura se presentara el fragmento de m/e 55 pensamos que sería el resultado de una ruptura secundaria y en consecuencia de baja proporción en el espectro.

Aunque a priori resulta difícil predecir si la naturaleza de las dos cadenas que tienen esas estructuras pueden inducir cambios en los patrones de fragmentación, nos pareció que este sería un método relativamente -

sencillo para distinguir las dos posibles estructuras.

Al analizar los espectros de masas de los compuestos XXVII' y XXVIII se encontró que en ambos el fragmento correspondiente a una relación m/e de 55 es el más importante, por lo que parece ser que las cadenas modifican la fragmentación esperada, probablemente debido a una fragmentación previa, más favorecida que dejaría un fragmento común para los dos, del cual se genera el pico base. No se pudo encontrar el fragmento metaestable que reafirmara esta suposición, lo cual no es un hecho anormal puesto que es bien conocido (33) que este tipo de fragmentaciones generalmente carecen de picos metaestables.

Sin embargo, al hacer una comparación directa de los patrones de fragmentación se observan diferencias muy notables, encontrándose en uno de ellos los fragmentos metaestables que aseguran las fragmentaciones propuestas.

Para el compuesto XXVII' se observan como picos principales los que tienen una relación m/e: 55 (100%; $\text{O}^+ \equiv \text{C}^-$), 125 (88%; $\text{M}^+ - 221$; $\text{M}^* 75.4$), 83 (76%; $189 - \text{C}_7\text{H}_6\text{O}$; $\text{M}^* 36.5$), 41 (53%; $69 - \text{CO}$; $\text{M}^* 24.4$), 91 (50%), 221 (42%; $\text{M}^+ - 125$); 189 (37%; $221 - \text{CH}_4\text{O}$; $\text{M}^* 161.9$) 346 (2.3%; M^+).

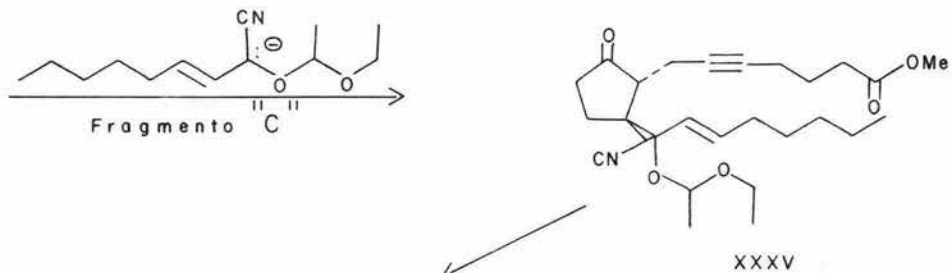
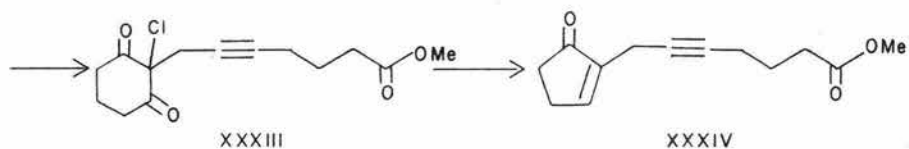
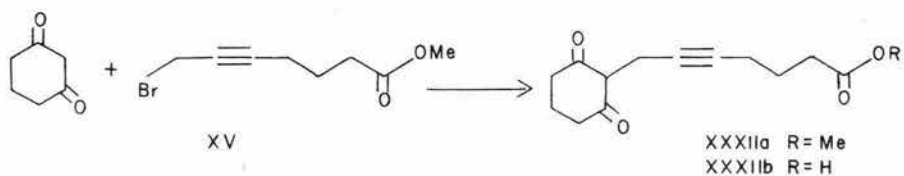
Para el compuesto XXVIII se observa: m/e
55 (100%; $\overset{+}{\text{O}}\equiv\text{C}$), 99 (89%), 43 (77%), 57 (74%), 86 (70%), 41
(66%), 69 (59%), 73 (49%), 83 (44%), 345 (M^+-1).

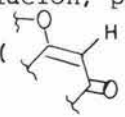
En cromatografía de gases se observan también diferencias; mientras que XXVII' tiene un tiempo de retención de aproximadamente 4.8 minutos, XXVIII, tiene como tiempo de retención 9.6 minutos, no apareciendo nada a 4.8 minutos. Esto solamente confirma lo que se demuestra por sus propiedades espectroscópicas, que son compuestos diferentes con los mismos grupos (son isómeros), y no se puede hacer ninguna asignación inequívoca de estructura basado exclusivamente en sus espectros de masas, RMN e IR.

El segundo método que se consideró para probar cuál estructura correspondía a cual sustancia, fue por una síntesis inequívoca de alguno de ellos. Puesto que la ciclopentenona XXXIV ha sido reportada recientemente por Bagli y colaboradores (12), por una ruta relativamente corta y haciendo uso de algunos de los reactivos empleados por nosotros, nos pareció que la adición 1,4 del fragmento "c" (fig. 3) a esa ciclopentenona sustituida sería la mejor forma de sintetizar inequívocamente el compuesto XXXV y de ahí la estructura XXXVI que se correlacionaría con cual-

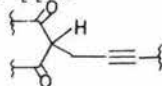
quiera de las anteriores. (Esquema 22).

Esquema 22

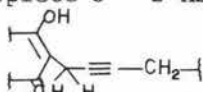


La alquilación a temperatura ambiente de 1,3-ciclohexandiona con el bromo compuesto XV (fracción "b", fig. 4; esquema 15) usando como base hidruro de sodio en DMF (12) por 32 horas, dio el producto XXXIIa. En el IR, este producto crudo (3 manchas por ccf) presenta una banda ancha entre 3300 cm^{-1} y 2400 cm^{-1} que puede ser debida al O-H de la forma enólica de la diona alquilada XXXIIa; se confirma la alquilación por la banda a 1740 cm^{-1} característica del C=O del éster metílico, y los carbonilos de la diona se observan como bandas anchas a 1660 cm^{-1} y 1600 cm^{-1} . Si en lugar del hidruro de sodio se usa como base hidróxido de sodio acuoso (39) ocurre al mismo tiempo que la alquilación, la hidrólisis del ester obteniéndose XXXIIb. Esta sustancia (XXXIIb) es un sólido de p.f. $155^{\circ}\text{-}157^{\circ}\text{C}$; presenta en IR una banda ancha, desde 3500 cm^{-1} hasta 2100 cm^{-1} debida al O-H del ácido libre, así como al OH del enol y una banda en 1710 cm^{-1} característica de la vibración C=O del ácido y de la cetona en el anillo de seis miembros. Es una mezcla de O-alquilo- y C-alquilacion, puesto que en RMN se observa una banda en 5.5 ppm () que solamente

se explica si se supone O-alkilación, además se encuentran:
una banda simple en 4.04 ppm.



y una compleja (triplete $J = 2 \text{ Hz}$) en 3.1 ppm

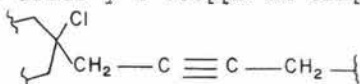


como señales características. No se observa la señal debida al ácido debido a que el disolvente usado fue metanol- d_4 notándose solamente la banda del intercambio en 4.8 ppm.

Aunque en teoría es posible seguir la secuencia de síntesis tanto con el éster como con el ácido libre (XXXIIa y XXXIIb) se encontró que las reacciones proceden con mejor rendimiento cuando se usa el éster, por lo que esta sustancia se eligió como precursor.

El tratamiento de XXXIIa con hipoclorito de terbutilo en cloroformo seco, primero a -20°C y después a temperatura ambiente, produce el derivado clorado XXXIII en 51% de rendimiento (a partir de 1,3-ciclohexanodiona; después de purificar por cromatografía en columna). Esta sustancia presenta en el IR una banda ancha entre 1750 y 1710 cm^{-1} debida a los carbonilos del éster metílico y los de las cetonas de seis miembros, que ahora no pueden estar enolizadas; se distingue además una banda pequeña en

2240 cm^{-1} debida probablemente a la vibración $\text{C}=\text{C}$ del alquino, que por la presencia del cloro vecino se hace un poco menos simétrica y por lo tanto se puede observar en el espectro. En el RMN se observa un singulete a 3.65 ppm debido al metoxilo del éster y a 3.0ppm un triplete ($J = 2\text{Hz}$)



La contracción de la cloro ciclohexanodiona XXXIII a la ciclopentenona sustituida XXXIV se hizo por el método de Büchi (39), el cual utiliza carbonato de sodio anhidro en xileno seco a la temperatura de reflujo por 12 horas. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo (relación 8:2; A_2H_3), obteniéndose el producto XXXIV puro, en solamente un 26% de rendimiento.

Este producto XXXIV se caracterizó por sus propiedades espectroscópicas: en UV presenta una absorción máxima en 226 nm con una extinción molecular de 8900. En el IR, presenta una banda en 1740 cm^{-1} para el carbonilo del éster, una banda a 1710 cm^{-1} para el $\text{C}=\text{O}$ de la ciclopentenona y una banda a 1645 cm^{-1} debida a la vibración longitudinal $\text{C}=\text{C}$. Esta doble ligadura debe ser trisustituida puesto que presenta la absorción característica para este

tipo de sustitución en 790 cm^{-1} . En RMN aparece una señal triple ($J=2\text{Hz}$) a 7.46 ppm que confirma la presencia del doble enlace trisustituido y que por su desplazamiento químico debe ser el hidrógeno vinílico en la posición β al carbonilo de la cetona conjugada. En 3.7 ppm aparece un singulete para el metoxilo del éster, y una señal múltiple en 3.06 ppm que se asigna al metileno (C-7) que se encuentra entre el anillo y el triple enlace.

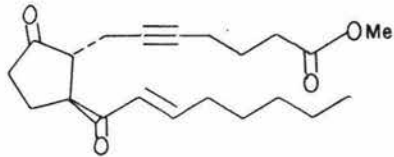
La adición 1,4 del anión del compuesto XX (fragmento "c", fig. 3) (ver parte experimental), sobre la ciclopentenona XXXIV produjo en un 67% de rendimiento el aducto correspondiente XXXV, el cual se identificó por sus propiedades espectroscópicas. En el IR presenta las mismas bandas que la mezcla de aductos obtenidos por la ruta convergente, o sea entre 3000 y 2850 cm^{-1} unas bandas para la vibración C-H de compuesto saturado en 1750 cm^{-1} para la vibración longitudinal C=O tanto de la cetona en C-9 como del éster metílico en C-1, y bandas anchas entre 1245 y 1025 cm^{-1} para las vibraciones de C-O-C tanto del cetol como del éster y a 985 cm^{-1} para la vibración fuera del plano del doble enlace trans.

Esta substancia se transformó a la dicitona correspondiente XXXVI por la secuencia: hidrólisis ácida (H_2SO_4 acuoso al 5%) a temperatura ambiente en THF-ácido acético como disolventes, seguido de tratamiento básico de la cianhidrina resultante ($IR\ 3425\ cm^{-1}$). El producto XXXVI, obtenido en 53% de rendimiento después de purificar por ccf preparativa, presenta propiedades espectroscópicas iguales a las del producto de hidrólisis de XXVII (obtenido por la secuencia convergente) o sea: en UV un máximo en 228 nm con extinción aproximada de 12000; en IR las bandas se superponen exactamente con las del compuesto marcado como XXVII' y en RMN también se pueden superponer los grupos de señales. En su espectro de masas se muestra una pequeña diferencia con la del compuesto XXVII' y es en la relación de intensidades que guardan los fragmentos entre sí. Tienen el mismo patrón de fragmentación y presentan básicamente los mismos picos metaestables, lo cual permite analizar el curso de las fragmentaciones para algunos picos. Ambos espectros, para los productos XXVII' y XXXVI, muestran como ión molecular el pico con relación m/e 346 lo que está de acuerdo con el peso molecular del compuesto dialquilado. También se puede observar los fragmentos con relación de m/e a: 315

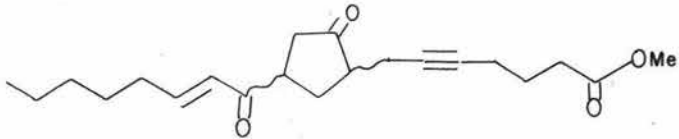
para M^+-OCH_3 ; 221 para la pérdida del fragmento "c"; el pico de 221 genera al de 189 por pérdida de CH_4O (lo que queda comprobado por la presencia del metaestable a 161.9) y éste a su vez, genera, probablemente por una transposición tipo McLafferty, el fragmento de 83 por pérdida de C_7H_6O (comprobado por el metaestable a 36.5). El fragmento con m/e 125 es el correspondiente a M^+-221 que a su vez genera el fragmento de m/e 97 por pérdida de CO, comprobado por la presencia del metaestable en 75.4. Además se encuentran los fragmentos en m/e 55 (C_3H_3O) y en 147 ($C_{10}H_{11}O$).

El análisis por cromatografía en fase de vapor muestra que tanto el compuesto XXXVI como XXVII' tienen una fracción principal de diferente pureza (94% para el primero y 82% para el segundo) con un tiempo de retención idéntico (4.8 minutos aproximadamente), de tal manera que las pequeñas diferencias que se notan tanto en E.M. como en RMN se pueden deber a la diferencia en pureza.

Todo lo anterior está de acuerdo con que el compuesto XXXVI de estructura conocida, sea idéntico al compuesto XXVII' y por lo tanto, el producto principal de la reacción de dialquilación (ver esquema 18) tenga la estructura de prostanóide:



quedando solamente por determinar si el subproducto XXVIII
tiene la estructura siguiente:



PARTE EXPERIMENTAL

OBTENCION DE CICLOPENTENONA (FRAGMENTO "A")

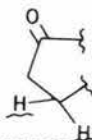
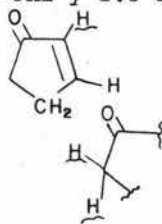
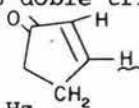
Se obtuvo siguiendo las técnicas descritas en la literatura (40,41).

Del dicitopentadieno se obtuvo 3-cloro ciclopenteno (40) que por hidrólisis y oxidación simultánea (41) produce la ciclopentenona. Punto de ebullición, 53°C a 17 mm de Hg. IR: * 3050 (ν =C-H), 2900 (ν CH₂), 1720 (ν C=O), 1600 (ν C=C), 1360 (ν CH₂-(C=O)-), 750 (δ C-H fuera del plano). RMN** (CDCl₃) 7.8 doble triplete J=6Hz y 3Hz

6.18 doble triplete J=6Hz y 2.5 Hz

2.74 multiplete

2.32 multiplete



*) Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 237 en película sobre KBr o NaCl, las frecuencias están especificadas en cm^{-1} . Las de absorción en UV en un espectrofotómetro Perkin Elmer 202 automático de doble haz. Los espectros de RMN se determinaron en aparatos Varian A60-R, 760, o EM 360, utilizando tetrametilsilano como referencia interna; los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Los espectros de masas se determinaron en instrumentos Hitachi-Perkin Elmer modelos RMU-6D y RMU-7H. La cromatografía en placa tanto para el control como para la purificación se llevó a cabo utilizando como adsorbente silica gel GF-254 Merck. La cromatografía de gases se llevó a cabo en un cromatógrafo Perkin Elmer F-11 con detector de ionización.

OBTENCION DEL FRAGMENTO "b"

(6-yodo-2-hexinil)etil acetal del acetaldehido (XIIa)

Sobre 150 ml. de amoníaco líquido, con buena agitación, se adicionan en pequeños pedazos 0.77 g. (0.11 mol) de litio, notándose un color azul intenso. Se a adiciona una cantidad catalítica de nitrato férrico y se con tinuúa la agitación hasta que el color azul inicial se pier de, y en su lugar aparece una suspensión gris del amiduro de litio.

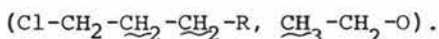
Sobre esta suspensión se añaden 12.8 g. (0.1 mol) del propargil etil acetal del acetaldehido (XI) (recién destilado p.eb. 69°C/55 mm de Hg) disueltos en éter anhidro y se continúa la agitación durante dos horas a -35°C.

Después de este tiempo, se adicionan 29.6 g. (0.1 mol) de 1,3-di-yodo propano (recién destilado p.eb. 60° c/4 mm de Hg) disueltos en éter anhidro y se agita durante tres horas a -35°C. Se deja evaporar el amoníaco y al residuo se le añade agua (200 ml) y se extrae con éter (5 x 50 ml). Después del trabajo usual, el producto se purifica filtrando por 260 g. de Florisil, eluyendo con hexano, con lo cual se obtuvieron 7.5 g. del producto puro (25.3% de rendimiento).

IR: bandas entre 3000 y 2850 (ν C-H ali-
fáticos) bandas gruesas a 1140, 1100, 1085 y 1060 (ν C-O-C)
RMN (CDCl_3) 4.83 cuadruplete $J = 5$ Hz ($\text{CH}_3\text{-CH}\begin{matrix} \text{O-} \\ \text{O-} \end{matrix}$), 4.16
triplete $J=2\text{Hz}$ ($\text{R-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-O-R'}$), 3.3 triplete $J = 7\text{Hz}$
($\text{I-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}$) 3.6 señal compleja ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.3 doblete
 $J = 5\text{Hz}$ ($\text{CH}_3\text{-CH}\begin{matrix} \text{O-R} \\ \text{O-R} \end{matrix}$) 1.18 triplete $J = 7$ Hz ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$),
2.18 señal compleja ($\text{I-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv$).

(6-cloro-2-hexinil)etil acetal del acetaldehído (XIIb)

Se utilizó la misma técnica anterior con
las siguientes cantidades: 3.08 g. (0.44 mol) de litio metá-
lico, 600 ml. de amoníaco líquido, 51.2 g. (0.4 mol) del
propargil etil cetal del acetaldehído (XI) y 62.96 g.
(0.4 mol) de 1-bromo-3-cloro propano. Se obtuvieron 56 g.
de producto (47.2%) y 16 g de una mezcla de materias primas.
IR: bandas entre 3000 y 2850 (ν C-H saturado), bandas anchas
a 1135, 1090, 1060, 1035 (ν C-O-C), 660 (ν C-Cl).
RMN: (CCl_4) 4.64 cuadruplete $J = 5\text{Hz}$ ($\text{R-O-CH}(\text{CH}_3)\text{-O-R}$),
4.06 triplete $J = 1.5$ Hz ($\text{R-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-O-}$), 3.6 triplete
 $J = 5.5$ Hz ($\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$) 3.45 señal compleja ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$),
2.08 señal compleja ($\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$), 1.09 doblete $J = 5$ Hz
($\text{CH}_3\text{-CH}(\text{-O-R})_2$), entre 1.5 y 1.0 señales complejas



(6-yodo-2-hexinil)etil acetal del acetaldehído (XIIa)

(técnica con butil litio)

A un matraz de 250 ml. de tres bocas con tubo para entrada de nitrógeno, tubo protector de la humedad (sílice) y capucha de hule, se le hace pasar una corriente de nitrógeno. Se añade una solución de 6.4 g de alcohol propargílico protegido (XI) en 25 ml. de THF seco (recién destilado de $LiAlH_4$), se enfría a $-78^\circ C$ (hielo seco/acetona) y se le adiciona poco a poco por medio de una jeringa, 33 ml de una solución hexánica de butil litio (equivalentes a 3.2 g de butil litio; 1.1 eq.). Se agita durante una hora a $-20^\circ C$ y se añaden rápidamente 16.28 g de 1,3-diiodo propa_no (1.1 eq.) y se continúa la agitación hasta que la temperatura sea igual a la del ambiente (aproximadamente dos horas). Se suspende la corriente de nitrógeno, se monta un refrigerante en posición de reflujo y, aún con protección de la humedad, se calienta a reflujo durante 46 horas. Después de este tiempo una muestra de la mezcla de reacción no muestra en IR la banda en 3300 cm^{-1} (característica de la vibración de $C\equiv C-H$) por lo que se considera la alquilación

completa. Se añade agua, se separa la capa superior y la inferior se evapora para eliminar los compuestos volátiles y se extrae con cloroformo (3 x 100 ml). Se reúnen las fracciones orgánicas y se evaporan. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna con Florisil (relación 1:10). Eluyendo con hexano se obtiene una fracción (1.65 g) de 1,3-diyodo propano recuperado y con benceno se obtienen 8.38 g del producto XIIa puro. Rendimiento 56.6%. P. ebullición 83-85°C/0.05-0.06 mm de Hg.

Las propiedades espectroscópicas han sido dadas (ver pág.58)

(6-ciano-2-hexil)etil acetaldehído (XIII)

Se diluyen 3 g del compuesto yodado XIIa en 50 ml de dimetil sulfóxido recién destilado y se le añade poco a poco 1.5 g (3 eq.) de cianuro de sodio. La reacción inicialmente exotérmica, se modera con el tiempo, se agita a temperatura ambiente hasta completar la reacción (aproximadamente ocho horas) controlándose por ccf eluyendo con cloroformo o con una mezcla de A_2H_8 . Si se forma un sólido se puede añadir un poco de agua para que se disuelva. Al terminar la reacción se añade agua, se extrae con éter (3 x 20 ml) y se lava con agua (8 x 20 ml), se seca con

sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente al vacío. El residuo se purifica por destilación (p.eb. 106°C/0.1 mm Hg) para dar 1.8 g (91% de rendimiento). Esta sustancia se puede preparar también a partir del compuesto clorado XIIb por un método similar, aunque es necesario calentar a 80°C durante casi seis horas. El rendimiento es de 87%.

IR: bandas entre 3000 y 2850 (ν C-H alcano), banda fina a 2240 (ν C=N), bandas anchas a 1130, 1090, 1060, 1030 (ν C-O-C).

RMN: 4.83 cuadruplete $J = 5$ Hz (CH_3 - $\underset{\text{O-R}}{\text{CH}}$), 4.16 triplete $J = 2$ Hz (R-CH_2 - $\text{C}=\text{C-CH}_2$ -O), 3.58 señal múltiple (R-O-CH_2 - CH_3), entre 2.8 y 1.6 señales complejas (CN-CH_2 - CH_2 - CH_2 - $\text{C}\equiv\text{C-}$), 1.31 doblete $J = 5$ Hz (CH_3 - CH(O-R)_2), 1.6 triplete $J = 7$ Hz (CH_3 - CH_2 -O-R).

Ester metílico del ácido 7-hidroxi-5-heptinoico (XIV)

15.5 g del ciano compuesto (XIII), en 100 ml de metanol seco saturado de HCl, gas, se calientan a reflujo durante 10 horas. La reacción se puede controlar por ccf con A_6H_4 . El disolvente se evapora, el residuo se diluye con cloroformo y se agita en frío con una solución de ácido sulfúrico al 1% hasta que la hidrólisis del iminoéster intermediario es total (aproximadamente 30 min).

Esta hidrólisis se puede controlar también por ccf eluyendo con A_6H_4 . Se lava la solución clorofórmica con agua (2x20 ml) con solución saturada de bicarbonato de sodio y con solución saturada de sal hasta pH neutro. Se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente al vacío para obtener 11.5 g. de un aceite incoloro homogéneo en ccf (A_6H_4). Rendimiento 92%.

IR: señal ancha a 3400 (ν O-H), a 1740 (ν C=O del éster), señales anchas a 1260, 1225, 1160, 1135 (ν C-O-C), a 1020 muy intensa (ν C-O-H).

RMN: a 4.23 singulete ($C\equiv C-\underline{CH_2}-OH$), a 3.68 singulete ($\underline{CH_3}-O-\overset{O}{\parallel}C-$) a 2.38 señales complejas ($-\overset{O}{\parallel}C-\underline{CH_2}-CH_2-\underline{CH_2}-C\equiv$), a 1.81 multiplete ($-\overset{O}{\parallel}C-CH_2-\underline{CH_2}-CH_2-C\equiv$). Se intercambia un protón con D_2O , de las señales en 2.38.

Ester metílico del ácido 7-bromo-5-heptinoico (XV)

A una solución fría ($-7^\circ C$) y bien agitada de 10.93 g (2 eq.) del éster-alcohol XIV en 60 ml de éter anhidro, se le adiciona poco a poco una solución de 9.49 g (1 eq.) de PBr_3 en 10 ml de éter anhidro, a una velocidad tal que la temperatura no pase de $0^\circ C$. Terminada la adición, se agita a temperatura ambiente durante 8 horas y

la capa superior se decanta vertiendo sobre hielo-agua. Se extrae con cloroformo (5 x 30 ml), se lava con agua varias veces, con solución saturada de NaHCO_3 y con solución saturada de cloruro de sodio hasta pH neutro. Se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente al vacío para dar 14.77 g (96% de rendimiento) que se purificó por destilación a $90-92^\circ\text{C}/0.3$ mm de Hg.

IR: señal pequeña a 2240 ($\nu\text{C}=\text{C}$ -), banda fuerte a 1740 ($\nu\text{C}=\text{O}$ del éster), bandas anchas a 1250, 1220, 1165, 1150 ($\nu\text{C}-\text{O}-\text{C}$), banda media a 625 ($\nu-\text{C}-\text{Br}$).

RMN: (CDCl_3) triplete $J = 2$ Hz a 3.9 ($\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{Br}$), singulete a 3.66 ($\text{CH}_3-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$), señales complejas centradas a 2.38 ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$), multiplete centrado a 1.8 ($\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}$).

7-yodo-5-heptinoato de metilo (XVI)

Se disuelven 4 g. de yoduro de sodio en acetona seca y se le añade con agitación 3.38 g de compuesto bromado XV. Se nota inmediatamente un cambio de color en la solución, la cual se deja agitando 12 horas a temperatura ambiente.

Se evapora el disolvente, se agrega clo-

roformo al residuo y se filtra. El filtrado se evapora al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de Florisil (relación 1:10) para dar 3.79 g (92% de rendimiento) de un aceite homogéneo en ccf (A_2H_8).

IR: 2220 ($\nu C\equiv C-$), 1740 ($\nu C=O$ del éster), bandas anchas a 1250, 1220, 1190, 1170 y 1150 ($\nu C-O-C$), banda fuerte a 560 ($\nu C-I$).


RMN: ($CDCl_3$) singulete a 3.61 ($\underline{CH_3}-O-\overset{1}{C}=O$), triplete $J = 2$ Hz a 3.6 ($I-\underline{CH_2}-C\equiv C-CH_2$), señales complejas centradas a 2.33 ($O-\overset{O}{\parallel}C-\underline{CH_2}-CH_2-\underline{CH_2}-C\equiv C$), multiplete centrado a 1.81 ($\overset{O}{\parallel}C-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-CH_2-C\equiv$)

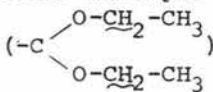
OBTENCION DEL FRAGMENTO "c"

Se usaron exactamente las mismas condiciones y cantidades que en la referencia (33). Se separó el dietil acetal en un embudo de separación y se extrajeron las aguas con éter (3 x 50 ml). Se reunió toda la parte orgánica y se lavó primero con solución saturada de bicarbonato de sodio y después con una solución saturada de NaCl hasta pH neutro. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente al vacío, para dejar un aceite incoloro que se purificó por destilación, p.eb. $66^\circ C/4.7$ mm de Hg

Rendimiento 89%.

IR: bandas a 2950 y 2850 (ν C-H saturado), bandas anchas a 1130 y 1060 (ν C-O-C).

RMN: (CCl_4) a 4.38 triplete con $J = 5.5$ Hz ($-\text{CH}_2-\text{CH}$ ) ,
señal múltiple en 3.49 (con $J = 3.5$ Hz cuadruplete ?)

) señal compleja entre 1.6 y 0.83 que integra

para 17 protones donde se logra distinguir un triplete a

1.29 $J = 3.5$ Hz ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}$)

1,1,3-trietoxioctano (XVIII)

Se agitan 141 g del acetal XVII con 0.242g de etearato de trifluoruro de boro y se calienta a 49°C . Se adiciona poco a poco, por la boca del refrigerante 19.28g de éter etil vinílico, regulando la adición de manera que enfriando el matraz con agua, la temperatura se mantenga entre $49-52^\circ\text{C}$. La adición dura 45 minutos. Se neutraliza el catalizador con 2.72 g de una solución alcohólica al 10% de hidróxido de sodio y se evaporan los compuestos volátiles en el rotavapor. El residuo se destiló fraccionadamente a presión reducida recuperándose 104.8 g de materia prima y obteniéndose 32.9 g del producto puro deseado, con

p.eb. 105°C/4 mm de Hg. Rendimiento 69.6%.

IR: bandas entre 2950 y 2850 (ν C-H de alcano) y bandas anchas a 1140, 1110, 1055 (ν C-O-C).

RMN: (CCl_4) triplete J = 5.5 Hz a 4.51 ($-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{matrix} \text{O-} \\ \text{CH}_2-\text{O-} \end{matrix}$), multiplete centrado a 3.4 ($3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ y $1-\text{O}-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$), triplete J = 6 Hz a 1.6 ($\text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{matrix} \text{O-R}^1 \\ \text{O-R}^1 \end{matrix}$), triplete J = 7 Hz a

1.1 ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2$) triplete J = 7 Hz a 1.13 ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O-R}$).

2-Octenal (XIX)

En un matraz de fondo redondo al que se le ha adaptado una columna de Vigreux y refrigerante, se calientan suavemente 94.9 g del éter-cetal XVIII con 95 ml de HCl al 2%, destilándose el etanol formado. Después de 6 horas, en que la eliminación del etanol es completa, se adiciona agua, se quita la columna de fraccionación y se arrastra con vapor el 2-octenal formado. El producto se separa del agua extrayendo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. El producto crudo se purificó primero por filtración por una columna de SiO_2 eluyendo con hexano y después por destilación. P. eb. 71°C/10 mm de Hg. Se obtienen 29.7 g. Rendimiento 61.5%.

IR: banda pequeña a 3020 (ν -C-H), 2950 y 2860 (ν CH₃), 2920 y 2850 (ν -CH₂-), 2800 y 2720 (ν C-H), 975 (δ H-C=C-H trans). 1700 (ν C=O), 1640 (ν C=C)

RMN: en 9.46 doblete J = 7 Hz ($\text{C}=\overset{\text{H}}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}$), 6.83 doble triplete J = 15.5 Hz y 6 Hz ($-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\text{C}}=\overset{\text{O}}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{C}}$), 6.0 doble doblete J = 7 Hz y 15.5 Hz ($-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\text{C}}=\overset{\text{O}}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{C}}$), a 2.33 triplete doble J = 7 Hz y 6 Hz ($\text{R}-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CH}=\text{C}$), triplete J = 5.5 Hz a 0.9 ($\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{R}$), banda compleja centrada a 1.37 (6 protones).

etil-(1-ciano-2-octenil) acetal del acetaldehido (XX)

16 g de 2-octenal (XIX) se diluyen con 22 g de ácido acético y se le añaden poco a poco, con agitación mecánica, 9.4 g. de cianuro de sodio. Se agita durante 24 horas a temperatura ambiente (se controla la reacción por ccf, benceno: tres eluciones), se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica se lava con agua hasta pH neutro, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. Al producto crudo se le añaden 60 ml. de benceno seco y 12 g de éter etil vinílico, se enfría en hielo y se agrega un

crystal de ácido p-toluensulfónico. Terminada la reacción exotérmica se agita a temperatura ambiente durante seis horas, se añade carbonato de sodio anhidro y después solución saturada de bicarbonato de sodio, se lava con agua hasta pH neutro, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. El producto se purifica por destilación a presión reducida recuperándose 6 g de materia prima y obteniéndose 7.3 g de producto p.eb. 80°C/0.075 mm de Hg. Rendimiento 37.5% o 60% en base a recuperado.

IR: 3040 (ν C-H), bandas entre 2970 y 2860 (ν C-H alifático) banda débil a 1675 (ν C=C), bandas gruesas a 1145, 1080, 1055, 1030 (ν C-O-C), banda mediana a 950 (δ H-C=C-H fuera del plano).

RMN: (CDCl₃) doble triplete de doblete con J = 15.5 Hz, 6 Hz y 2 Hz a 6.03 (R-CH₂-CH=CH-CH-O), doble doblete J = 5.5 Hz y 15.5 Hz a 5.47 (R-CH=CH-CH), señal compleja centrada a 4.9 (-CH y R-CH) señal múltiple centrada a 3.56 (R-O-CH₂-CH₃), triplete J = 7 Hz y 6 Hz a 2.0 (CH₂-CH₂-CH=C), serie de señales centradas a 1.3 (12 protones), triplete J = 5 Hz a 0.9 (CH₃-CH₂-R).

Compuesto XXII

A un matraz de tres bocas con tubo de entrada para nitrógeno, tubo con SiO_2 seca y capucha de hule, se le pasa una corriente de nitrógeno seco. Se colocan 20 ml. de THF seco (recién destilado de LiAlH_4) y a través de la capucha, por medio de una jeringa, se adicionan 1.02ml de una solución hexánica de n-butil litio (equivalentes a 128 mg de butil litio) (1.0 eq.). A la solución anterior, agitada magnéticamente, se le adicionan 202 mg de diisopropil amina diluídos con THF seco (con jeringa) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfría a -78°C (con un baño de acetona-hielo seco) y se añade (con jeringa) poco a poco la cianhidrina protegida (XX) (450 mg; 1 eq.) diluida con 900 mg de hexametil fosforamida (HMPA) y 10 ml de THF seco. Tres minutos después, se añaden (con jeringa) 164 mg (1 eq.) de 2-ciclopentenona diluida con 10 ml. de THF seco y se deja agitando 5 minutos a -78°C y 5 minutos a 0°C (hielo). Se agrega agua, se lleva a temperatura ambiente y se evapora el material orgánico volátil. Se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml) se lava con agua (8 x 20 ml) se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente en el

rotavapor. El residuo se purifica filtrando por 6 g de Florisil. Al eluir con una mezcla de 95% hexano 5% acetato de etilo (A_5H_{95}) se obtiene en la primera fracción cianhidrina recuperada. De la elución con A_2H_8 se obtienen 398 mg del aducto XXII como un aceite incoloro, homogéneo en ccf (A_2H_8) Rendimiento 65%.

Cuando no se usa HMPA el rendimiento es de aproximadamente 20% aun con mayores cantidades de reactivos.

IR: bandas entre 3000 y 2850 (ν C-H vinílicos y saturados), 1750 (ν C=O en anillo de 5 miembros), banda muy pequeña a 1660 (ν C=C) bandas anchas a 1160, 1140, 1080, 1040 y 1020 (ν C-O del cetal) y a 975 (δ CH=CH fuera del plano).

RMN: ($CDCl_3$) multiplete a 6.16 ($-CH_2-\overset{\text{CN}}{\text{C}}=\overset{\text{OR}}{\text{C}}-$), señal compleja centrada a 5.40 ($CH_2-\overset{\text{CN}}{\text{C}}=\text{CH}-R'$), multiplete a 4.91 (protón base del cetal), cuadruplete con $J = 6$ Hz a 3.53 ($-O-\text{CH}_2\text{CH}_3$), señales complejas centradas a 2.23 (11 protones), señales centradas a 1.33 (13 protones).

Compuesto XXIII

160 mg del aducto XXII se disuelven en una mezcla de 40 ml. de éter de petróleo (p.eb. 40°C aproximadamente) y 30 ml de benceno, se añade un exceso de

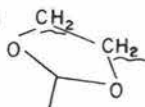
etilenglicol (4 ml), 1 ml de agua y cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico. Se agita a temperatura ambiente por 2 horas, se le adapta al matraz una trampa de Dean-Stark y se refluje por 16 horas. Se enfría y se neutraliza con carbonato de sodio anhidro, se le agregan 20 ml de solución de NaOH al 10% y se deja agitando a temperatura ambiente durante 4 horas (se controla con ccf A_2H_8). Se separa la fase orgánica y se lava con agua hasta pH neutro, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. El residuo se purifica por cromatografía en placa preparativa, en 2 placas de 20 x 20 eluyendo con A_2H_8 . Se obtienen así 118.5 mg (rendimiento 90%) de XXIII como un aceite amarillo pálido.

IR: bandas entre 3000 y 2850 (ν C-H vinílicos y saturados), dos bandas a 1690 y 1660 (ν C=O de las conformaciones s-cis y s-trans respectivamente), a 1630 (ν C=C conjugado), bandas anchas a 1200, 1115 (muy intensa) y 1020 (ν C-O del cetal), a 985 (δ CH=CH fuera del plano).

RMN: ($CDCl_3$) doble triplete con $J = 16$ Hz a 6.91

$(CH_2-\underline{CH=CH-C(=O)-})$ doble triplete con $J = 16$ Hz y 2 Hz a 6.13

$(CH_2-\underline{CH=CH-C(=O)-R})$, singulete a 3.9



grupo de señales complejas a 2.0 (9 hidrógenos), grupo de señales complejas a 1.33 (6 hidrógenos), triplete con $J=6\text{Hz}$ a 0.88 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-R}$).

Compuesto XXVI

A un matraz de 250 ml de tres bocas con tubo para entrada de nitrógeno, tubo protector de la humedad (sílice) y capucha de hule, se le hace pasar una corriente de nitrógeno. Se colocan 10 ml de THF seco (recién destilado de LiAlH_4) y se le añaden con una jeringa 5.64 ml de una solución hexánica de n-butil litio (equivalentes a 704 mg (1.1 eq.)). La solución anterior se agita magnéticamente y se añaden 1.11 g (1.1 eq.) de diisopropil amina, se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfría a -78°C (con baño de hielo seco/ acetona). Se añaden lentamente (con jeringa) 2.25 g (1 eq) de la cianhidrina XX diluídos en 4 g de HMPA y 20 ml de THF seco y tres minutos después se añaden 820 mg (1 eq.) de 2-ciclopentenona diluídos con 20 ml de THF seco. Se continúa la agitación a esta temperatura por 35 minutos contro-

lando el progreso de la reacción por ccf eluyendo 3 veces con A_1H_9 . Después de este tiempo, se añaden con jeringa 2.66 g (1 eq) de 7-yodo-5-heptionato de metilo (XVI) diluidos en 20 ml de THF seco. Se agita a esta temperatura 30 minutos y después se "calienta" a $-32^\circ C$ (hielo seco/ CCl_4) hasta que se observa cualitativamente el máximo de conversión por ccf eluyendo 3 veces con A_1H_9 . Esto dura casi 60 minutos. Se lleva a $0^\circ C$ (hielo), se añade una solución acuosa de KH_2PO_4 y se extrae con acetato de etilo. Se lava varias veces con agua, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evaporan los disolventes en el rotavapor. Se obtienen 4.8 g de producto crudo que se filtró sobre 33 g de Florisil eluyendo con hexano. De aquí se obtiene una fracción impura muy enriquecida en el producto de dialquilación (2.52 g 56.8%).

IR: bandas entre 3000 y 2850 ($\nu C-H$ vinílico y alifático), 1750 ($\nu C=O$ del éster y ciclopentanona), bandas anchas entre 1250 y 1025 ($\nu C-O$ del éster y del cetal), 985 ($\delta CH=CH$ fuera del plano).

RMN: ($CDCl_3$) multiplete centrado a 6.1 ($-CH_2-\overset{CN}{\underset{OR}{\text{C}}}=CH-$), señal compleja centrada a 5.43 ($-CH_2-\overset{CN}{\underset{OR}{\text{C}}}=CH-$),

compleja centrada a 4.90 (protón base del cetal), singulete a 3.65 ($\text{CH}_3\text{-O-C(=O)-}$).

Productos XXVII y XXVIII

(ver esquema 19)

La mezcla enriquecida del producto XXVI disuelta en 40 ml de éter de petróleo y 30 ml de benceno se dejó agitando a temperatura ambiente durante una noche con una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico, 20 ml de etilenglicol y un poco de agua (aprox. 1 ml). Después de este tiempo se le adaptó una trampa de Dean-Stark y se calentó a reflujo durante 24 horas mientras se fue eliminando el agua. Se enfría a 0°C, se añaden 20 ml de NaOH, 0.1N y se agita a esta temperatura durante 4 horas controlando la reacción por ccf eluyendo con A_2H_3 . Se separa la fase orgánica y se lava varias veces con agua (hasta pH neutro), se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. Se obtienen 1.974 g de producto crudo, que se purificó por cromatografía en placa preparativa usando 5 placas de 20 x 100 eluyendo 5 veces con A_1H_9 . De la placa se aislaron 134 mg del compuesto monoalquilado XXVIII, idéntico en sus propiedades espectroscópicas con la muestra auténtica;

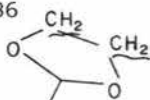
826 mg del compuesto XXVII puro que presenta como principales características espectroscópicas las siguientes:

IR: bandas entre 3000 y 2850 (ν C-H alifáticos y vinílicos), 1740 (ν C=O del éster metílico); un par de bandas a 1700 y 1670 (ν C=O en las conformaciones *s-cis* y *s-trans* del sistema insaturado), 1640 (ν C=C conjugado); bandas anchas a 1250, 1220, 1155, 1100, y 1035 (ν C-O del éster y del cetál); 985 (δ CH=CH fuera del plano).

RMN: (CCl_4) doble triplete con $J = 16$ Hz y 6.5 Hz a 6.80

($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}\text{=CH-C(=O)-R}$) doble triplete $J = 16$ Hz y 1.5 Hz a 6.09

($\text{-CH}_2\text{-CH=}\underline{\text{CH}}\text{-C(=O)-R}$), singlete a 3.86



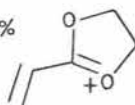
singlete a 3.61 ($\text{CH}_3\text{-O-C(=O)-}$), triplete con $J = 5.5$ Hz a 0.9

($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-R}$).

U.V. presenta un máximo a 227 nm (metanol) ()

E.M.: $m/e = 390$ (M^+), 359 (16.6% $\text{M}^+\text{-OCH}_3$), 265 (70% $\text{M}^+\text{-}$

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}$), 125 (50% $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}^+$), 99 (100%);



y 360 mg del producto XXVIII que presenta como propiedades espectroscópicas:

IR: bandas entre 3000 y 2850 (ν C-H vinílico y alifático);

1750 (ν C=O del éster y de la ciclopentanona); dos bandas a 1700 y 1675 (ν C=O en las conformaciones s-cis y s-trans del sistema no saturado; 1640 (ν C=C conjugado) bandas anchas a 1240, 1220, 1155 (ν C-O del éster y de las cetonas), 985 (CH=CH δ fuera del plano).

U.V. (metanol) máximo de absorción a 227 nm ($\epsilon = 8050$)

RMN: (CDCl₃) multiplete centrado a 6.91 (CH₂-CH=CH-C^O-); grupos de señales centrados a 2.3, 1.83, 1.3 (22 protones en total), triplete con J = 5 Hz a 0.91 (CH₃-CH₂-R).

E.M. m/e 345 (M⁺-1), 55 (100%, \parallel ^{O+}), 99 (89%,), 43 (77%,), 57 (74%), 86 (70%), se observan también señales a 359, 387 y 391.

Compuesto XXXII

A una suspensión de 360 mg de NaH(1 eq) en 5 ml de DMF seca, agitada magnéticamente y enfriada con hielo, se le añaden 1.34 g (0.8 eq) de 1,3-ciclohexandiona. Una vez que se ha disuelto todo el sólido se le añaden 2.23 g (0.68 eq) de 7-bromoheptinoato de metilo (XV) diluido en 15 ml de DMF, y se deja agitando a temperatura ambiente por 32 horas. Se añade agua (con precaución), y se extrae la fracción neutra con éter (260 mg). La fase acuo-

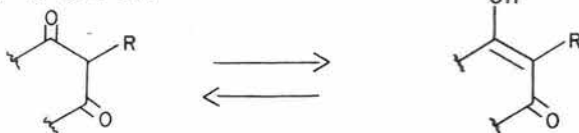
sa se acidula con HCl al 5% y se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se seca con Na_2SO_4 anhidro. Se evapora y se deja una hora en la bomba de vacío (a 0.08 mm de Hg) calentando a 40°C .

El producto crudo (tres manchas en ccf, una muy intensa) pesó 2.49 g y se usó así para la siguiente reacción.

IR: banda ancha desde 3300 hasta 2400 (ν O-H del enol);

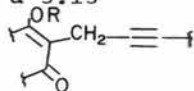
1740 (ν C=O del éster), bandas anchas a 1660 y 1600

(ν C=O y ν C=C en



bandas anchas a 1250 y 1180 (ν C-O del éster).

RMN: (CDCl_3) señal compleja a 3.13

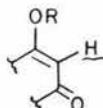


singulete a 3.65 ($\text{CH}_3\text{-O-C-}$).

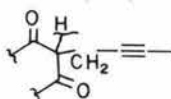
Por un método similar pero usando NaOH acuosa como base en lugar de NaH, calentando 3 horas a 50°C y con metanol como codisolvente se obtuvo el ácido libre con rendimiento aproximado de 25% (sólido blanco cristalino, p.f. $155\text{-}157^\circ\text{C}$, impuro).

IR: banda ancha desde 3500 hasta 2100 (ν O-H del ácido y del enol), 1710 (ν C=O del ácido); 1715 (ν C=O de la cetona), 1550 (ν C = O en la forma enólica).

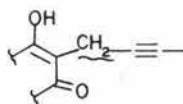
RMN: metanol D₄) 5.5 singulete



del O-alkilado), 4.8 banda muy fuerte debido al intercambio con el protón ácido. 4.04 banda ancha



banda compleja 3.1



Compuesto XXXIII

Se disuelven 2.49 g de XXXII en 20 ml de cloroformo seco, se enfría a -20°C y con agitación magnética se adiciona poco a poco 1.145 g de hipoclorito de terbutilo diluído con un poco de cloroformo seco. Terminada la adición, se deja agitando a temperatura ambiente por 12 horas, se lava con agua, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente en el rotavapor. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna con 20 g de Florisil eluyendo con cloroformo. Se obtienen 1.48 g



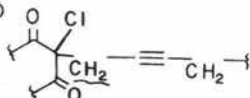
QUIMICA
D. E. P. O.

de un aceite incoloro (homogéneo en $ccf A_3H_7$). Rendimiento total 51% en base al 7-bromo compuesto empleado.

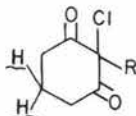
IR: banda ancha entre 1750 y 1710 ($\nu C=O$ del éster y la cetona), banda pequeña a 2240 ($\nu -C\equiv C-$); bandas anchas a 1270 y 1225 ($\nu C-O$ del éster), 1155 ($\nu C-(C=O)-C$ de la cetona).

RMN: ($CDCl_3$) singulete a 3.65 ($\underline{CH_3}-O-\overset{O}{\parallel}C-$), triplete con

$J = 2 \text{ Hz}$ a 3.0



multiplete a 1.76

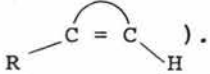


Compuesto XXXIV

1.48 g (5 mmol) de la cloro-dicetona XXXIII en xileno seco, se calentaron a reflujo en presencia de 0.540 g de carbonato de sodio anhidro durante 12 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se lava con agua varias veces, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el xileno a presión reducida (50°C aprox. 0.08 mm Hg).

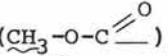
El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con 36 g de sílice eluyendo con A_2H_8 para dar 299.5 mg de producto puro (26% de rendimiento).

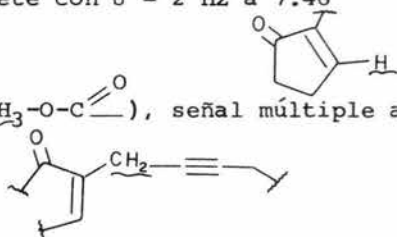
IR: 1740 (ν C=O del éster), 1710 (ν C=O de la ciclopentona), 1645 (ν C=C conjugado), bandas anchas a 1245, 1165, (ν C-O del éster), 1035 y 1000 (ν C-(C=O)-C de la cetona),

790 (δ ).

U.V. (etanol) absorción máxima a 226 nm ($\epsilon=8910$)

RMN: (CDCl₃) triplete con J = 2 Hz a 7.46

singlete a 3.7 () , señal múltiple a 3.06



Compuesto XXXV (ver esquema 22)

A un matraz de tres bocas con las adaptaciones previamente indicadas (ver p. ejemplo técnica para compuesto XXVI), se le hace pasar una corriente de nitrógeno y se le adicionan 5 ml. de THF seco (recién destilado de LiAlH₄). Con agitación magnética, se añaden 0.33 ml de una solución en hexano de butil litio (equivalentes a 40.7 mg, 1.1 equivalentes) por medio de una jeringa, seguido de 64.3 mg de diisopropilamina (1.1 eq.), se agita 30 minutos a temperatura ambiente y se enfría a -65°C (acetona-hielo seco). Se adicionan entonces (con jeringa) 135.3 mg de la cianhidrina protegida del 2-octenal (XX) di-

luidos con 260 mg de HMPA y 10 ml de THF seco y tres minutos después se adiciona la enona XXXIV (127.4 mg) diluida en 10 ml. de THF seco. Se agita 30 minutos a -65°C y se calienta a 0°C , se añade agua y se evapora el material orgánico volátil. Se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lava con agua (8 x 10 ml), se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a sequedad.

El producto crudo se filtra por 3 g. de Florisil con A_2H_8 para dar 174.3 mg de producto, homogéneo en ccf (A_2H_8 3 eluciones). Rendimiento 67.5%

IR: bandas entre 3000 y 2850 (ν C-H vinílico y saturado), 1750 (ν C=O de ciclopentanona y éster), bandas anchas entre 1245 y 1025 (ν C-O del éster y cetal), 985 (δ CH=CH fuera del plano).

RMN: (CDCl_3) multiplete centrado a 6.1 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C} \begin{matrix} \text{CN} \\ \text{OR} \end{matrix}$), multiplete centrado a 5.43 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C} \begin{matrix} \text{CN} \\ \text{OR} \end{matrix}$), singulete a 3.7 ($\text{CH}_3-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$), señal compleja centrada a 4.7 ($-\text{O}-\text{CH} \begin{matrix} \text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$).

Compuesto XXXVI

143 mg. del producto XXXV se diluyen con

5 ml de THF, se añaden 2 ml de ácido sulfúrico al 5% y ácido acético gota a gota hasta eliminar la turbidez. Se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción es completa, controlando por ccf con A_3H_7 , esto toma aproximadamente 2 horas. Se evapora el material orgánico volátil al vacío y se extrae con éter. Después del trabajo usual se obtuvo el producto crudo que muestra en el IR banda a 3425 cm^{-1} (ν -OH). Se diluye con benceno, se añade una solución fría de NaOH 1N (aprox. 20 ml) y se agita vigorosamente en un embudo de separación por 30 minutos, tiempo necesario para que la reacción sea completa (por ccf, A_3H_7). Se separa la fase orgánica, se lava con agua hasta pH neutro, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora.

El producto crudo se purifica por cromatografía en placa preparativa (1 placa de 20 x 20) eluyendo con A_2H_8 dos veces, se extrae con acetato de etilo.

Se obtienen 59.3 mg de producto puro.

Rendimiento 53%.

IR: bandas entre 3000 y 2800 (ν C-H vinílico y saturado), 1750 (ν C=O del éster y ciclopentanona), dos bandas a 1700 y 1675 (ν C=O de la cetona conjugada en sus conformaciones

s-cis y s-trans), 1640 (ν C=C conjugado), bandas anchas a 1240, 1220, 1200, 1155 (ν C-O del éster y ν C-(C=O)-C de las cetonas), 985 (δ CH=CH fuera del plano).

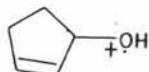
U.V.: (etanol) absorción máxima a 227 nm ($\epsilon=12417$)

RMN: (CDCl₃) doble triplete con J = 16 Hz y 7 Hz a 6.93

(CH₂-CH=CH-C(=O)-), doble triplete con J = 16 Hz y 1 Hz a 6.1

(-CH₂-CH=CH-C(=O)-), singulete a 3.61 (CH₃-O-C(=O)-), grupos de señales centrada en 2.2, 1.6 y 1.3 (22 protones), triplete con J = 6 Hz a 0.83 (CH₃-CH₂-R).

E.M. m/e 346 (M⁺), 221 (100% M⁺ - C₈H₁₃O), 125 (M⁺-221), (83



189 (221-CH₄O), 129 (46%), 55 (45% C₃H₃O), 147 (44.5%; C₁₀H₁₁O), 97 (36.3%, 125-CO).

Compuesto XXVII'

71.2 mg del compuesto XXVII se disuelven en 10 ml de THF, se añaden 4 ml de solución de HCl al 5% y se agita a temperatura ambiente durante dos horas, se añade cuidadosamente solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo, se lava con agua hasta pH neutro y se seca con sulfato de sodio anhidro. El produc-

to crudo se purifica por cromatografía en placa preparativa (3 placas de 20 x 20, eluyendo con A_1H_9 5 veces). Se obtienen 56 mg de producto puro. Rendimiento 88.5%.

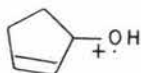
IR: bandas entre 3000 y 2800 (ν C-H vinílico y alifático), 1750 (ν C=O de la ciclopentanona y del éster), dos bandas a 1700 y 1675 (ν C=O de las conformaciones *s-cis* y *s-trans* de la cetona conjugada), 1640 (ν C=C conjugado), bandas anchas a 1240, 1220, 1200 y 1155 (ν C-O del éster y C-(C=O)-C de las cetonas), 895 (δ CH=CH fuera del plano).

U.V.: (metanol) absorción máxima a 227 nm ($\epsilon = 13000$).

RMN: ($CDCl_3$): doble triplete con $J = 16$ Hz y 7 Hz a 7.0 ($-CH_2-\underline{CH}=\underline{CH}-\overset{O}{\parallel}C-R$), doble triplete con $J = 16$ Hz y 1 Hz a 6.2 ($-CH_2-\underline{CH}=\underline{CH}-\overset{O}{\parallel}C-R$), singulete a 3.68 ($\underline{CH}_3-\overset{O}{\parallel}C-$), series de bandas a 2.3, 1.8 y 1.4 (22 protones), triplete con $J = 6$ Hz a 0.91 (\underline{CH}_3-CH_2-R).

E.M.: $M^+ = 346$ m/c; m/c 55 (100%; $\sqrt{\frac{O}{+}}$), 125 (88%; $M^+ - 221$),

83 (76%



41 (53%, 69-CO), 91 (50%,), 221 (42%, $M^+ - C_8H_{13}O$), 189 (37% $221 - CH_4O$), 147 (24.5%, $C_{10}H_{11}O$), 97 (14%, 125-CO).

CONCLUSIONES

1. Se propone un nuevo método sintético convergente para la construcción del esqueleto prostanoide, basado en el ensamblaje en un solo matraz de 3 fragmentos.
2. Se realiza experimentalmente la proposición anterior obteniéndose el esqueleto prostanoide en una sola operación.
3. La estructura del producto principal obtenido se demuestra por una síntesis inequívoca.
4. Se discuten los espectros de masas y RMN de los compuestos obtenidos. Se determina que la espectrometría de masas no es de valor para distinguir entre las estructuras XXVII' y XXVIII.
5. Se discuten las ventajas de este método en comparación con los ya existentes.

BIBLIOGRAFIA

1. U.S. Von Euler, Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 175, 78 (1934).
2. M. W. Goldblatt, J. Soc. Chem. Ind. (London), 52, 1056 (1933).
3. S. Bergström, J. Sjoval, Acta Chem. Scand., 14, 1701 (1960).
4. Para nomenclatura ver p. ej. S. Bergström, B. Samuelsson, Ann. Rev. Biochem., 34, 101 (1965) y también B. Samuelsson, Angew. Chem. Inter. Ed. Enql., 4, 410 (1965).
5. Este nombre fue propuesto por: E. J. Corey, T. Ravindranathan, S. Terashima, J. Am. Chem. Soc., 93, 4326 (1971).
6. J. F. Bagli, T. Bogri, R. Deghenghi, Tetrahedron Letters, 465 (1966).
7. P.F. Beal III, J. C. Babcock, F. H. Lincoln, J. Am. Chem. Soc., 88, 3131 (1966).
8. Ver por ejemplo: J. S. Bindra, R. Bindra, Prog. Drug. Res., 17, 410 (1973).
U. Axen, J. E. Pike, W. P. Schneider, "The total synthesis of Prostaglandins" The total synthesis of natural products Ed. J. Ap Simon, Vol 1, Wiley-Intersc., New York, pág. 81 (1973).

9. a) A. J. Weinheimer, R. L. Spraggins, Tetrahedron Letters, 5183 (1969)
- b) W. P. Schneider, R. D. Hamilton, L. E. Rhuland, J. Am. Chem. Soc., 94, 2122 (1972).
- c) G. L. Bundy, E. G. Daniels, F. H. Lincoln, J. E. Pike, J. Am. Chem. Soc., 94, 2124 (1972).
10. a) G. L. Bundy, W. P. Schneider, F. H. Lincoln, J. E. Pike, J. Am. Chem. Soc., 94, 2123 (1972).
- b) E. W. Yankee, G. L. Bundy, J. Am. Chem. Soc., 94, 3651 (1972).
11. Este sistema fue introducido por primera vez por:
L. Velluz, J. Valls, G. Nominé, Angew.Chem. Inter. Ed. Engl., 4, 181 (1965)
- Para una discusión más completa ver:
"Total Steroid Synthesis", A. A. Akhren, J. A. Titov
Ed. Plenum Press. New York (1970).
12. J. Bagli, T. Bogri, Tetrahedron Letters, 3815 (1972)
13. C. J. Sih, P. Prince, R. Sood, R. G. Salomon, G. Perruzzotti, M. Casey, J. Am. Chem. Soc., 94, 3643 (1972).
- ver también: R. E. Schaub, M. J. Weiss, Tetrahedron Letters, 129 (1973).

- A. F. Kluge, K. G. Unten, J. H. Fried, J. Am. Chem. Soc. 94, 7827 (1972).
14. Este término fue introducido por primera vez por:
E. J. Corey, Pure Appl. Chem., 14, 19 (1967)
15. D. Taub, R. D. Hoffsammer, C. H. Kuo, H. L. Slates,
Z. S. Zelawski, N. L. Wendler, Tetrahedron, 29, 1447
(1973).
16. E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber,
J. Am. Chem. Soc., 91 5675 (1969).
17. W. P. Schenider, U. Axen, F. H. Lincoln, J. E. Pike,
J. L. Thompson, J. Am. Chem. Soc., 90, 5895 (1968)
18. J. Fried, J. C. Sih, C. H. Lin, P. Dalven, J. Am. Chem.
Soc., 94, 4343 (1972).
- a) J. H. Fried, J. C. Sih, Tetrahedron Letters 3899
(1973).
19. Ver por ejemplo E. J. Corey, G. Moinet, J. Am. Chem.
Soc., 95, 6831 (1973) y las citas que allí se encuen-
tran.
20. Ver por ejemplo: P. Crabbé, A. Guzmán, E. Velarde, Chem.
Commun., 1126 (1972).
21. a) E. J. Corey, U. Koelliker, J. Neuffer, J. Am. Chem.
Soc., 93, 1489 (1972).

- b) E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, N. M. Weinshenker, J. Am. Chem. Soc., 92, 397 (1970)
- c) E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, R. K. Varma, J. Am. Chem. Soc., 93, 1491 (1971).
22. N. A. Abraham, Tetrahedron Letters, 451 (1973).
23. a) E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen, K. Harding, J. Am. Chem. Soc., 90, 3247 (1968).
- b) K. Sakai, J. Ide, O. Oda, N. Nakamura, Tetrahedron Letters, 1287 (1972).
- c) D. P. Strike, H. Smith, Tetrahedron Letters, 4393 (1970).
- d) M. Miyano, J. Org. Chem., 35, 2314 (1970).
24. a) C. J. Sih, J. B. Heather, G. P. Perruzzotti, P. Price R. Sood, L. H. Lee, J. Am. Chem. Soc., 95, 1676 (1973).
- b) M. Miyano, C. R. Dorn, R. A. Mueller, J. Org. Chem. 37, 1810 (1972).
25. a) J. Martel, E. Toromanoff, J. Mathieu, G. Nominé, Tetrahedron Letters, 1491 (1972).
- b) E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust,

- E. Vedejs, I. Vlattas, R. E. K. Winter, J. Am. Chem. Soc., 90, 3245 (1968).
26. H. O. House "Modern Synthetic Reactions" pág. 595 2a Ed. Ed. W. A. Benjamin (1972) y referencias ahí citadas.
27. G. Stork, L. A. Maldonado, J. Am. Chem. Soc., 93, 5286 (1971).
28. L. A. Maldonado G., Rev. Soc. Quím. Mex., 16, 200 (1972)
29. J. Martell, E. Toromanoff, Ger. Offen., 2121361 (1971).
Cf. Chem. Abstr., 76, 24712 d (1972).
ver también: E. J. Corey, H. S. Sachdeu, J. Am. Chem. Soc., 95, 8483 (1973).
30. Ver por ejemplo: J. March "Advanced Organic Chemistry", pág. 664, International Student Edition; Mc Graw Hill Book Co. Tokio (1968).
31. W. S. Johnson, N. P. Jensen, J. Hooz, E. J. Leopold
J. Am. Chem. Soc., 90, 5872 (1968).
32. Ver por ejemplo: E. J. Corey, S. Terashima, Tetrahedron Letters, 1815 (1972) y las citas que allí se mencionan.
33. G. B. Bachman, Org. Syn., Coll. Vol. 2, 323 (1943).
34. R. I. Hoaglin, D. H. Hirsh, J. Am. Chem. Soc., 71, 3468 (1949).

35. Este término fue introducido por:
A. Hassner, J. Org. Chem., 32, 2684 (1968).
36. Ver por ejemplo. H. O. House, W. L. Roelofs, B. M. Trost
J. Org. Chem., 31, 646 (1966) y también Ref. 26, pág.
559.
37. G. Stork, P. Rosen, N. Goldman, R. V. Cooms, J. Tsuji,
J. Am. Chem. Soc., 87, 275 (1965) y citas que allí se
encuentran.
38. Ver por ejemplo: J. H. Beynon "Mass Spectrometry and its
applications to Organic Chemistry", pag. 358 Ed. Elsevier
(1968).
39. G. Büchi, B. Egger, J. Org. Chem., 36, 2021 (1971).
40. R. B. Moffett, Org. Syn., Coll. Vol. 4, 238 (1963)
41. K. Alder, F. H. Flock Ber 89, 1732 (1956).
42. Ver R. M. Coates, L. O. Sandefur J. Org. Chem. 39, 275
(1974).