



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**Escuela Nacional de Estudios Profesionales
Cuautitlán**

HETEROPROSTAGLANDINAS

MONOGRAFIA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A
LINDA PATRICIA RAQUEL VEGA CASTRO
DIRECTOR: RENE MIRANDA RUBALCAVA

1 9 8 0



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

INDICE

INTRODUCCION

I. GENERALIDADES

- I.1. Historia**
- I.2. Nomenclatura**
- I.3. Origen y Actividad Fisiológica**
- I.4. Usos Farmacológicos**
- I.5. Fuentes Principales**
- I.6. Propiedades Químicas**

II SINTESIS DE HETEROPROSTAGLANDINAS

- Azaprostaglandinas**
- Oxaprostaglandinas**
- Tiaprostaglandinas**
- Patentes**

III CONCLUSIONES

IV BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Existe actualmente un gran interés en las Heteroprostaglandinas, especies químicas sintéticas que muestran un profundo efecto en sistemas vivos.

Existe, así mismo, gran cantidad y variedad de información en la literatura acerca de la síntesis de estas especies; sin embargo esta información se encuentra sumamente dispersa, ya que cada institución dedicada a la investigación sobre el tema, publica sus resultados en diversas revistas. Es por tanto, necesaria una recopilación de esta información, de tal manera que gente interesada en iniciar ó continuar un trabajo en el tema, conozca los antecedentes y avances de la síntesis orgánica de estos compuestos.

Es pues, el objeto de este trabajo, atender esta deficiencia al hacer una recopilación acuciosa de - la literatura existente sobre Heteroprostaglandinas; específicamente, aquellas que contienen un hetero-- ciclo de Nitrógeno, Oxígeno y/6 Azufre.

No se pretende analizar a fondo las reacciones - utilizadas en los métodos sintéticos descritos; el- propósito fundamental es presentar un panorama ge-- neral sobre la síntesis orgánica de Heteropros-- glandinas.

I GENERALIDADES

I.1. HISTORIA

El estudio de las prostaglandinas comienza en 1930, cuando Kurzrok y Lieb¹ demuestran que el semen humano es capaz de inducir contracción o relajamiento por aplicación a las tiras de un útero humano.

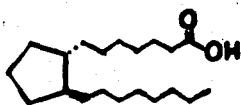
El término Prostaglandina se dió originalmente por von Euler, a una fracción lipídica presente en el fluido seminal humano y en glándulas vesiculares de la oveja².

El aislamiento, purificación y determinación de estructuras se lograron en la década de los cincuentas, por el bioquímico sueco Bergstrom³.

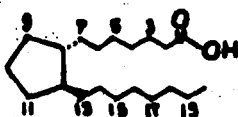
I.2. NOMENCLATURA

Las prostaglandinas (PG) pueden nombrarse - basadas en la estructura del ácido prostanoico⁴ y por facilidad se ha creado un sistema trivial que se muestra en la Fig. 1.

Fig. 1

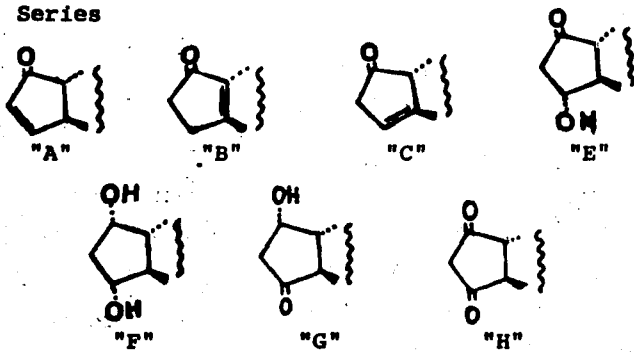
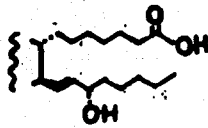


Acido Prostanico

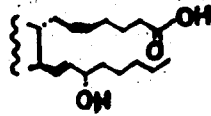


Numeración y Factores Estructurales Comunes de las Prostaglandinas

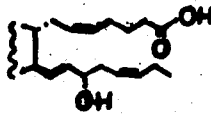
Fig. 1 (Continuación)

**Subíndices**

1



2



3

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

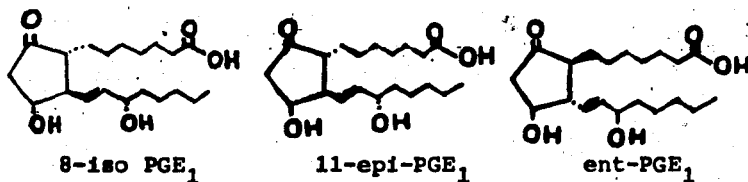
Las prostaglandinas poseen varios centros asimétricos que dan origen a un número de posibles formas estereoisoméricas Fig. 2. La mayoría de las prostaglandinas de las fuentes naturales tienen las cadenas laterales trans. Cuando estas son cis, se les nombra 8-isoprostaglandinas.

Uno o más hidroxilos, pueden tener posición β , - entonces los hidroxilos en C₁₁ y C₁₅ son referidos - con el término epi.

Todas las prostaglandinas son capaces de existir en formas ópticamente activas, debido a la asimetría de la molécula. Hoy se sabe que las naturales son-

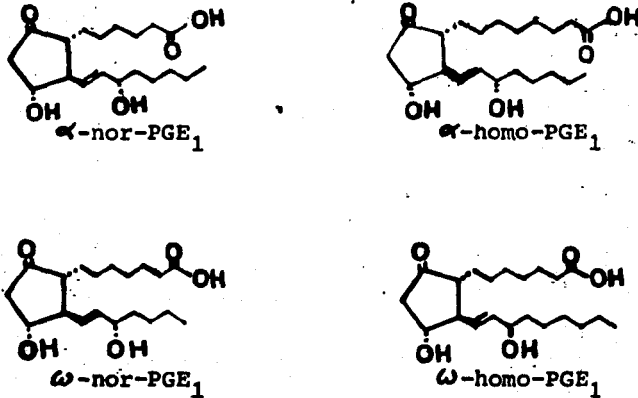
levorrotatorias y sus imágenes especulares, - que son dextrorrotatorias y que tienen las cadenas laterales transpuestas son conocidas como las formas ent.

Fig. 2



Se han preparado un gran número de derivados de prostaglandinas. Cuando estos derivados poseen en las cadenas laterales una o menos unidades de metileno que lo normal, se les llama: Nor, dinor, trinor, etc. y los derivados con la cadena aumentada se les llama: Homodihomo, etc. Fig. 3.

Fig. 3



Las letras α y ω suelen expresar si la modificación se refiere a la cadena carboxihexil (α)- ó al hidroxióctil (ω).

El nombre de prostanoide se da a cualquier compuesto que está estructuralmente relacionado a las prostaglandinas naturales.

I.3. ORIGEN Y ACTIVIDAD FISIOLÓGICA

Las prostaglandinas se pueden encontrar en muchos tejidos y fluidos de mamíferos. Se han identificado en iris de ojo, cerebro, timo, bronquios, páncreas, pulmones, plasma seminal humano, útero, intestino, estómago, glándulas adrenales etc.^{5,6,7}

Existe bastante información para demostrar el importante papel regulador de funciones, que desempeñan las prostaglandinas.^{8,9,10,11,12}

En la mayoría de los casos no se ha logrado determinar exactamente como actúan, pero frecuentemente se involucra con interacciones con los nucleótidos mediadores cíclicos (cAMP y cGMP).

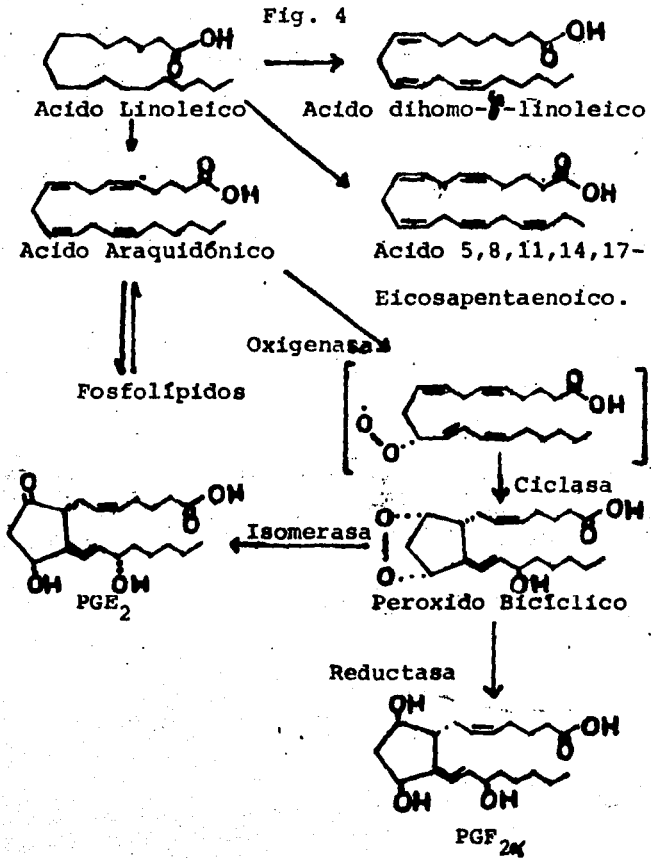
Por marcado isotópico se ha comprobado que-

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

Las prostaglandinas son activas en dosis extremadamente pequeñas del orden de 10^{-6} g (cantidad suministrada a humanos con peso de 60-70 Kg aproximadamente). No son acumulables en tejidos de mamíferos por la eficiente inactivación por reacciones enzimáticas.¹³

No son compuestos que formen parte normalmente de la dieta humana, deben ser biosintetizados en el propio cuerpo (Fig. 4). Se parte del ácido linoleico, que se convierte a otro ácido graso, el araquidónico, el cual se almacena fácilmente en el cuerpo como fosfolípido. Las prostaglandinas de la serie 2 se sintetizan por procesos enzimáticos, teniendo

un intermediario peroxi y otro peróxido bicíclico. Las prostaglandinas de las series 1 y 3 ocurren vía ácido dihomo- γ -linoléico y ácido 5,8,11,14,17 eicosapentaenoico respectivamente.¹⁴



I.4. USOS FARMACOLOGICOS

La mayoría de la literatura se refiere al uso de compuestos naturales. No todas las prostaglandinas presentan la misma actividad; las de la serie B son poco activas y las de las series A y C son de interés en el sistema cardiovascular. Algunas prostaglandinas presentan efectos opuestos a los de otras, vgr.: La PGE₂ ocasiona dilatación de los bronquios, mientras que la PGF₂ causa contracción. También es importante el hecho de que la administración de prostaglandinas en animales les ocasiona efectos laterales y actualmente se estudia su relación con antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, que se ha observado inhiben su biosíntesis.^{15,16,17,18}

En la Tabla I se resume la acción farmacológica y los posibles usos de las prostaglandinas.¹⁹

TABLA I

ACCION FARMACOLOGICA Y USOS
POTENCIALES DE LAS PROSTAGLANDINAS

SISTEMA

Reproductivo	Estimulación del útero preñado, ya sea para inducir aborto ó para favorecer las contracciones del parto. Luteolisis, para la regulación menstrual ó inducción de la menstruación.
Gastrointestinal	Inhibición de la secreción - del jugo gástrico, para el - tratamiento de úlceras.
Cardiovascular	Dilatación de las arterias, - para el tratamiento de pre- - sión sanguínea alta.

TABLA I (Continuación)

Renal	Alterar el flujo sanguíneo en el riñón y aumentar la excreción de agua y de iones sodio para el tratamiento de la - presión sanguínea alta y la - retención de agua.
Respiratorio	Dilatación de los bronquios, - para el tratamiento de asma - y bronquitis.
Hematológico	Inhibición de agregación de - plaquetas, ya sea para el - tratamiento ó prevención de - trombosis.

I.5. FUENTES PRINCIPALES

Fundamentalmente existen tres fuentes -
principales de prostaglandinas:

- a) Extracción directa de tejidos
 - b) Biosíntesis en el laboratorio
 - c) Modificación de otros miembros de la -
serie.
- a) La cantidad de prostaglandina detectada -
en tejidos de mamíferos es muy baja, por-
lo que no le podemos catalogar como una -
buena fuente. Sin embargo la 15-epi-PGA₂
ha sido descubierta en abundante cantidad
en el invertebrado marino Gorgonian (- - -
Plexaura homomalla). Esta es una espe-
cie de coral encontrado en la región del-
Caribe. Este compuesto y un derivado a--
cetilado están presentes en la corteza -
seca del coral, en una proporción de 0.2-
y 1.3% respectivamente.²⁰

- b) Para la biosíntesis en el laboratorio se propone la posible utilización de las enzimas extraídas de tejidos, las cuales son capaces de convertir sustratos ácidos a prostaglandinas.
- c) La modificación de otros miembros de la serie, cae en lo que podemos llamar síntesis orgánica de heteroprostaglandinas, que corresponde a la parte medular de este trabajo.

I.6. PROPIEDADES QUIMICAS

Las principales prostaglandinas son sólidos cristalinos, con puntos de fusión definidos. Existe literatura que proporciona constantes físicas, solubilidades, datos espectroscópicos, etc.^{22,23,24,25,26,27}

Por ser las prostaglandinas, ácidos carboxílicos; son solubles en álcali y forman sales metálicas alcalinas solubles en agua.

Derivados de los grupos funcionales de la molécula se obtienen por métodos que incluyen la preparación de ésteres, oximas, uréidos, tiosemicarbazonas, ésteres metálicos, compuestos acetilados, etc. Varios de estos compuestos sirvieron para la identificación y purificación de las prostaglandinas precursoras.^{28,29,30,31,32}

La estabilidad química de las prostaglandinas es un factor importante por sus aplicaciones clínicas, pues su almacenamiento requiere de formulaciones adecuadas. Las soluciones de las prostaglandinas son mucho menos estables que los sólidos cristalinos, vgr.: Las prostaglandinas de la serie E, fa-

cilmente se deshidratan, para dar compuestos de las series A y B.

Tambien se han realizado estudios sobre los efectos producidos a diferentes valores de pH y se ha encontrado que: En un intervalo de pH de 8-11, las prostaglandinas de la serie E son particularmente inestables, vgr. pierden el 100% de su actividad despues de una hora de exposici3n a un PH de 10-11 y a pH de 8, su actividad disminuye un 20% despues de 24 horas de exposici3n. En contraste las prostaglandinas de la serie F, fueron estables a estos valores de pH, sin mostrar p3rdida de actividad despues de 6 meses. Sin embargo en un intervalo de 1-4, la serie E es m3s estable que la serie F.³³

Para evitar la descomposici3n de las soluciones de prostaglandinas, se sugiere, se pre-

paren los compuestos en disoluciones alcohólicas que se guardan en frascos ampula posteriormente sellados y se pueden mantener por largos períodos. En caso de ser usadas en un intervalo menor de 24 horas, se aconsejan las disoluciones salinas isotónicas estériles.

II SINTESIS DE HETEROPROSTAGLANDINAS

La síntesis de análogos de prostaglandinas naturales ha sido durante los últimos años de gran interés para los investigadores. La mayoría de estos estudios se han centrado en diversas modificaciones en ambas cadenas laterales o en sustituciones en el sistema carbocíclico de cinco miembros presente en los prostanoides naturales. Sin embargo recientemente ha comenzado un examen más detallado del efecto y la actividad biológica debida a la introducción de heteroátomos al anillo de cinco miembros. Así encontramos en la actualidad que se reportan varias series de Prostaglandinas con heterociclos, en los cuales se pre-

tende aumentar la actividad de las prostaglandi--
nas extraídas naturalmente, y/ó disminuir los e--
fectos laterales no deseados, lo cual se ha con--
seguido, al menos parcialmente.

En algunos casos se ha logrado obtener una ma--
yor estabilidad metabólica ó bien especificidad -
tisular; esto ha contribuido al desarrollo de la -
síntesis de compuestos orgánicos al desarrollarse
nuevas reacciones y nuevas aplicaciones de estas;
cuyo gran impacto es comparable con el que tuvo,-
en su tiempo, la química de los esteroides.

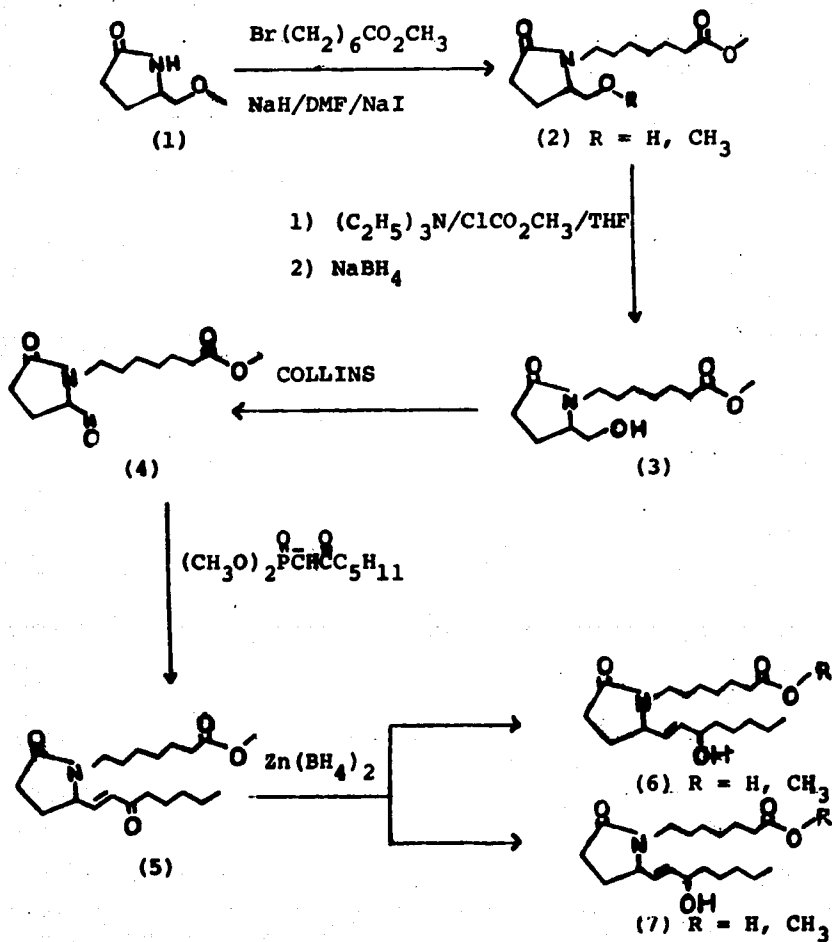
En este capítulo se describen las modificacio--
nes efectuadas en el esqueleto del carbociclo de--
las prostaglandinas. Estas modificaciones con--
sisten en la introducción de un heteroátomo ya -
sea Nitrógeno, Oxígeno ó Azufre; cuya nomenclatu--
ra será: Azaprostaglandinas, Oxaprostaglandinas ó
Tiaprostaglandinas; respectivamente.

AZAPROSTAGLANDINAS

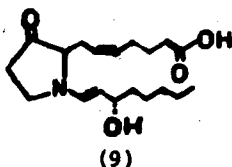
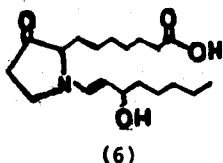
Bolliger y Muchowski³⁵ sintetizaron la 11-desoxi-8-azaprostaglandina E₁ (Fig. 5) partiendo de L(+) metil pirroglutamato de sodio, el cual al reaccionar con 7-bromo heptanoato de metilo produce un diester (2), que se hidrolizó selectivamente hasta el alcohol (3), a partir del cual se obtiene el racemato de la 11-desoxi-8-azaprostaglandina E₁ (6) y (7). El racemato se separó por cromatografía en placa fina preparativa.

La configuración fue asignada al isómero más polar por analogía al comportamiento cromatográfico de los esteres de las prostaglandinas naturales, así mismo en base al desplazamiento químico del carbono 13 en C¹³ R.M.N.

Fig. 5



Con una síntesis alternativa a la de Bolliger-
y Muchowski³⁵; Bruin, de Koning y Huissman³⁶ ob-
tienen la 11-desoxi-8-azaprostaglandina E₂ (Fig.-
6) y su análogo ácido. La configuración en C₁₅ -
fue asignada tentativamente, según el comporta-
miento cromatográfico comparado con las prosta-
glandinas naturales. Las prostaglandinas (6) y -
(9):



resultaron sustratos de la 15-hidroxi prosta-
glandina deshidrogenasa, mientras que los epíme-
ros en C₁₅ (7) y (11) correspondientes no fueron
reconocidos por tal enzima. El ester metílico -
de (6) resultó más activo que su epímero en C₁₅
(7), en la inhibición de úlceras gástricas y en
el decremento de la presión sanguínea.

Fig. 6

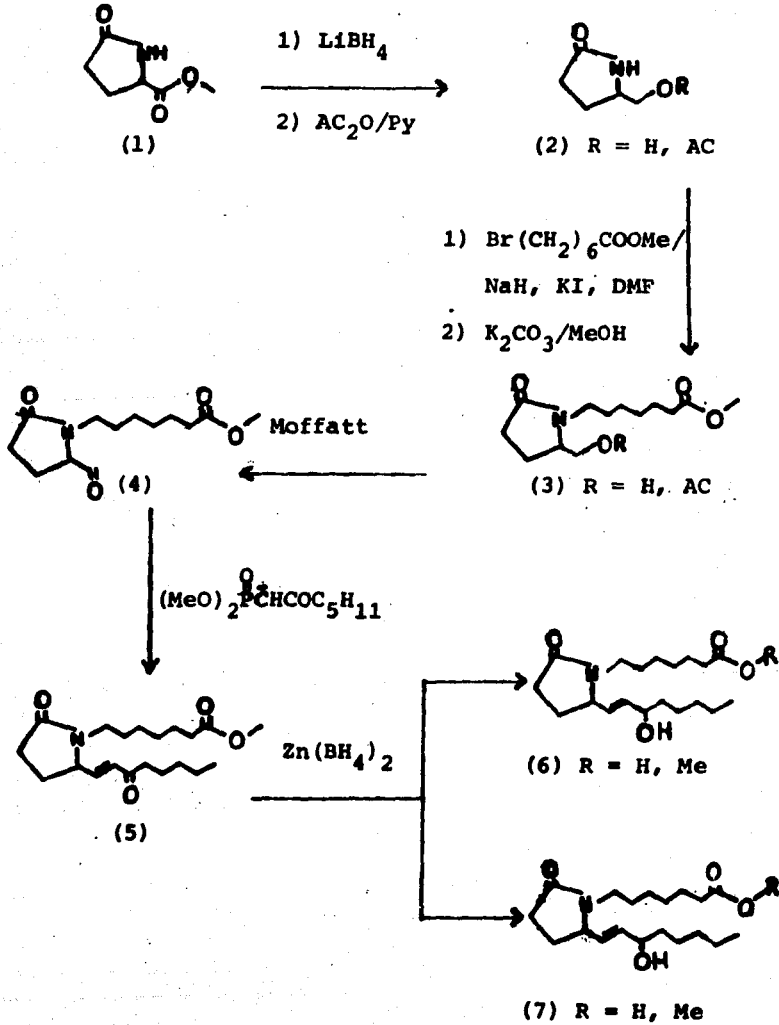
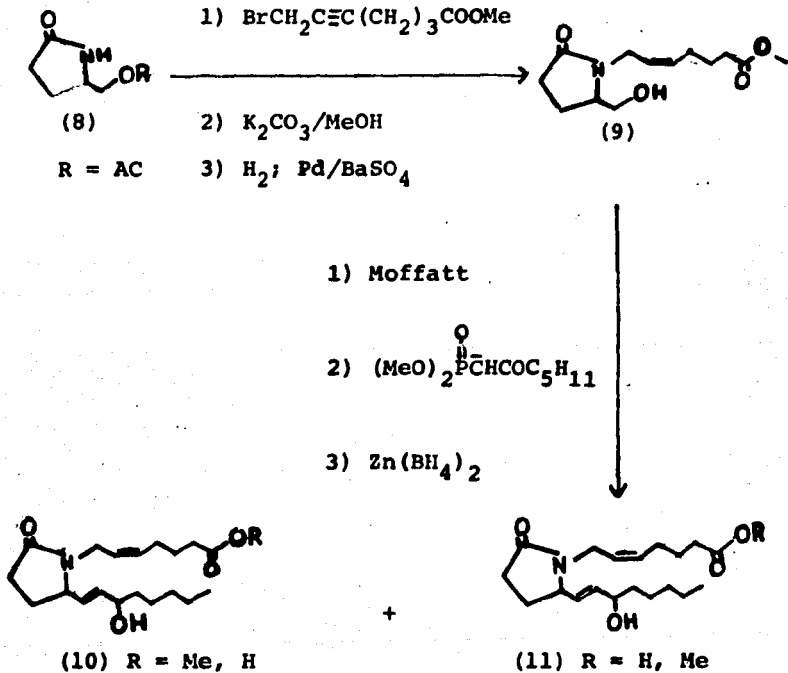


Fig. 6 (Continuación)



Algunos prostanoides del tipo 11-desoxi-12-aza obtenidos por Scribner³⁷ (Fig. 7), producen in vitro contracción muscular en colón de rata. La dosis necesaria varía de 50 a 100 ng/ml; la res--

puesta máxima es similar a la de la PGE₁ natural.

Estos prostanoides se obtienen a partir del ester dimetílico del hidrocloreuro del ácido 2-aminoazaleico (4), que se obtiene por la sustitución nucleofílica en el 7-heptil-bromo-heptanoato (2) con dietil acetamidomalonato (1). Este intermedio es cristalino, por lo cual se obtiene el derivado p-fenilbenzoilo (5) con p.f. 72-3°C. Esta amida se transforma a las pirrolidonas sustituidas correspondientes (6), que se descarbometoxilan (7), estas pirrolidonas pueden llevarse a los prostanoides (11) por métodos conocidos:

Fig. 7

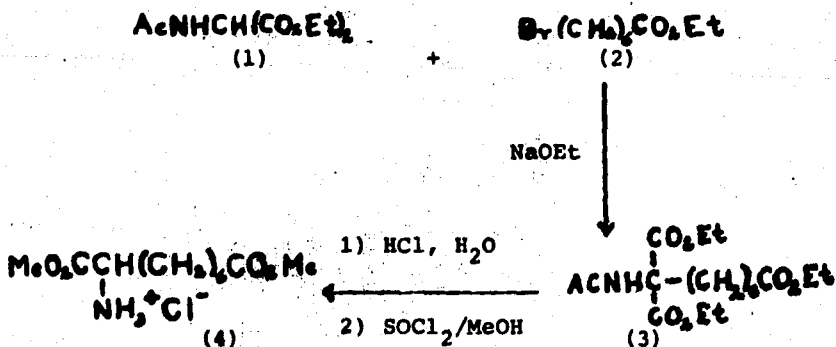
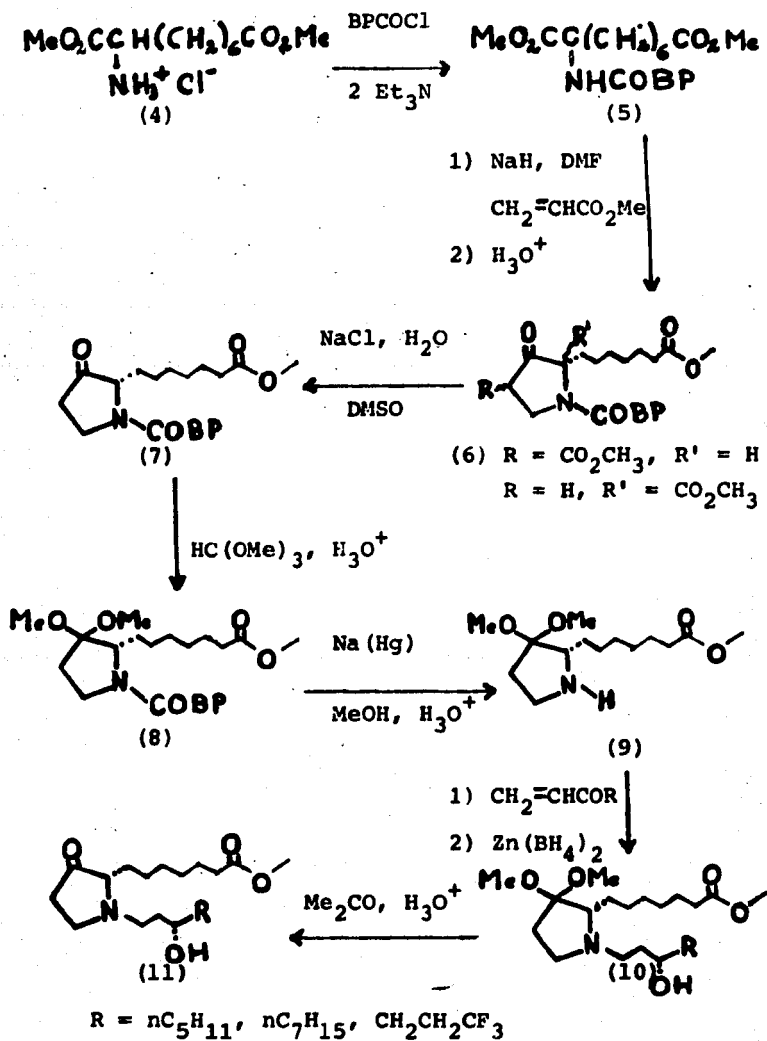
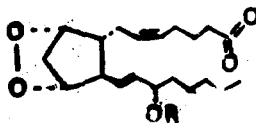


Fig. 7 (Continuación)



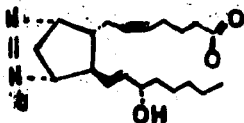
Los endoperóxidos de PGH_2 y PGG_2 han mostrado actividad con respecto a la agregación de plaquetas humanas³⁸:



R = H, Me

Sin embargo son sumamente lábiles y se descomponen a temperatura ambiente en solución neutra.

Corey et al³⁹ obtuvo el análogo 9,11-diazo:

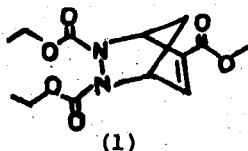


esperando encontrar mayor estabilidad que en el endoperóxido; la síntesis se efectúa a partir del acetato del éster metílico de PGA_2 en una síntesis de seis pasos con un rendimiento total del 11%.

Este prostanoides mostró la estabilidad conveniente para su uso, así mismo mostró actividad como presor en el sistema cardiovascular y vasoconstrictor pulmonar, que reduce momentaneamente la emisión ventricular izquierda.

Es evidente que se requiere de este prostanoides (9,11-diazo...) sin estar supeditado a la existencia de PGA_2 que es el material inicial. Corey et al⁴⁰ desarrollan más tarde una síntesis total (Fig. 8), que es aplicable a una variedad de análogos del tipo 9,11-diazo.

El intermediario clave:



no puede sintetizarse como parece obvio por una reacción Diels Alder directa, en virtud de que el

dieno no se puede preparar directamente y en cualquier proceso podría isomerizarse o dimerizarse. Este intermediario pudo sintetizarse a partir de la mezcla de dímeros de metil-ciclopentadien-carboxilato adecuada, que en condiciones cuidadosamente escogidas efectúa la retro Diels-Alder para permitir la formación de aductos cruzados con dietilazocarboxilato. Al intermediario clave (1) es posible adicionarle nitrometano en una forma estereoespecífica:

Fig. 8

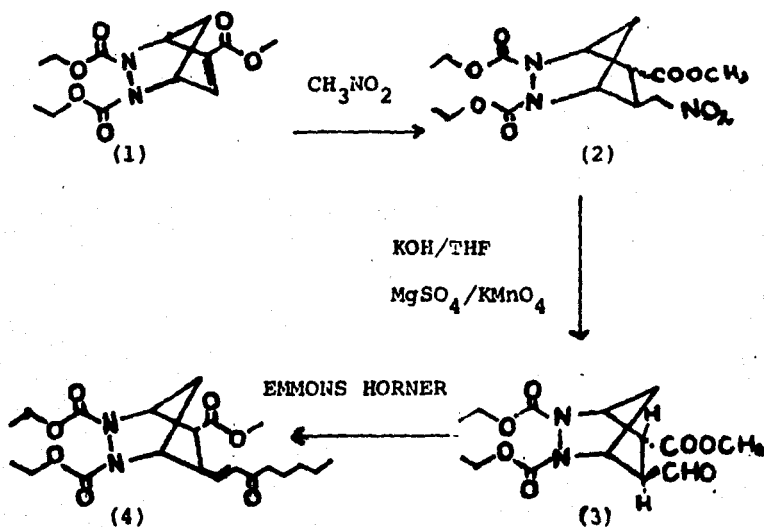
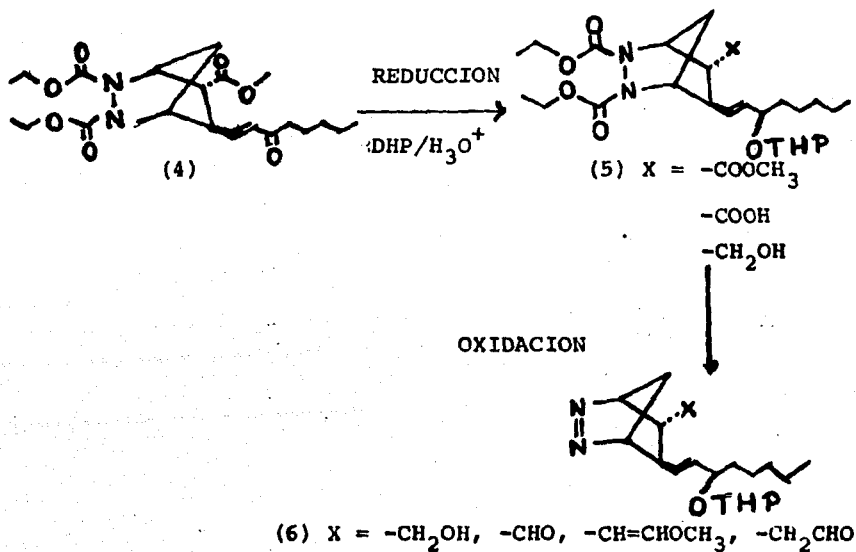
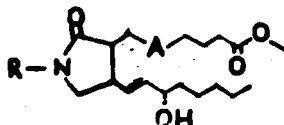


Fig. 8 (Continuación)



Kuhlein y Reuschling^{41,42} sintetizaron prostanoídes 10-aza y 10-aza-dihidro (Fig. 9), los cuales - mostraron alguna actividad como espasmolíticos especialmente bronquiospasmolíticos y como espasmógenos.

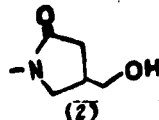
La síntesis de prostanoídes del tipo:



A = $-\text{HC}\equiv\text{C}-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ (cis), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

R = H, Alk, Ar

se lleva a cabo en una forma similar a la de Bolliger y Muchowski³⁵; partiendo del metil pirroglutamato para obtener el alcohol (2):



a partir del cual alquilan la pirrolidona valiéndose de la acidez de los hidrógenos α al carbonilo, en una Sustitución Nucleofílica del 7-bromo heptanoato de metilo y obtienen una variedad de prostaglandinas 10-aza-2-dihidro de la serie A (10):

Fig. 9

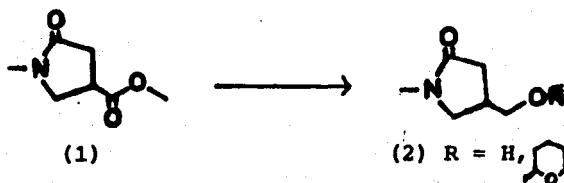


Fig. 9 (Continuación)

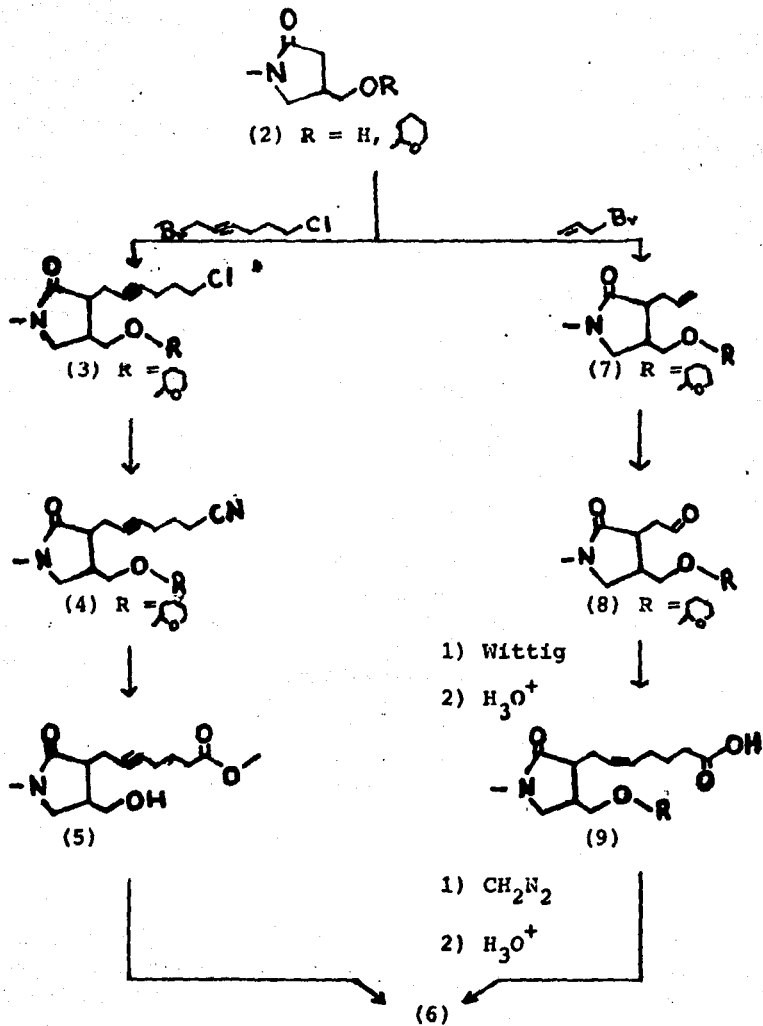
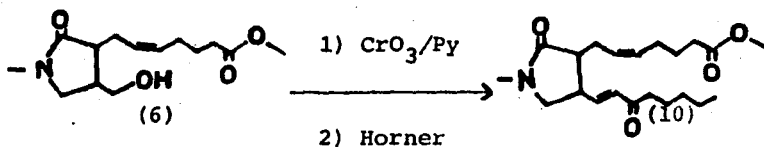
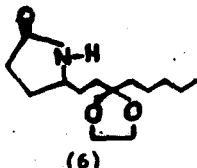


Fig. 9 (Continuación)



Zoretic y Chiang⁴³ sintetizaron la 11-deoxi-13--14-dihidro-8-azaprostaglandina E_1 (Fig. 10); la cual mostró actividad en la inhibición de la secreción de jugo gástrico.

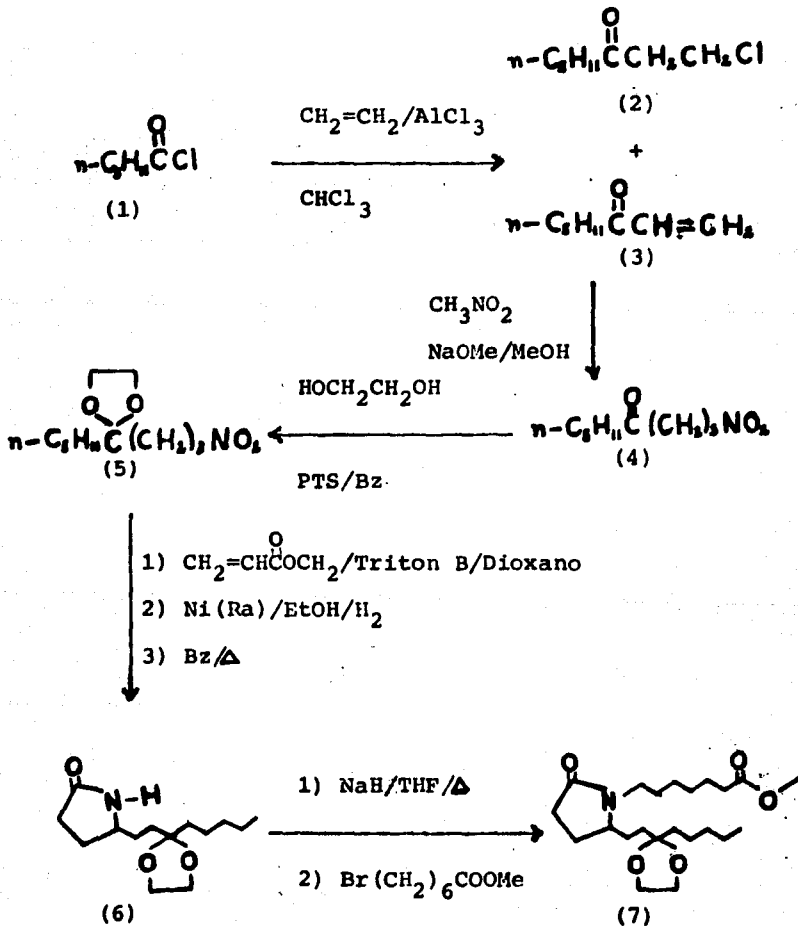
La síntesis se efectúa mediante la cetalización de la 1-nitro-4-nonanona (4) con etilenglicol; el cetal (5) al ser tratado con 5-metil-acrilato y posterior reducción da la lactama (6):

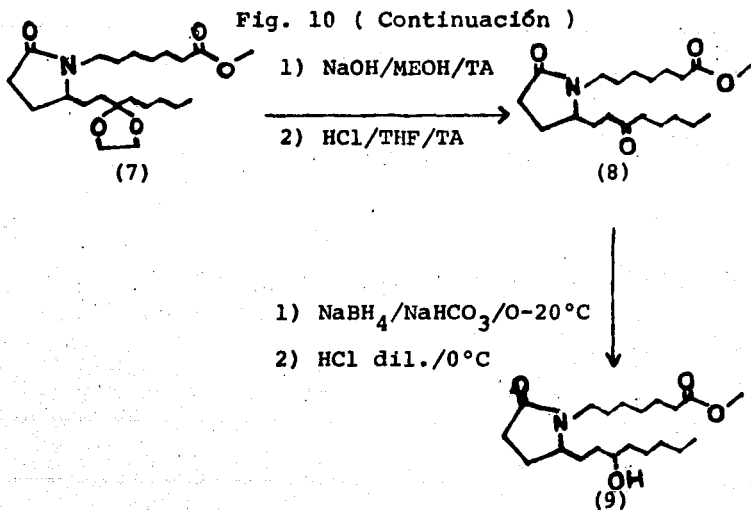


que es el intermediario clave, que por una Sustitución Nucleofílica en bromo-heptanoato de metilo,

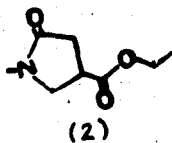
forma al esqueleto de la prostaglandina E₁ (9):

Fig. 10





Más recientemente, Zoretic y Barcelos⁴⁴ reportan una síntesis alternativa (Fig. 11), en donde el -intermediario clave se obtiene de la reacción del -ester etílico de la lactama (2):



por subsecuente reducción y eterificación de esta; -
la cual se alquila por una sustitución electrofili-
ca en 8-Iodo-1-octeno:



por el carbanión α a los dos carbonilos de la lacta-
ma. La formación de la siguiente cadena se logra -
por el tratamiento del producto de la ruptura del -
eter con dimetil-(2-oxo-heptil)-fosfogluconato.

Fig. 11

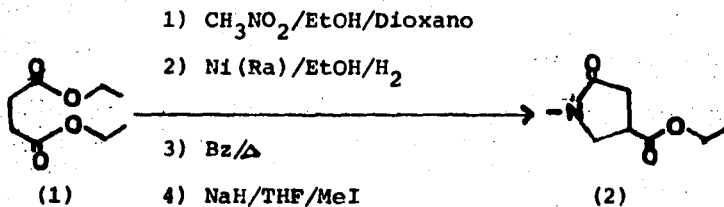


Fig. 11 (Continuaci6n)

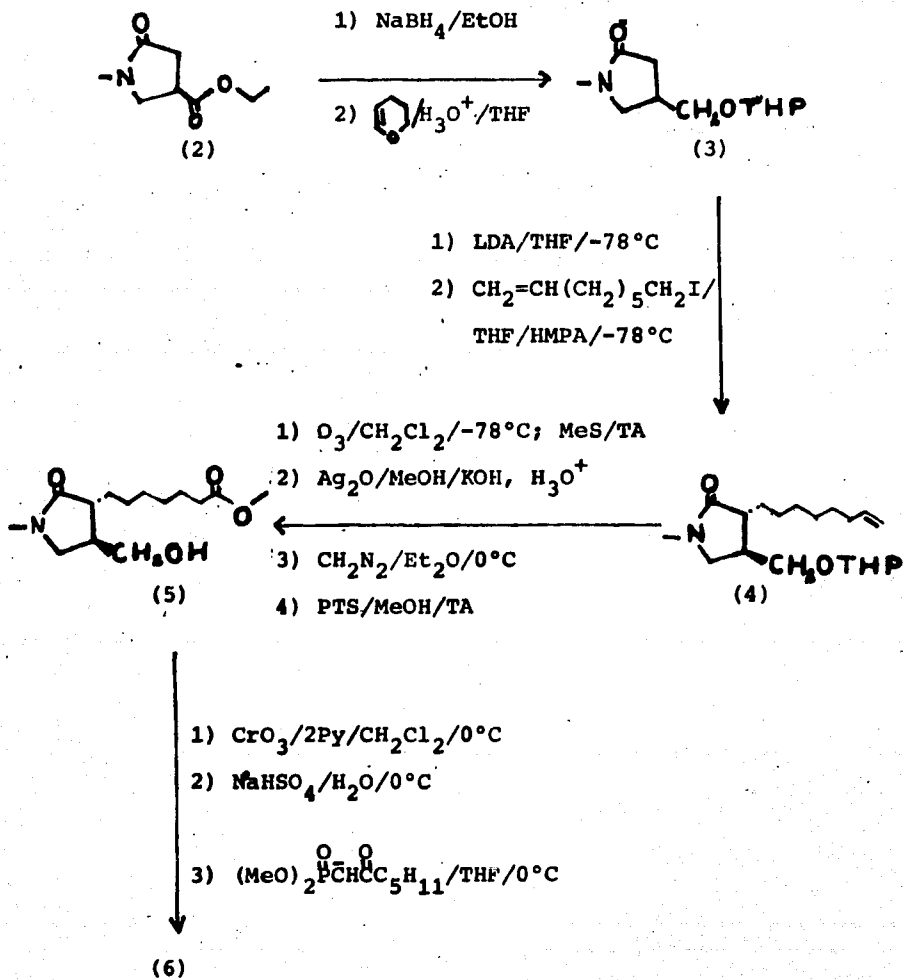
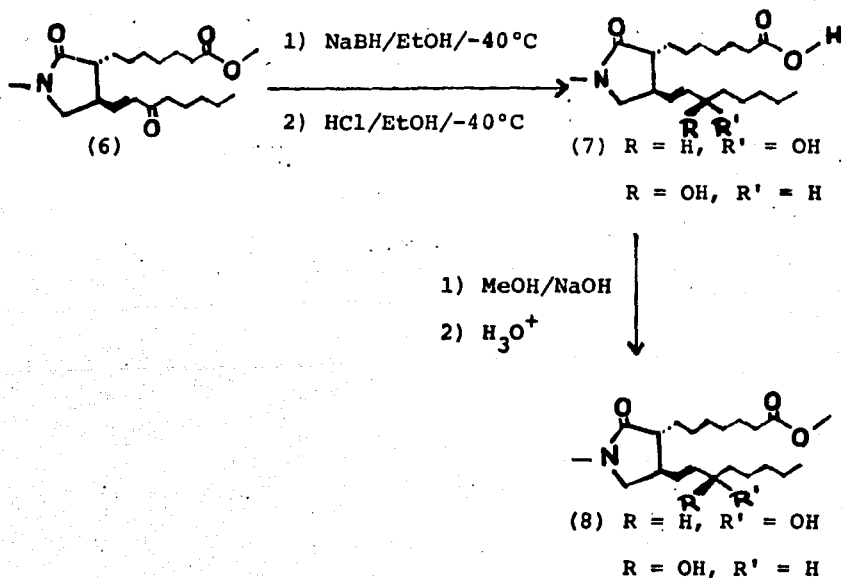


Fig. 11 (Continuación)



La importancia de algunas prostaglandinas provocó la búsqueda de nuevas rutas para su síntesis; tal es el caso de los análogos de prostaglandina como 11---desoxi-12-aza-13,14-dehidro; previamente sintetizados por Scribner³⁷, para los cuales Armande y Pandit encuentran una síntesis alternativa⁴⁵ (Fig. 12).

Una Δ^3 pirrolidina (1) es alquilada selectivamente en C_2 mediante la introducción de un grupo electroatractivo en el N de la pirrolidina, el cual puede estabilizar al anión correspondiente:

Fig. 12

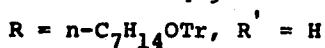
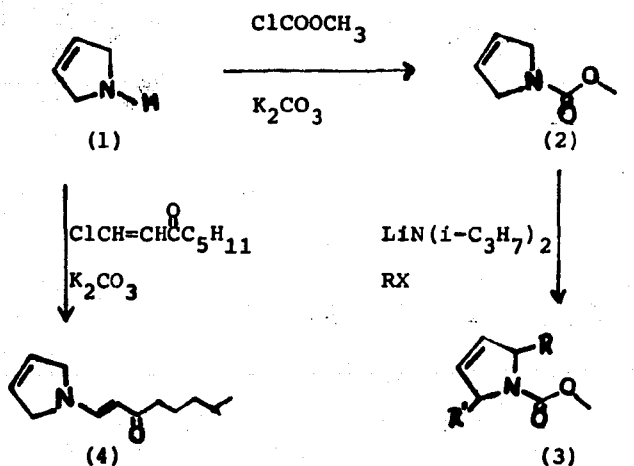
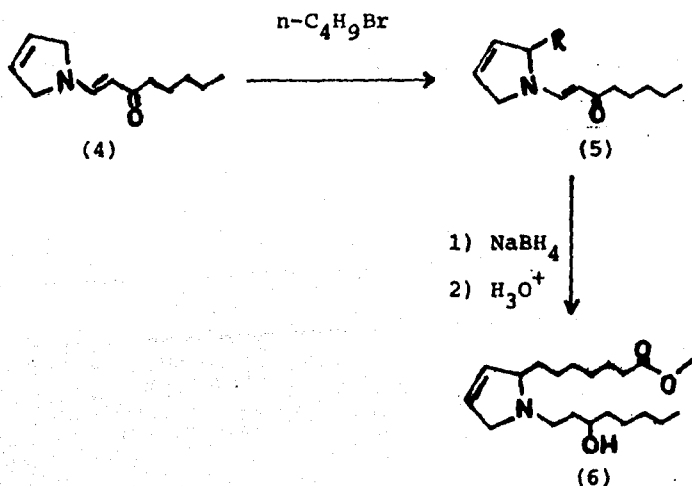


Fig. 12 (Continuación)



En el caso de la 11-desoxi-8-azaprostaglandina E_2 , previamente sintetizada por de Koning³⁶, también se ha desarrollado una síntesis alternativa⁴⁶ (Fig. 13) para análogos de este tipo, vía una oxasolidozona (3) la cual se metila in situ y su posterior N-alkilación, conduce limpiamente al intermediario clave de esta síntesis(4):

Fig. 13

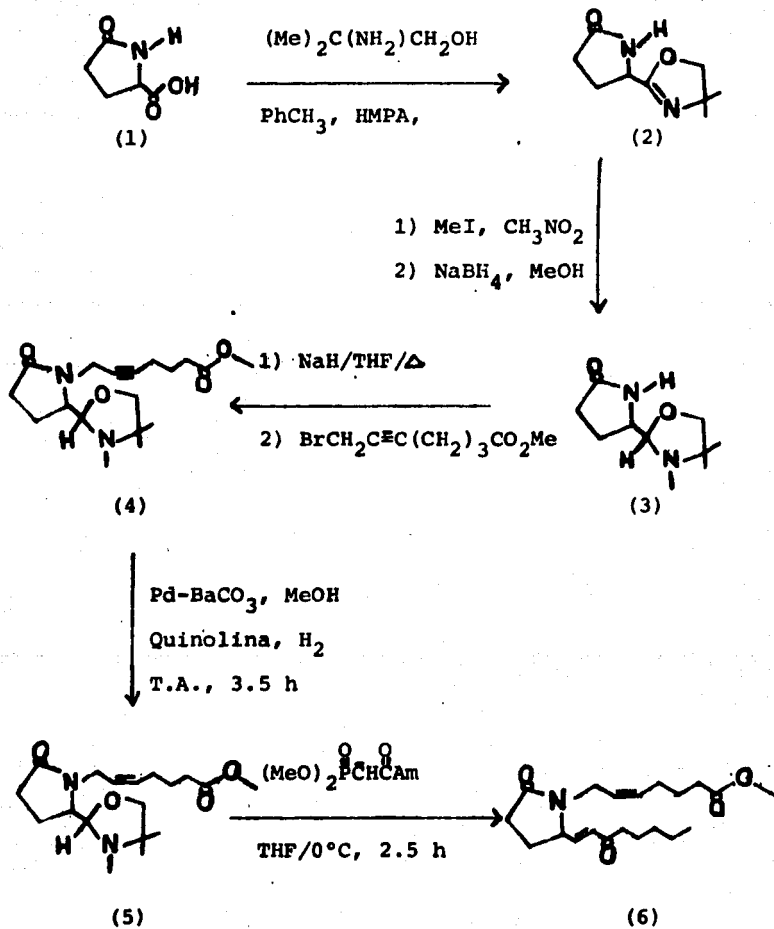
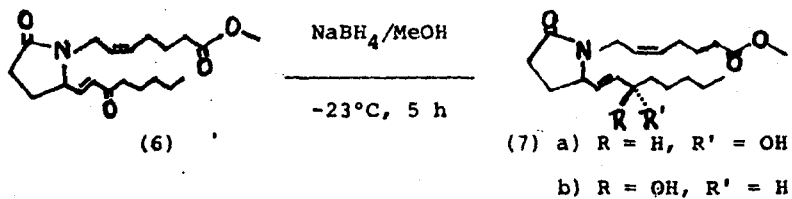
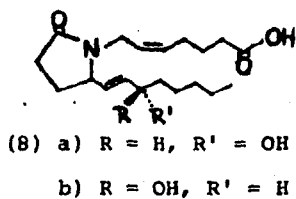


Fig. 13 (Continuación)



1) NaOH/MeOH, T.A./20h

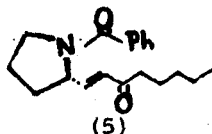
2) HCl



Los esfuerzos por encontrar nuevas prostaglandi--
nas que muestren actividad biológica continúan, tal--
es el caso de las amidas alcoholicas de:



sintetizada por Zoretic y Sinha⁴⁷ (Fig. 14), que mostró alguna actividad con respecto a la agregación de plaquetas. La síntesis se desarrolla buscando como intermediario clave la cetona α - β no saturada (5):



a partir de la L-(2-hidroxi-metil)-pirrolidina (1). La síntesis es sumamente interesante, desde el momento que acarrea un centro quiral a lo largo de todo el proceso:

Fig. 14

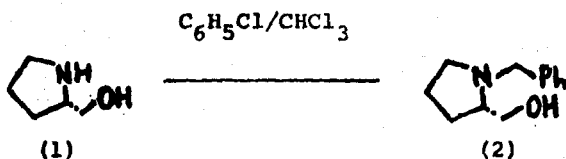
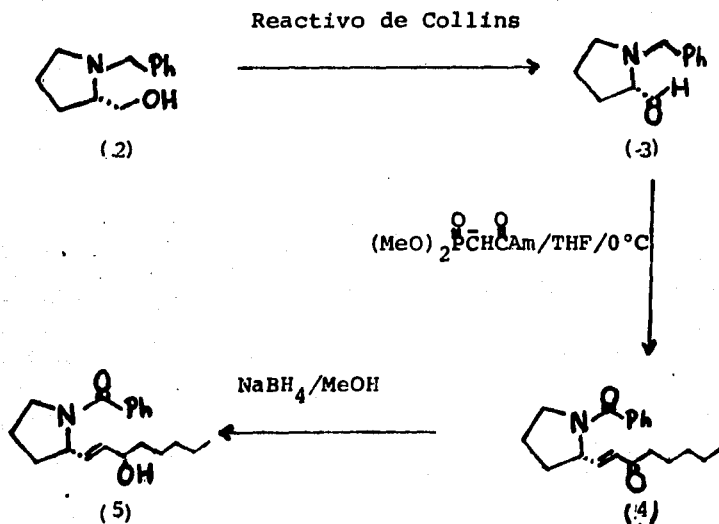


Fig. 14 (Continuación)



Gerard et al⁴⁸ sintetizan (Fig. 15) derivados de la 9-11-desoxi-9-azaprostaglandina (8) y (9), vía adición Michaelis de la aziridina a el dietil,7-cianoheptil-1-dienomalonato, y su posterior transformación al uretano (2) y en anillación con NaH se llega a la estructura clave (3); cuya actividad biológica-

no fué determinada:

Fig. 15

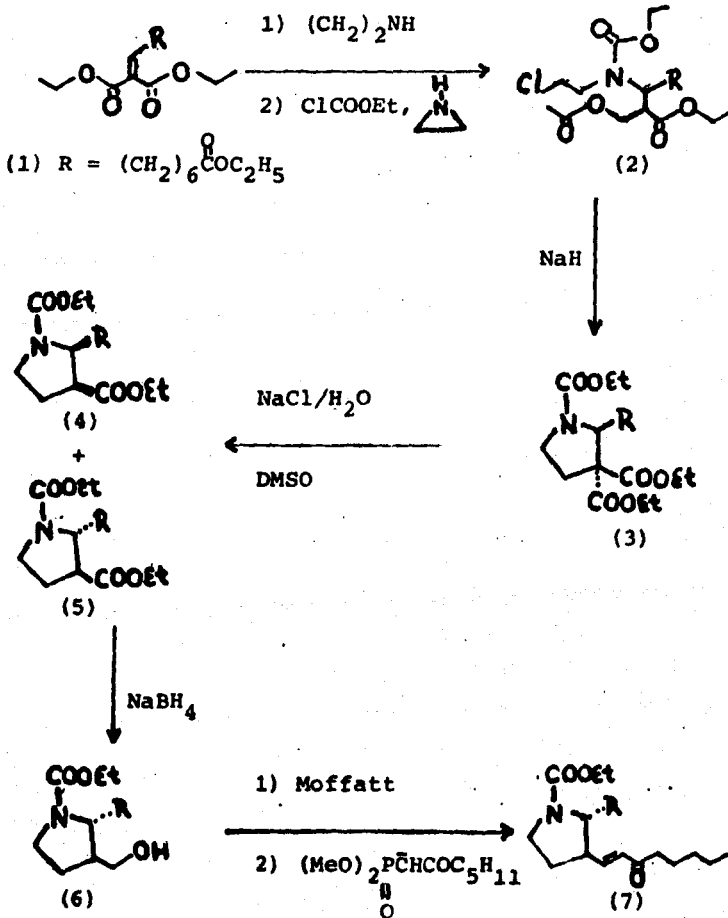
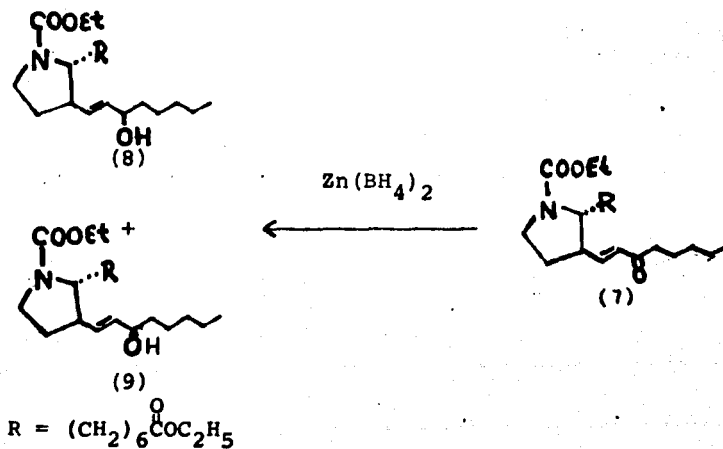


Fig. 15 (Continuación)



Posteriormente⁴⁹ los mismos autores sintetizan -
 análogos del 9-desoxi-9-azaprostanico (8) y (9), -
 basandose nuevamente en la adición Michaelis-Dieck--
 man del glicinato de N-etoxi carbonilo (1) al 2-dec--
 canocianato de dietilo (2) en una forma análoga a la
 adición de la aziridina, obteniendo como resultado -
 algunos derivados del 9-desoxi-9-azaprostanico:

Fig. 16

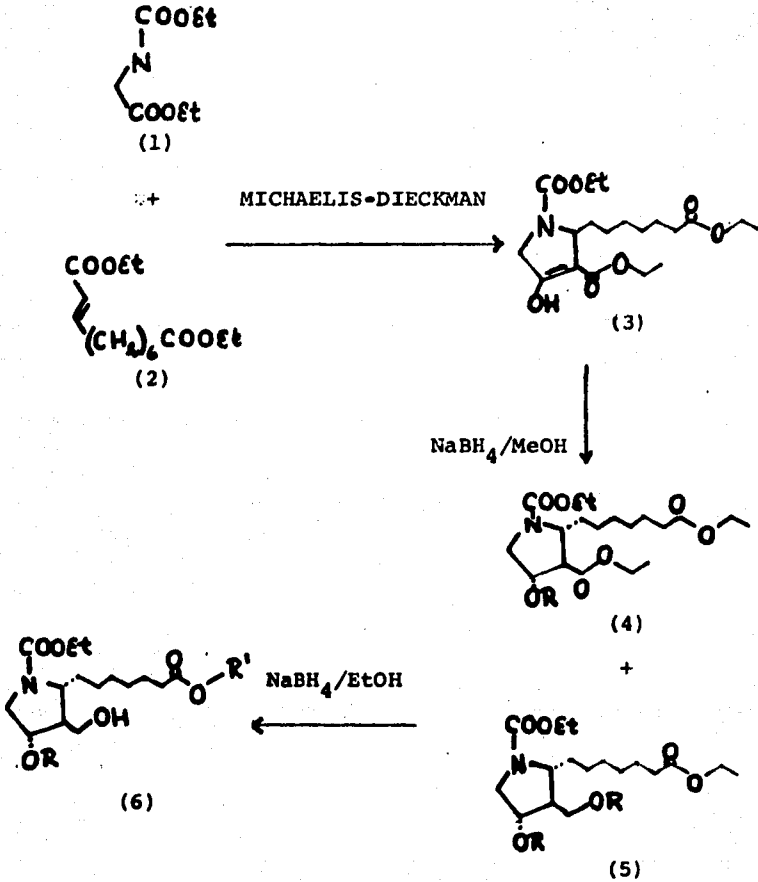
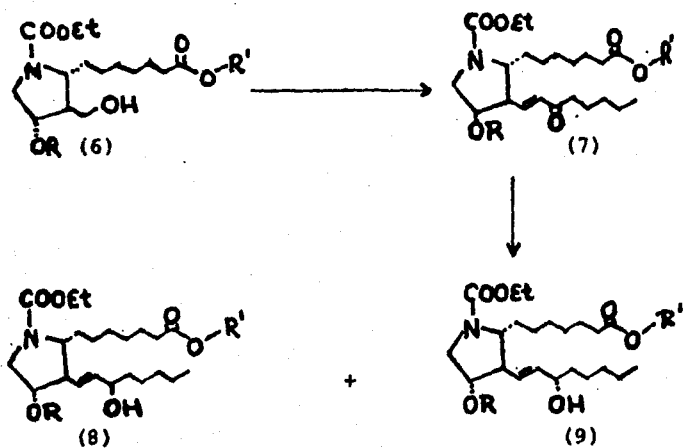


Fig. 16 (Continuación)



R = H, THP, t-Bu, AC

No solo se han desarrollado síntesis alternativas para las azaprostaglandinas, pero intermediarios clave, vgr.: el de Muchowski³⁵ ha tenido síntesis alternativas.⁵⁰

La síntesis de este tipo de análogos se han tornado interesante y a partir de 1978, la literatura - al respecto ha desaparecido de las revistas científicas, y desde entonces los reportes de nuevas rutas sintéticas aparecen en la literatura de patentes.⁵¹

OXAPROSTAGLANDINAS

La búsqueda de prostaglandinas con actividad biológica ha conducido a un nuevo tipo de compuestos - que se caracterizan por poseer oxígeno como heteroátomo en el anillo de cinco miembros; las oxaprostaglandinas.

Hauser y Huffman⁵² han obtenido una variedad de - este tipo de compuestos, con el oxígeno en la posición 11 (Fig. 17). El intermediario clave para - esta síntesis se obtiene mediante la reducción con - $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$ del dietil-2(3-ciclooctenil)1,3-propanodiol (1) que posteriormente es oxidado (O_3/MeOH) para obtenerse la lactona correspondiente (3):

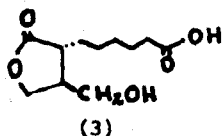


Fig. 17

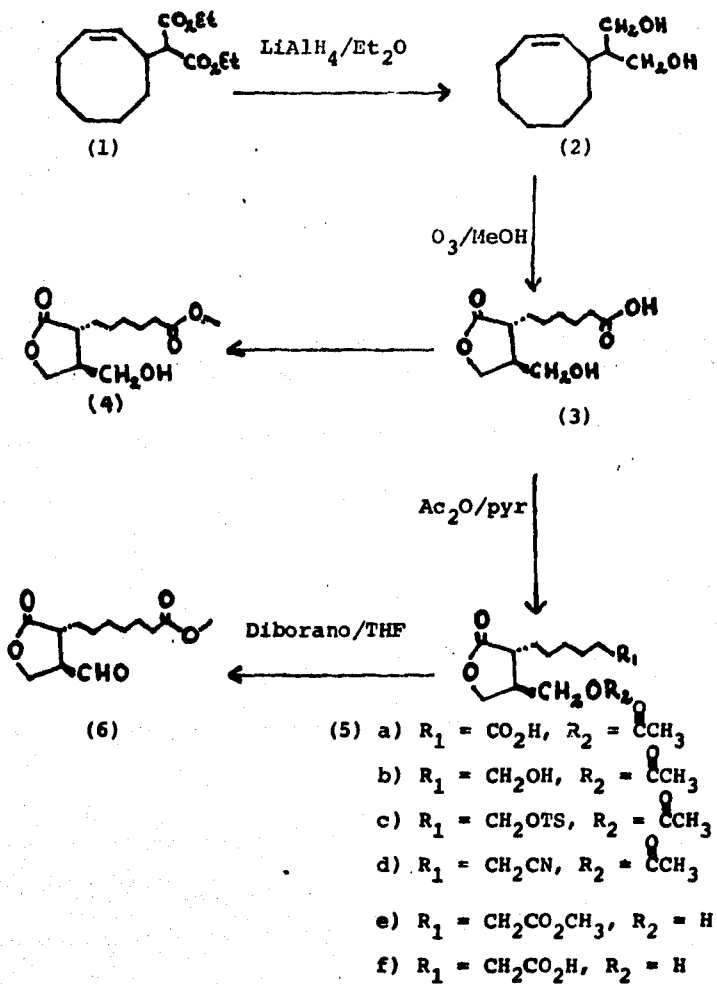
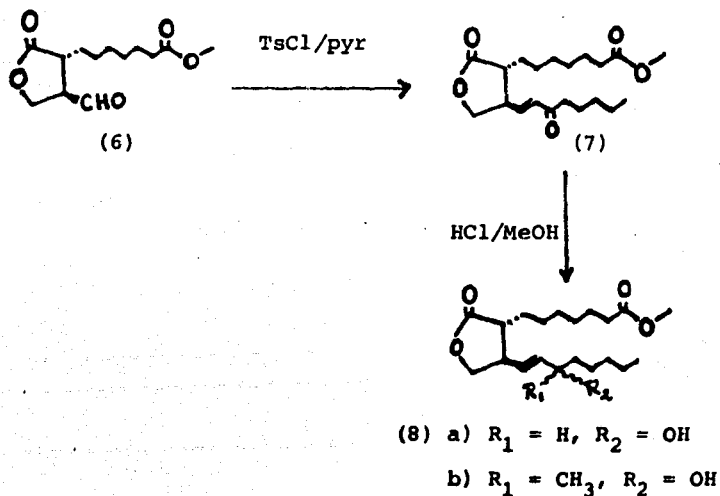


Fig. 17 (Continuación)

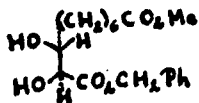


La actividad de estos compuestos está en proceso de investigación.

Harrison y Fletcher⁵³ obtuvieron especies del tipo Bis-oxa; esto es, con dos heteroátomos en el anillo (Fig. 18). Esta clase de compuestos han mostrado una baja actividad en ensayos de compues--

tos que ocasionan contracción muscular, probados en músculo liso del colon, (c.a. 0.05-0.005 x PGE₂).

La ruta sintética tiene como intermediario clave un 1-3-dioxolano formado por acetilación intramolecular del diol (2):



(2)

sintetizado por la oxidación del 2 decenoato de *m*-bencilo y metilo (1). Se obtuvieron racematos de los epímeros en C₁₅ (8a) y (8b), muy difíciles de separar:

Fig. 18

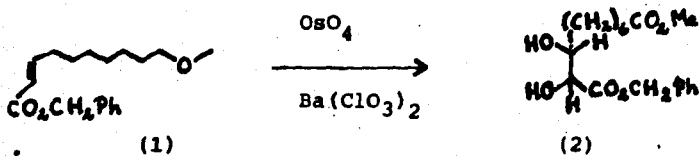
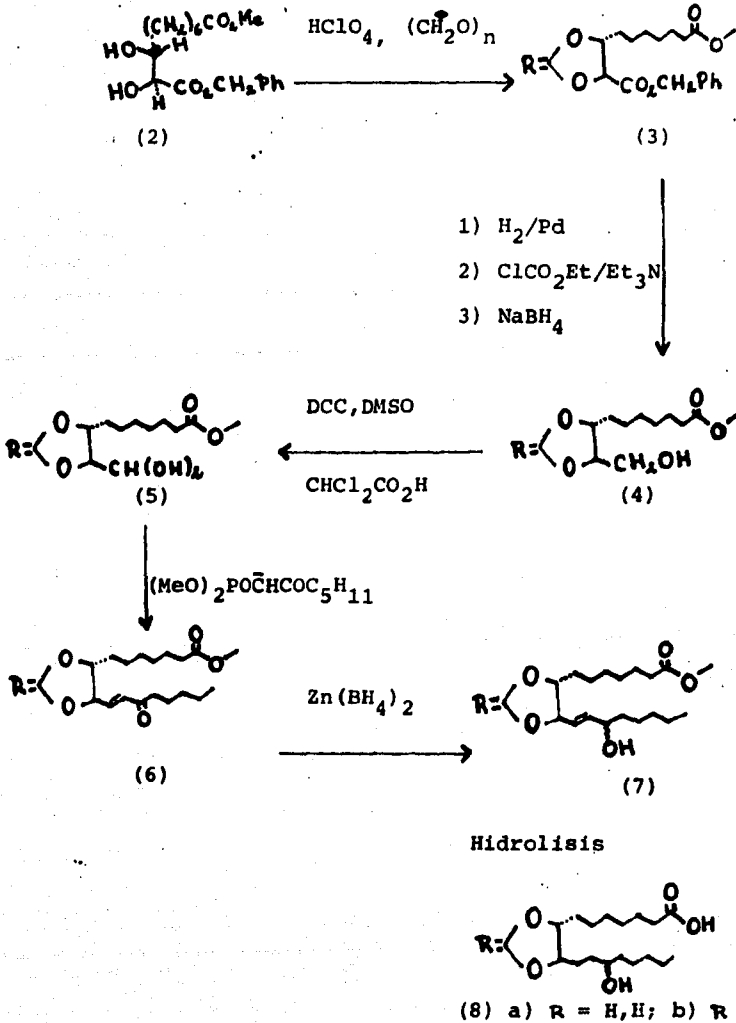
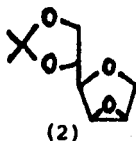


Fig. 18 (Continuación)



Por otra parte Hanessian et al⁵⁴ describen una síntesis estereocontrolada de precursores de 11-oxa prostaglandinas (Fig. 19), con una ruta alternativa que permite obtener en forma separada los epimeros en C₉ (8), sin embargo, no controla la estereoquímica en C₁₅.

La vía de acceso al precursor es por el 1,4 anhidro-D-glucitol (1) que es epoxidado con Malonato de sodio, su posterior reacción con Malonato de dietilo y sodio lleva a la formación de ambos epimeros de (2):



que se separan por cristalización directa. La oxidación del diol (5) con NaIO₄ conduce al precursor (7) de centro quiral definido:

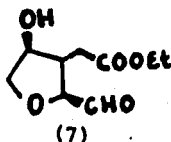


Fig. 19

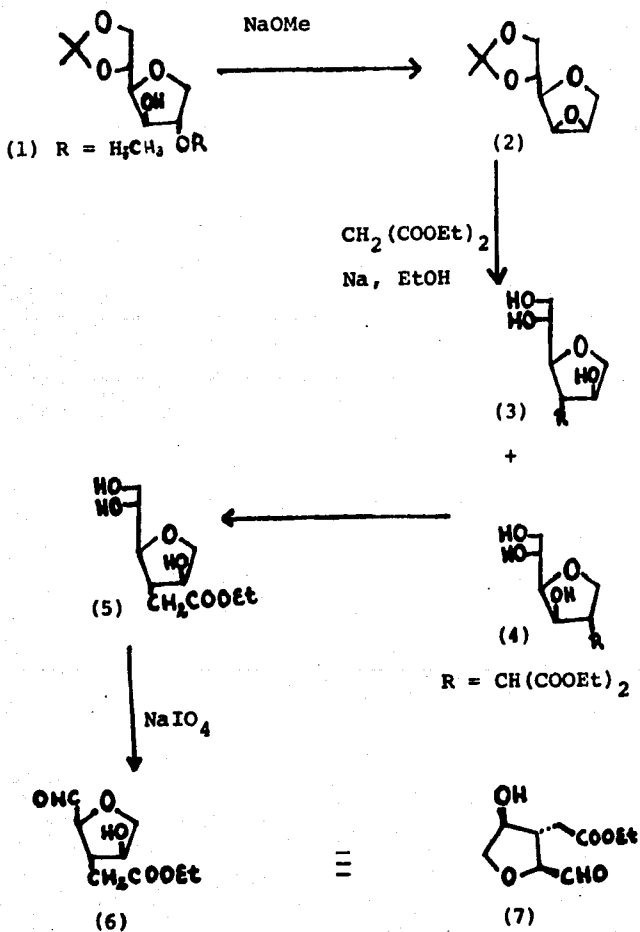
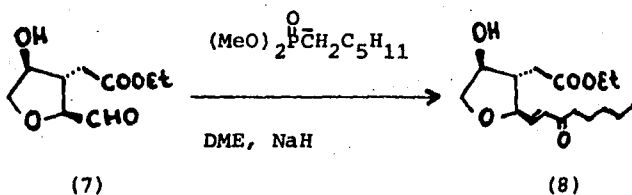


Fig. 19 (Continuación)



Laurens y Kèekemoer⁵⁵ (Fig. 20) en una forma -
similar obtienen una 11-oxaprostaglandina (6), a -
partir de D-xilosa, también en una forma estereoes-
pecífica:

Fig. 20

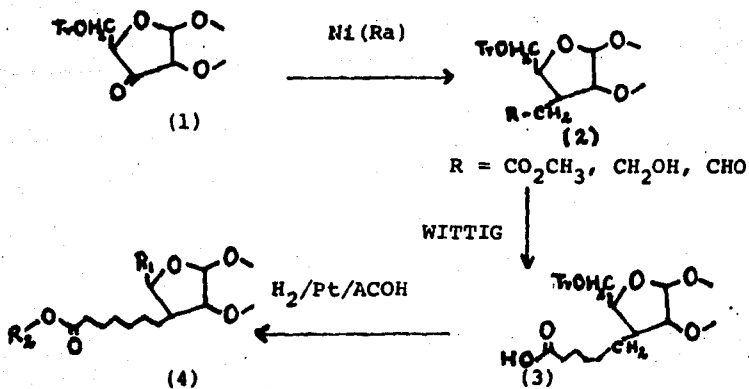
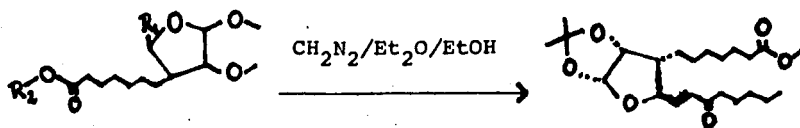


Fig. 20 (Continuación)



(4) a) $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{H}$

b) $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{CH}_3$

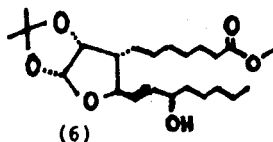
c) $R_1 = \text{CHO}$, $R_2 = \text{CH}_3$

(5)

DCC/

$\text{CF}_3\text{COOH}/$

DMSO/Bz



(6)

Una vía alternativa para la síntesis de la 11-oxa-prostaglandinas, ha sido reportada por Vlatts⁵⁶ (Fig. 21) en su síntesis de la 11-desoxi-11-oxapros-taglandina E_2 (10). Esta ruta de acceso utiliza la 3-furanona sustituida (2), obtenida por la reacción del 4,4-dietoxi-crotonato de metilo (1), con el gli-

colato de metil sodio; la reducción de esta cetona - da una mezcla racémica (3) separable por cromatografía y a partir de ellas se construyen las cadenas - correspondientes a la PGE₂, sin la definición de la - estereoquímica en C₁₅.

Estos mismos autores también han obtenido 9-oxa--- prostaglandinas⁵⁷ (Fig. 22), utilizando una vía de acceso muy similar a su síntesis de 11-oxaprostaglandinas; utilizando inteligentemente su intermediario - clave: La tetrahidro-furan-3-ona sustituida (3), desarrollan en forma inversa las cadenas quedando el heteroátomo en la posición 9 y no en la 11; modifican - también las cadenas iniciales, tomando como punto de partida la tetrahidro-furanona obtenida de la reacción del 9-ciano-2-noneato de etilo (2) con el glicolato de etil sodio; la reducción de la cetona (3) dió nuevamente el racemato (4), cuya separación lleva al intermediario clave en esta síntesis. Este tipo de - prostaglandinas, tanto las 11-oxa como las 9-oxa, no han mostrado una gran actividad biológica.

Fig. 21

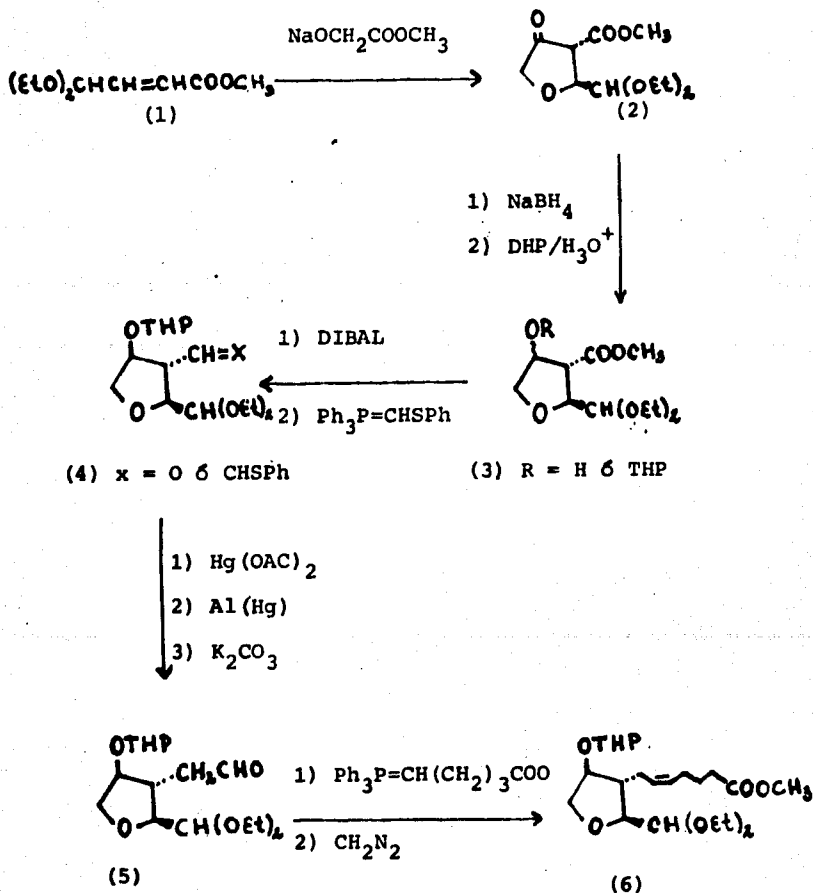


Fig. 21 (Continuación)

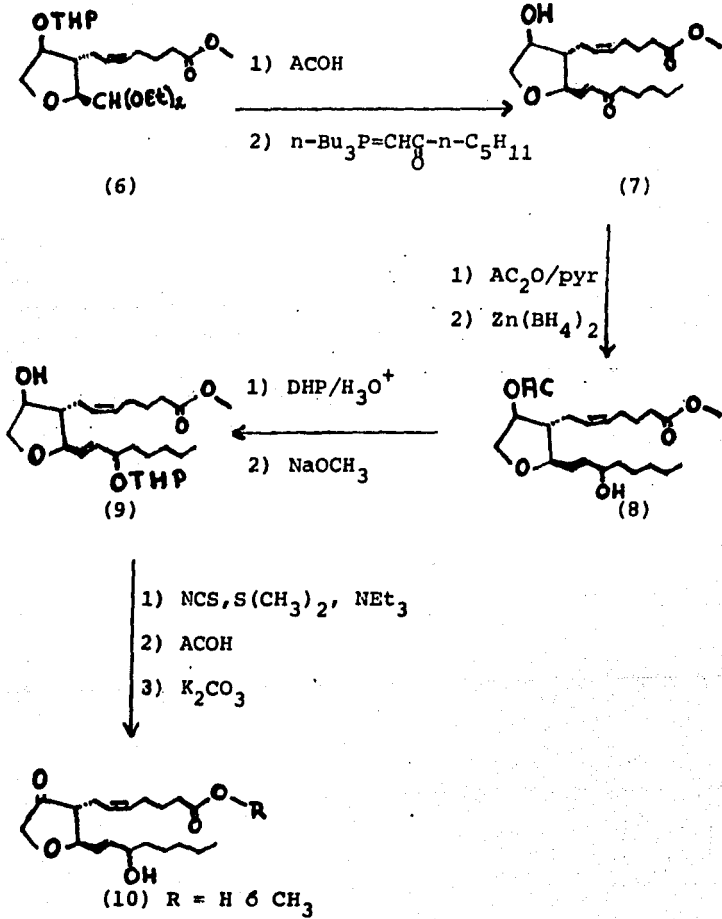


Fig. 22

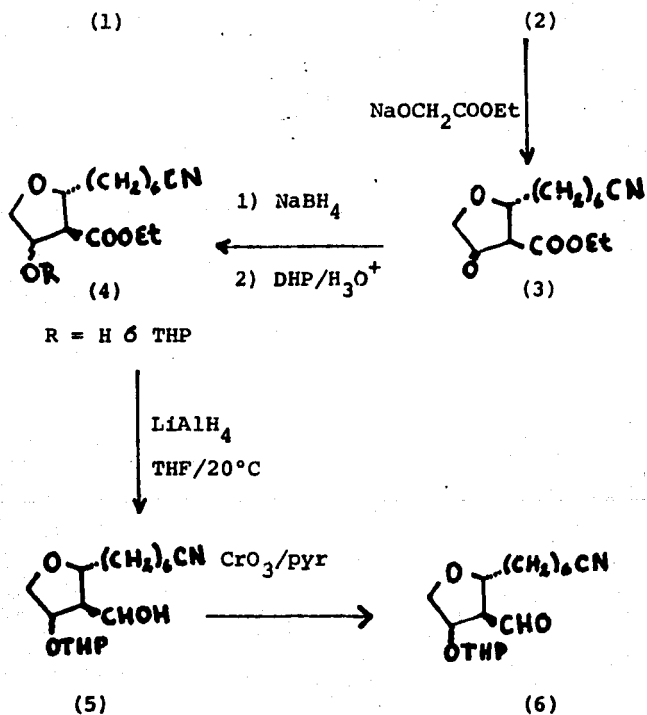
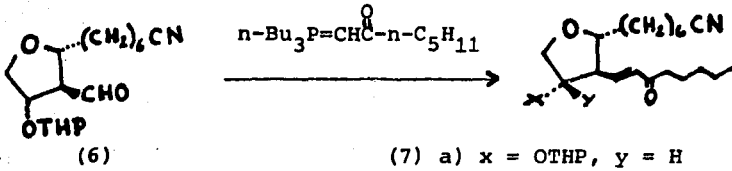
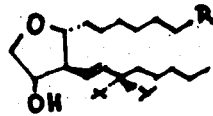


Fig. 22 (Continuación)



- 1) NaBH_4
 2) H_3O^+
 3) $\text{KOH}/120^\circ\text{C}$



Bender y Boerkoff⁵⁸ han sintetizado homo-hetero-prostaglandinas, que han mostrado actividad biológica; la ruta sintética es novedosa. A partir del ácido oleico (1) obtienen el glicol correspondiente cis oxidando con KMnO_4 (8) y trans con H_2O_2 (2) en medio ácido; estos dioles son tratados con MeOH y de esta forma tienen acceso al heterociclo con las cadenas tanto en posición cis como en trans. El isómero trans es el intermediario clave para una variedad de homo-prostaglandinas; al ser tratado con paraformaldehído y ácido orto-fosfórico, se obtiene la 9,11-dioxa-homoprostaglandina (4), si es tratado con fosgeno la 10-oxo-9,11-dioxa-homoprostaglandina (5), su reacción con tiofosgeno da la 10-tio-1,3-dioxa-homoprostaglandina (6), al tratarse con oxícloruro de fósforo resulta la 10-fosfa-10-oxo-10-metoxi-1,3-dioxa-homoprostaglandina (7):

Fig. 23

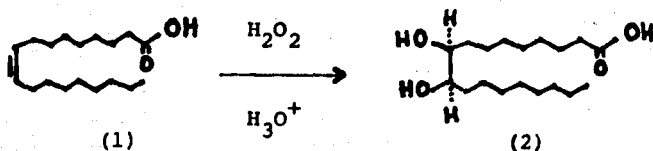
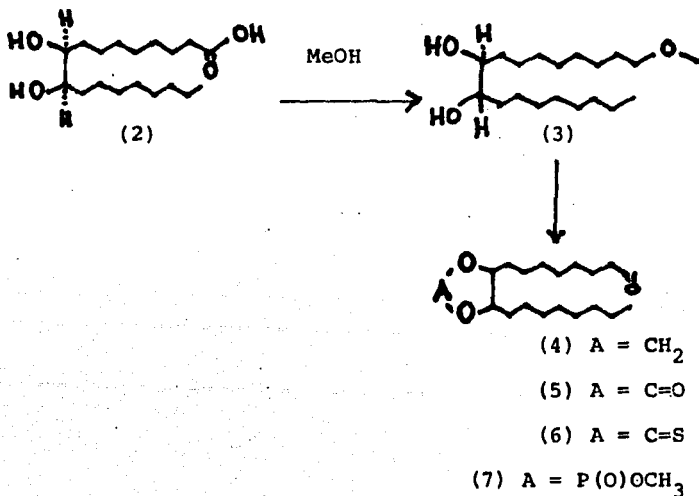
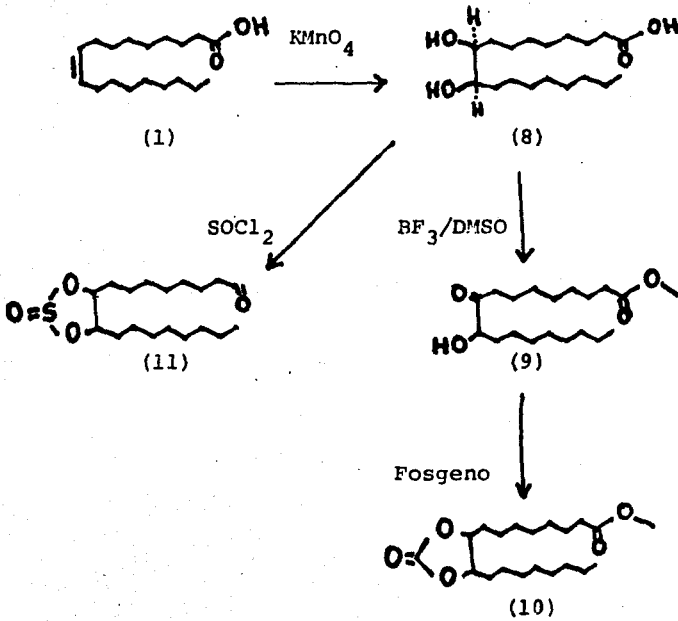


Fig. 23 (Continuación)



Por otra parte el isómero cis (8) se oxida selectivamente a la hidroxí cetona en C₉ (9), la cual se trata con fosgeno y se obtiene la 10-oxo-9,11-dioxa-8,12-dihidro-homoprostaglandina (10). Este mismo intermediario reacciona con cloruro de tionilo para dar 10-tia-10-oxo-1,3-dioxa-8-iso-homoprostaglandina (11):

Fig. 24



Las 10-oxo-9,11-dioxa-homoprostaglandina y 10-oxo-10-tia-9,11-dioxa-homoprostaglandina, han mostrado - más de cien veces más actividad como relajantes de - la cadena traqueal en cobayo en pruebas in vitro, - con respecto a las PGE_1 y PGE_2 naturales respectiva-

mente.

Por otra parte algunos de estos derivados, vgr.: 10-oxo-9,11-dioxa-homoprostaglandina E_1 , 10-oxo-10-tia-9,11-dioxa-homoprostaglandina E_1 y 10,11-dioxa-homoprostaglandina E_1 ; han mostrado inhibir la diarrea inducida en ratones por la PGE_2 natural; por tanto puede considerarse algún antagonismo en su actividad .

TIAPROSTAGLANDINAS

Recientemente los esfuerzos de los investigadores por preparar nuevas prostaglandinas, ha llevado a la sustitución de azufre en el ciclo de cinco miembros de las prostaglandinas naturales, principalmente en las posiciones 9 y 11, esto dentro de una nueva corriente que contempla síntesis totales.

La primera síntesis de tiaprostaglandinas la describen Vlattas y de la Vecchia⁵⁹ (Fig. 25), al obtener 9-tiaprostaglandinas. La ruta sintética es muy similar a la usada por Corey⁶⁰ en las prostaglandinas naturales. Se obtiene el intermediario clave por la reacción del 9-ciano-non-3-enal (1) con el dietil-acetal del mercapto aldehído (2) y su posterior ciclización vía condensación aldólica interna:

Fig. 25

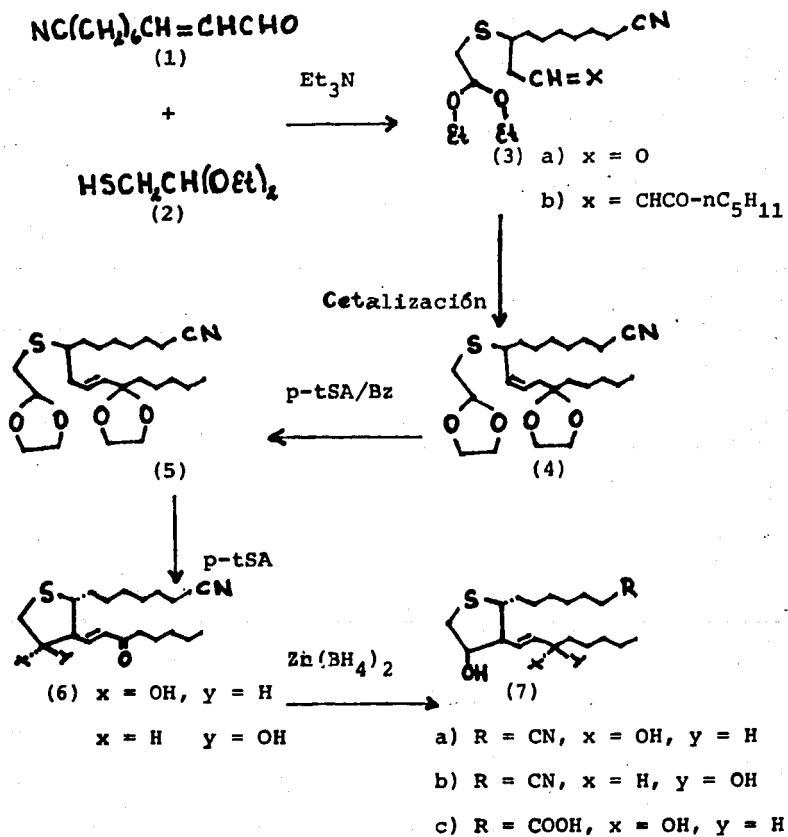
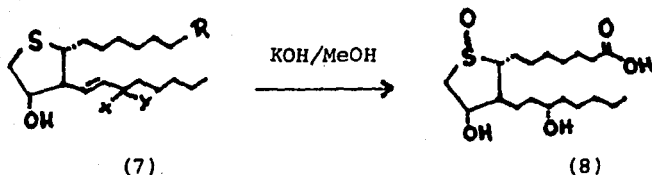


Fig. 25 (Continuación)



Estos mismos autores⁶¹ prepararon (Fig. 26)- los correspondientes 9,9-dioxidos de las 9-tia--- prostaglandinas (9), con una vía de acceso alter- nativa al anillo de 9-tiaprostaglandinas: Se ob- tiene el intermediario por la adición 1,2 del α -(sulfuro de sodio) acetato de etilo en el 9-ciano- nonenato de etilo (1), que directamente da el a-- nillo sulfurado en la posición nueve (2), este se oxida al 10,10-dioxido correspondiente (6), se a- larga la cadena por la reacción de Wittig con el- ltributil-fosforanil-ideno-2-heptanona, dando lu- gar al esqueleto completo de la prostaglandina:

Fig. 26

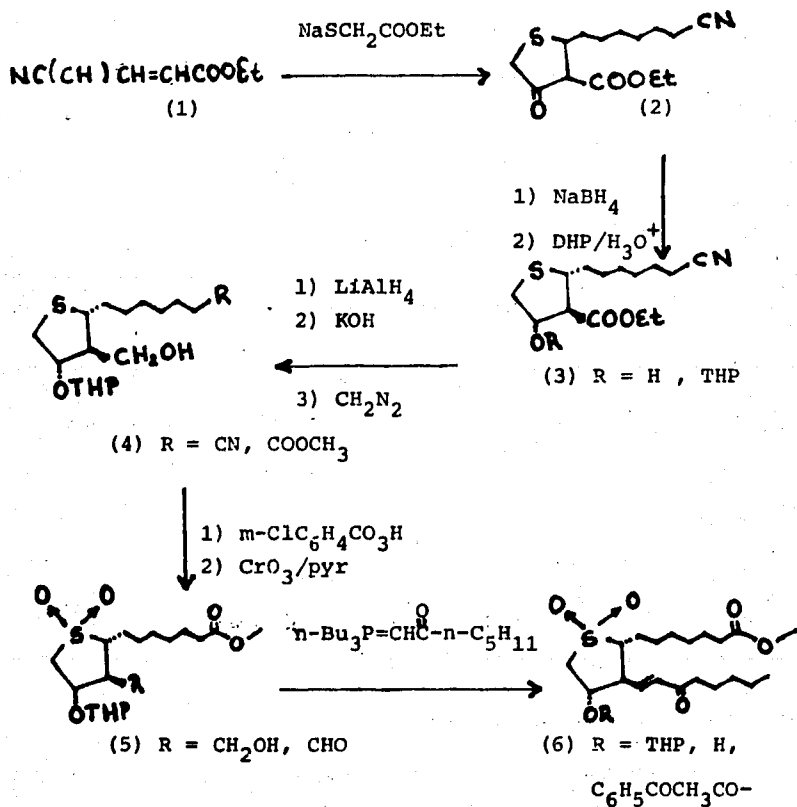
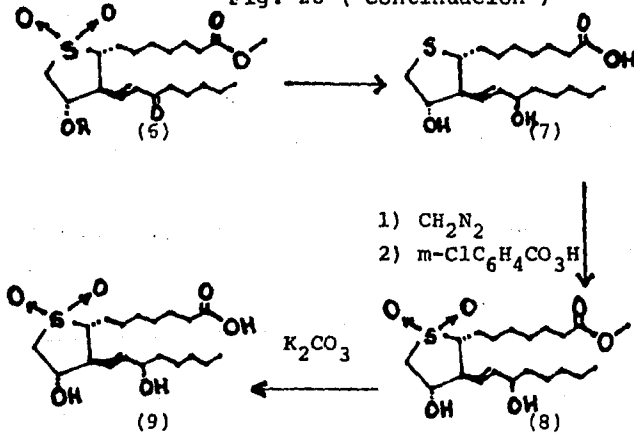


Fig. 26 (Continuación)



Harrison et al⁶² (Fig. 27) describen 11-tia---
 prostaglandinas que han mostrado alguna actividad -
 (c.a. $0.005 \times \text{PGE}_2$) en ensayos de colon. La ruta
 utilizada es muy parecida a la de Vlatts et al⁶¹ -
 consistiendo en una adición 1,2 del metil-tio-gli--
 colato en el 4-t-butoxi-2-enoato de metilo (1) que--
 lleva a la tetrahidrotiofenona correspondiente (2).
 La estereoquímica en C_{15} no fué determinada.

Fig. 27

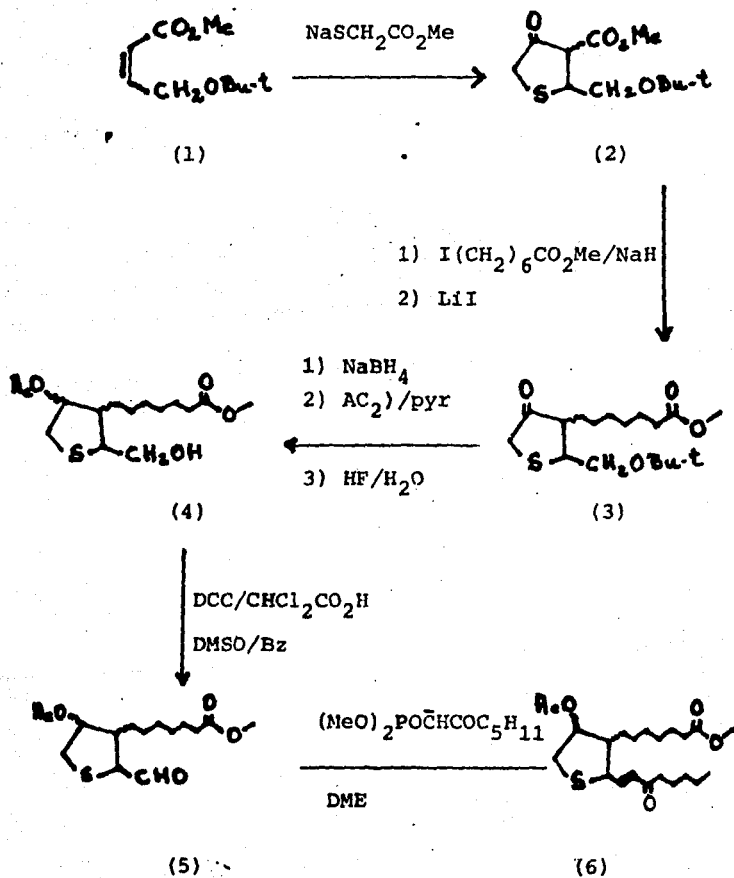
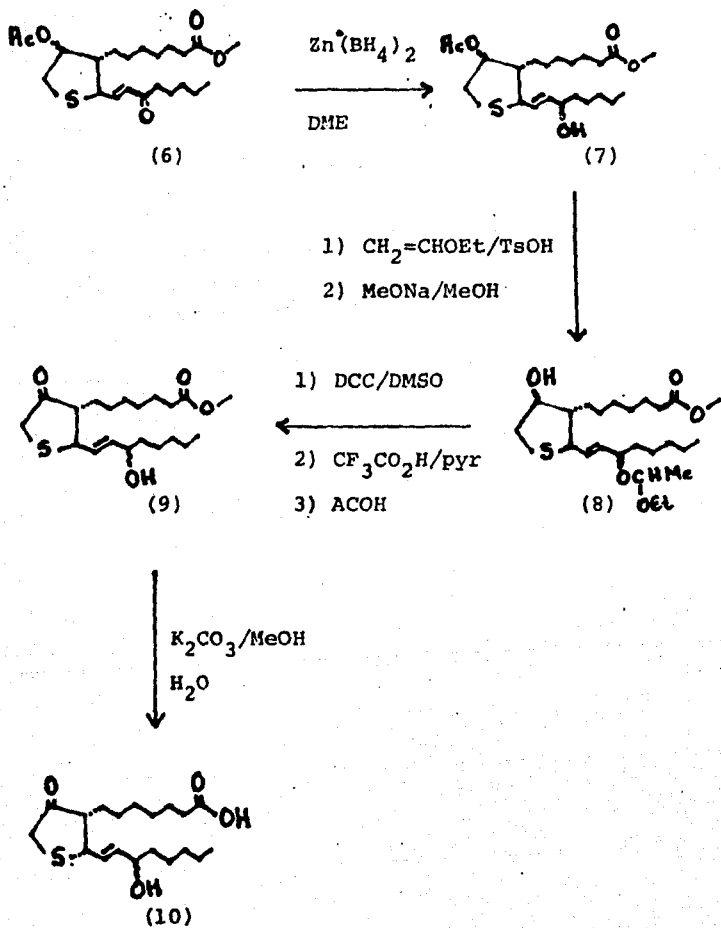
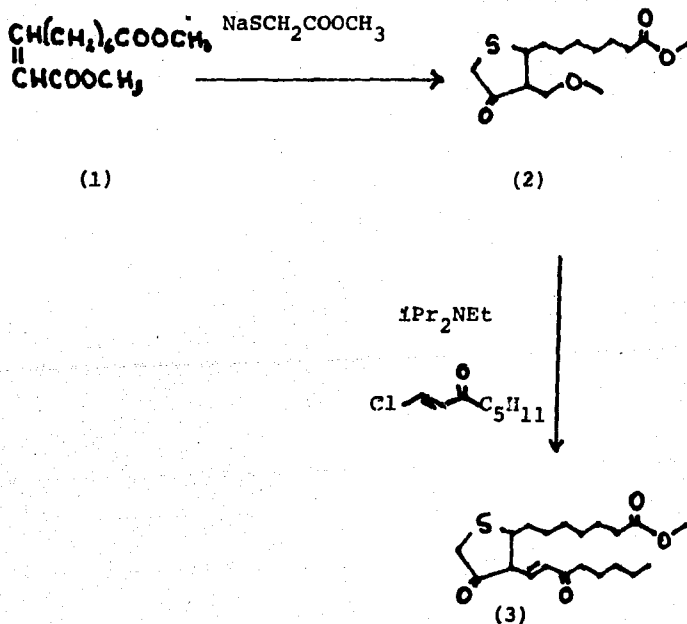


Fig. 27 (Continuación)



Estos autores⁶² describen también la síntesis de 9-tiaprostaglandinas (Fig. 28) utilizando la misma vía de acceso al heterociclo, pero construyendo la cadena menor por una cetovinilación de compuestos- β -dicarbonílicos:

Fig. 28



Una vía de acceso novedosa⁶³ al anillo de 9-tia-prostaglandinas (Fig. 29) aprovecha la litiación-regioselectiva de los 2-(etoxi)-1-(feniltio) etileno-s con *tert*-butil litio, que forma 2-(etoxi)-1-(fe-niltio) vinil litio, cuyo anión reacciona facilmen-te con aldehidos α - β no saturados (2) que se rearreglan fácilmente,- para producir aldehidos α - β no saturados (3), que- con fenil-tiofenil-fosfonato de dietilo producen - especies que fácilmente se ciclizan en una conden-sación aldólica regioselectiva, construyendose de - esta forma el anillo precursor de la 9-tiaprosta-glandina (7):

Fig. 29

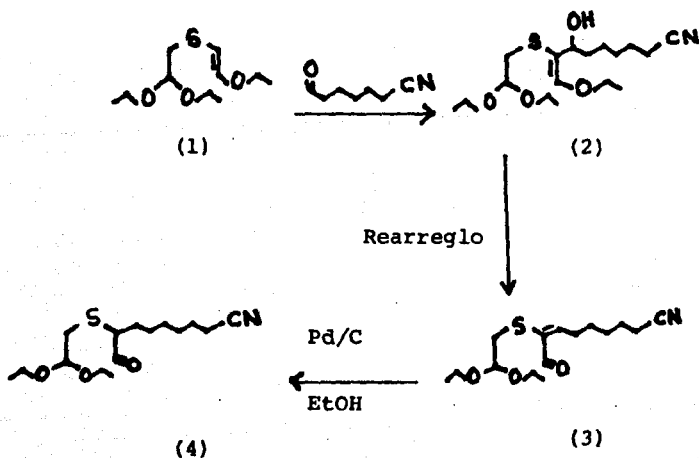
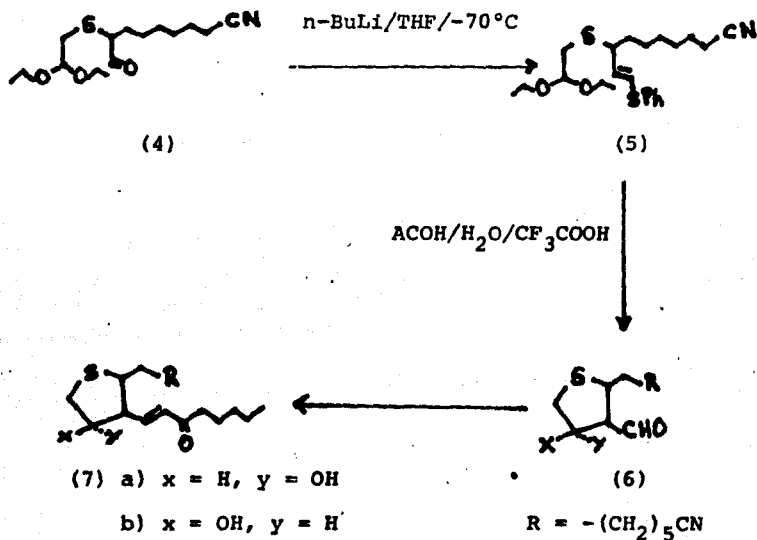


Fig. 29 (Continuación)

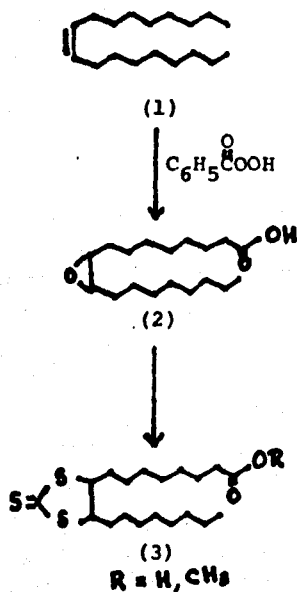


Se han hecho otro tipo de modificaciones en las --
 tiaprostaglandinas, no limitándose estas a la obten--
 ción de 9-tía u 11-tiaprostaglandinas, tal es el caso
 de la 10-tío-9,11-ditía-homoprostaglandina⁵⁷ (Fig. -
 30), que ha mostrado una actividad sustancial como -

inhibidor de la prostaglandina sintetasa. Esta es -
aproximadamente dos veces más potente que la fenil--
butazona y 9 veces con respecto a la aspirina.

La vía sintética consiste en la epoxidación del -
ácido oléico (1) y su posterior tratamiento con -
metil xantato de potasio:

Fig. 30



Por otra parte Ambrus y Barta⁶⁴ han obtenido prostaglandinas del tipo 9-aza-11-tia (Fig. 31) - que han mostrado inhibir la 15-hidroxi-prostaglandina isomerasa en pulmón de cerdo; tambien inhiben la PGA isomerasa aislada de plasma sanguíneo de cerdo.

Así mismo se observa un efecto estimulatorio en una preparación aislada del útero de rata.

En esta síntesis se llega al intermediario clave mediante la reacción del 3-oxo-decanodeonato de dimetilo (1) con SOCl_2 y la posterior reacción con tioformamida o tioacetamida:

Fig. 31

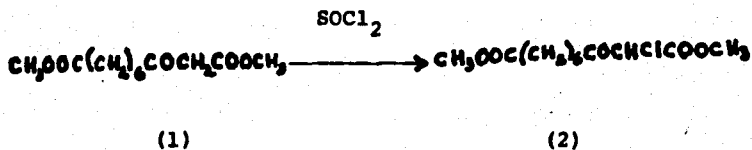


Fig. 31 (Continuación)

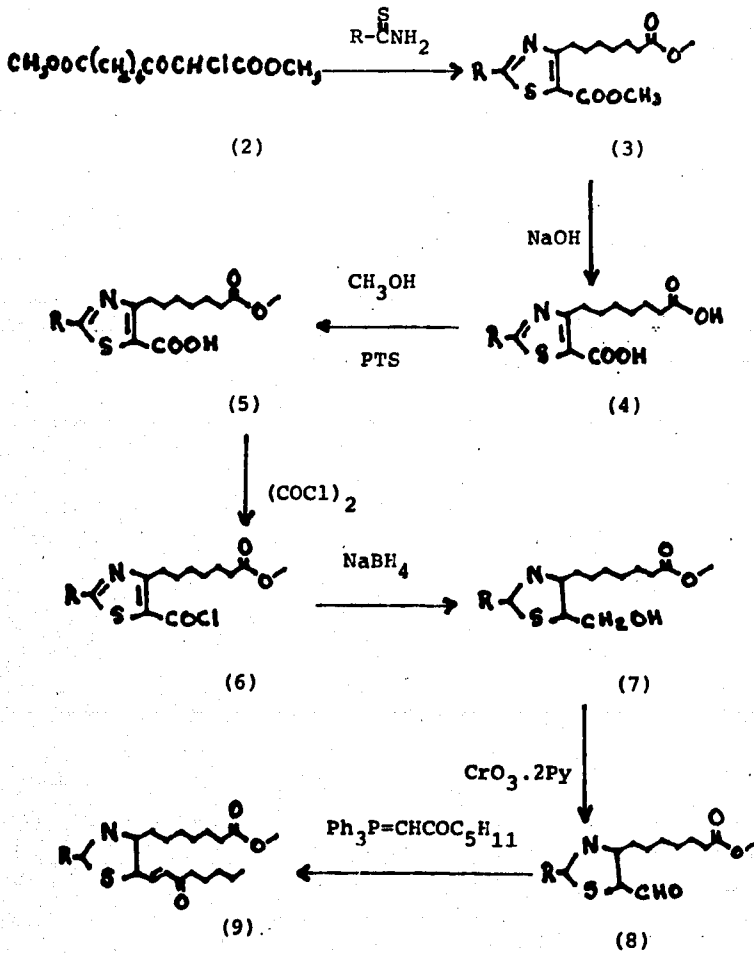
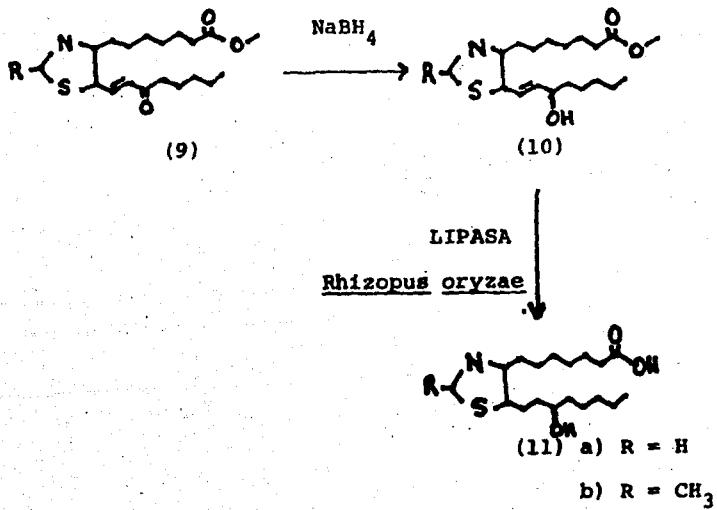


Fig. 31 (Continuación)



PATENTES

AZA

1.- Aries R.

Azaprostaglandins

P. Dem. 2,258,376, (1975)

C.A.: 84, 121288t, (1976)

Se utiliza la reacción de Wittig de $\text{BuCHMeCOCH}_2\text{-P(O)(OMe)}_2$ con el precursor de azaprostaglandina, - para dar la 10-azaprostaglandina.

2.- Alain J, Pigerol CH, Eymard P, Simiand J.

Prostaglandin Derivates

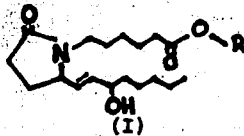
Ger. Offen 2,612,114, (1976)

C.A.: 86, 55278c, (1977)

Se prepara la azaprostaglandina I (R = Me) en

doce pasos, partiendo del ácido piroglutámico. -
 Pruebas de actividad biológica dan los siguientes -
 resultados:

- a) Produce espasmos en intestino de cobayo.
- b) Baja la presión arterial en perro con una dosis de 5-50 g/Kg (dosis mayor a la requerida para los mismos efectos de PGE_1).
- c) Aumenta el flujo sanguíneo arterial un 100% con una dosis de 1 g/Kg en perro.
- d) Tiene actividad bronquiodilatadora de 48% a los dos minutos después de aplicado, con dosis de 2.5 g/Kg en cobayo.
- e) Reduce la secreción gástrica un 58% con dosis de 10 mg/Kg en rata.



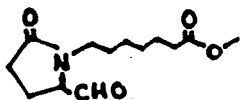
3.- Himizu, J, Harigaya Y, Wada M, Saijo SH, Noguchi K, Takaiti O.

8-azaprostaglandins acid derivatives

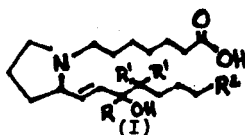
Ger. Offen 2,618,176, (1976)

C.A.: 86, 72433s, (1977)

El azaprostanico I ($R=R'=H$, $R^2=Et, H$; $R=H$, $R'=R^2=Me$)



(II)



(I)

fué preparado por tratamiento de II (formilpirrolidinona) con $(MeO)_2P(O)CH_2COCR_2(CH)_3R^2$. I presentó actividad como broncodilatador al igual que la PGE_1 y además estimula la contracción del útero.

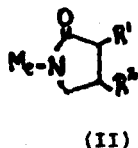
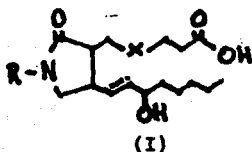
4.- Hoeschst A.

Pyrrolidinones

Neth. Appl. 7,512,794, (1976)

C.A.: 86, 89596v, (1977)

El derivado de pirrolidinona II es el reactivo-
de que se parte para hacer una serie de reacciones-
que dan como producto los análogos de azaprosta-
glandina I (R=Me, Bu; X=CH:CHCH₂; R=Me, X=CH₂CH:CH)



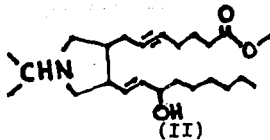
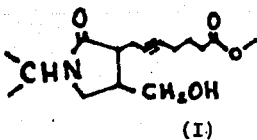
5,- Reushling D, Kuchlein K, Linies A, Kunstmann R,
Musil J.

Pyrrolidinones

Ger. Offen 2,557,748, (1976)

C.A.: 87, 117660t, (1977)

La pirrolidina I se metoxilo, se le trató con -
CrO₃-py y con BuCH₂COCH₂P(O)(OMe)₂ y por ultimo se-
redujo para dar II. Se prepararon otras veinte -
10-azaprostaglandinas.



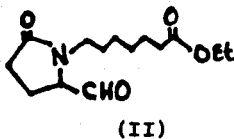
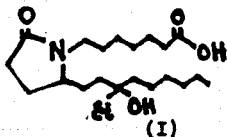
6.- Nanthavong S, Pigerol Ch, Eymard P; Simiand J.

Prostaglandin derivatives

Ger. Offen. 2,714,129, (1977)

C.A.: 88, 22228, (1978)

Varios análogos de 8-azaprostaglandinas (I),--
se prepararon convencionalmente con intermediarios
como II.



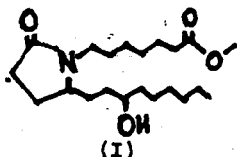
7.- Beck G, Kunstmann R, Lerch U, Schoelkens B.

Pyrrolidinone

Ger. Offen. 2,619,638, (1977)

C.A.: 88, 62054w, (1978)

El producto de la reacción de 5-(3-oxo-octil)-pirrolidinona con $\text{Br}(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{Me}$, se hace reaccionar con $\text{HC}\equiv\text{CLi}$ y se obtiene I, que es un derivado 8-aza-11-deoxiprostaglandina.



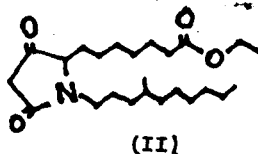
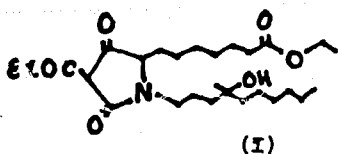
8.- Moore R, Cassidy F, Wootton G.

Cyclic amides

Ger. Offen. 2,722,118, (1977)

C.A.: 88, 104769r, (1978)

Partiendo de $(\text{PhCH}_2)_2\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COMe}$ se obtienen 12-azaprostaglandinas y sus derivados (I, II).



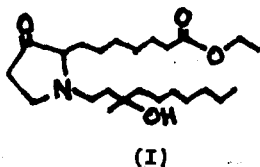
9.- Wootton, G.

Cyclic amides

Ger. Offen, 2,722,306, (1977)

C.A.: 88, 104770j, (1978)

La SN del $\text{MeCO}(\text{CH}_2)_5\text{Me}$ en $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ nos da $\text{C}_6\text{-H}_{13}\text{CMe}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ que se condensa, cicliza y des-carboxila para dar I.



10.- Reuschling, D, Linies A, Kuchlein K, Schrelkens

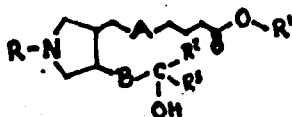
B.

Pyrrolidinones

Ger. Offen. 2,621,406, (1977)

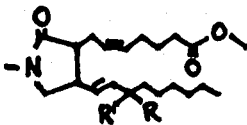
C.A.: 88, 104771, (1978)

Partiendo de la cetona correspondiente y haciendo la reacción de Grignard se obtuvo I. Si se trata II con MeMgI se obtiene III.



(I)

R=H, alquil, cicloalquil, fenil; R'¹=H, alquil, cicloalquil, aril; R²=C₁₋₁₀hidrocarbíl; R³= alquil, alquenoil; A=C^EC, cis-CH=CH ó CH₂CH₂; B=trans-CH=CH ó -CH₂CH₂.



(II) R, R' = O

(III) R = Me, R' = OH

11.- Himizu J, Saijo Sh, Wada M, Noguchi K,

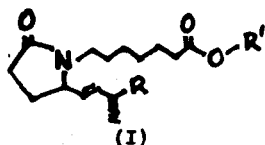
Harigaya Y, Takaichi M.

8-azaprostaglandins

Japan Kokai 77,100,467, (1977)

C.A. 88, 6717c, (1978)

Se prepararon trece 8-azaprostaglandinas a partir de Me-2-formil-5-oxo-1-heptanoato de pirrolidina, que se condensa con $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COR}$, se reduce e hidroliza para dar I.



R=Hexil, Bu, $\text{CMe}_2(\text{CH}_2)_5\text{Me}$; R'=Me, H; Z=O ó α -H,

β -OH; α -OH, β -H

12.- Himizu J, Saijo Sh, Wada M, Noguchi K,

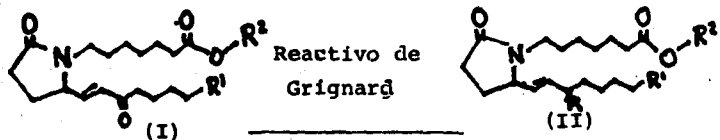
Haritani Sh, Takaichi M.

8-azaprostanos

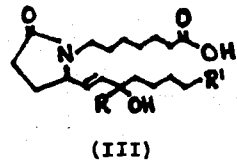
Japan Kokai 77,102,274, (1977)

C.A. 88, 22610t, (1978)

Tratando 9,15-dioxo-trans-13,14-didehidro-8---azaprosteneatos (I, R^2 =Residuo de ester) con un reactivo de Grignard, seguido por hidrolisis, se obtienen 15-hidroxi-9-oxo-trans-13,14-didehidro-8-azaprostanos (III) con actividad biológica.



Hidrolisis



R=Alquil, R^1 =H ó Alquil

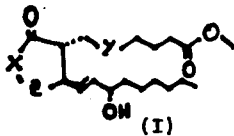
OXA

13.- Aries R.

Prostaglandins

Fr. Demande 2,290,426, (1976)

Tratando el 9-Metil,15-dioxo-5,10,13,prosta---
trienoato con $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt})_2\text{H}_2$ se reduce, para -
dar I, que es un derivado de PGH_2 .



$\text{Y}=\text{cis-CH}=\text{CH}$. $\text{XZ}=\text{CH}=\text{CH}$; $\text{Y}=\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{X}=\text{CH}_2$, $\text{Z}=\text{O}$

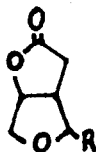
14.- Lourens G, Kœkemoer J.

11-oxaPg analogs and their derivatives

Ger. Offen, 2,618,861, (1976)

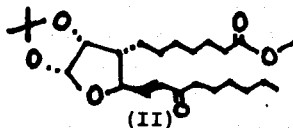
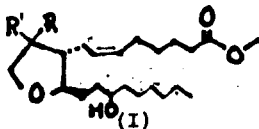
C.A.: 86, 89589v, (1977)

Partiendo de :



R=OH,H

Se prepararon I y II.



R = OH, R' = H, RR' = O

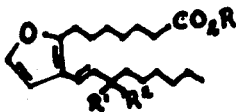
15.- Ambrus G.

9-oxa-7(L₂),10,13 prostatrienoic acids.

Hung. Teljes, 11,745, (1976)

C.A.: 86, 16352c, (1977)

Se preparó:



R = H, Me R' = OH, OAc R² = H

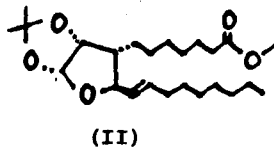
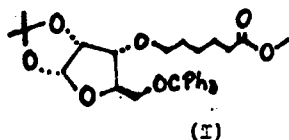
16.- Lourens G, Koekemoer J.

Prostaglandins derivatives

S. African 7,604,010, (1977)

C.A.: 88, 136193g, (1978)

La 1,2-O-isopropilidina-5-)-tritol- -D-ribo--
furanosa se trató con NaH y $\text{BrO}(\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{CMe}_3$ para -
dar I, que fué transesterificado, oxidado al alde--
hido, tratado con $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{COCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$ y reducido -
con $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ para dar II.



TIA

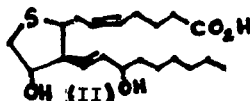
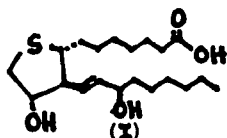
17.- Vlattas I.

9-thiaprostaglandins

U.S. 4,041,047, (1977)

C.A.: 88, 6403x, (1978)

Con modificaciones convencionales de las síntesis de prostaglandinas, se prepararon más de 200 - compuestos e intermediarios (vgr.: I y II)



18.- Smith R.

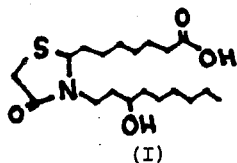
Analogs of PG with a 4-oxothiazolidine nucleus

U.S. 4,022,794, (1976)

C.A.: 87, 134037x, (1977)

La reacción de $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{CHO}$, MeCN , BuLi y $(\text{Me}_2\text{CH})_2\text{NH}$ dió como producto $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CN}$ que se protegió con dihidropirano, se redujo a la amina, - que se trató con suberaldehidato de metilo para dar la imina, que se ciclizó con $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ e hidrolizó-

para dar I.



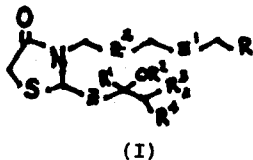
19.- Smith R, Lee T, Cragoe, E

Thiazolidine compounds

U.S. 4,059,587, (1977)

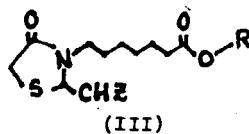
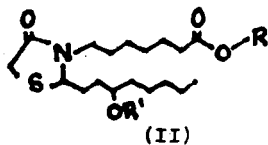
C.A.: 88, 105304a, (1978)

Partiendo de 4-acetoxinonanal se prepararon 22 compuestos (vgr.: I, II y III). Con actividad biológica, útil para el tratamiento de infecciones-autoinmunes, para prevenir el rechazo de un órgano-trasplantado; también inhiben la agregación de plaquetas y causan vasodilatación renal en perros.



$R=CO_2H$, sal de amina, CO_2R^5 ($R^5=C_{1-10}$ alquil), $CONH_2$

6 carbonoilo substituído, CONHNH₂; R¹=H, Me; C₁₋₅alcanoil; R³=H, Me; R⁴= C₃₋₆ alquilo lineal ó ramificado, (CH₂)₃CF₃; R¹R⁴=(CH₂)₃₋₇; z=CH₂CH₂, -CH=CH; Z¹=CH₂, O; Z²=CH₂CH₂, CH=CH, C≡C; n=0,1,2.



R=Me, R¹=Ac; R=R¹=H

R=H, Z=trans-CHCH(OH)CH₂-
-CH₂Ph.

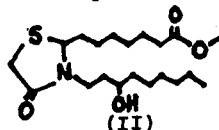
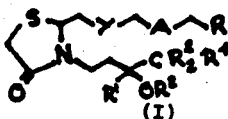
20.- Smith R, Lee T, Cragoe E.

9-Thia-12-azaprostanoic acids

Ger. Offen. 2,723,237, (1977)

C.A. 88, 1361955, (1978)

A partir de I (A=CH₂, O; Y=CH₂CH₂, CH=CH, C≡C n=0-2; R¹ y R²=H, Me; R³=H, C₁₋₅alquil; R⁴=alquil,-heterocicliil, Ph) se obtiene el compuesto II.



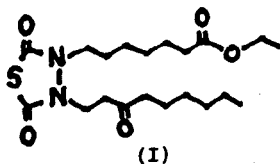
21.- Scribner, R.

3,4 Disubstituted-1,3,4-Thiadiazoline-2,5--
diones

U.S. 4,032,533, (1976)

C.A.: 87, 151763y, (1977)

Se prepararon varios análogos de 3,4-tiazoli-
dina (vgr.: I).



III CONCLUSIONES

1) Las heteroprostaglandinas han mostrado en muchos casos, una mayor actividad biológica y especificidad tisular con respecto a las prostaglandinas naturales así mismo se han podido mantener niveles considerables de estas especies sin ocasionar efectos secundarios indeseables. Esto puede conducir a la erradicación de tales efectos en el tratamiento terapéutico de disfunciones susceptibles de ser controladas por concentraciones elevadas de PG naturales.

2) Se ha observado una mayor actividad en las azaprostaglandinas que en cualquier otra heteroprostaglandina, sin embargo la actividad de tía y oxaprostaglandinas se ha manifestado en muchos casos, especialmente las homo-tía y homo-oxa prostaglandinas.

3) La búsqueda de nuevos sistemas en los esqueletos carbocíclicos de las Prostaglandinas, ha con--
ducido inevitablemente al desarrollo de la Síntesis Orgánica, de tal forma que se han encontrado una -
gran variedad de rutas sintéticas para los hetero-
anillos de cinco miembros; así mismo las cadenas -
laterales de Prostaglandinas se han desarrollado en un uso de reacciones clásicas.

4) El material recopilado en este trabajo es una-
fuente de información que puede ser importante para
aquellos interesados en iniciar ó continuar un -
trabajo sobre la síntesis orgánica de heteropros-
taglandinas.

IV BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kurzrok R, Lieb C; Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.
28, 268-272, (1930).
- 2.- von Euler U; J. Physiol. 88, 213-234, (1936).
- 3.- Bergstrom S; Science 167, 382, (1967).
- 4.- Crossley N, Chem. & Ind. 8, 334-338, (1976).
- 5.- von Euler U, Eliasson R.
Prostaglandins
Medicinal Chemistry Vol. 8
Edited by George de Stevens
Academic Press
New York, (1967).
- 6.- The Prostaglandins
Vol. 3, Chap. VII & VIII
Edited by Ramwell, P.

Plenum Press
New York, (1975)

7.- The Prostaglandins

Pharmacological and Therapeutic Advances.

Chap. I

Edited by Cuthber M.

William Heinemann, Med. Books

London, (1973).

8.- Sors H; Gaz. Med. Fr. 83, (20), 1987-90, (1976).

9.- Silver M, Smith J; Life Sci. 16, 1635, (1975).

10.- Mashiter K, Field J.

The Prostaglandins. Vol. 2

Edited by Ramwell P.

Plenum Press

New York, (1973).

11.- Ramwell P, Shaw J; Rec. Prog. Horm. Res. 26, 139,
(1970).

12.- Weeks J; Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. 269,

- 347, (1971).
- 13.- Samuelsson B; Fed. Proc. 31, 1442, (1972).
- 14.- Bergstrom, S, Carlson L, Weeks J; J. Pharm.
Rev. 20, (1), (1968).
- 15.- The Prostaglandins
Vol. 3, Chap VI
Edited by Ramwell P.
Plenum Press
Ney York, (1973)
- 16.- Anderson G, Cordero L, Hobbins J, Speroff L;
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 499, (1971).
- 17.- Karim S; Prostaglandins 6, 349, (1974).
- 18.- Vane J; Nature New Biol. 231, 232, (1971).
- 19.- Crossley N; Chem. & Ind. 8, 334-8, (1976).
- 20.- Weinheimer A, Spraggins R; Tet. Letters (59),

(1969).

- 21.- Bergstrom S, Danielson H, Samuelsson B; *Biochim. et Biophys. Acta* 90, 207, (1964).
- 22.- Ramwell P, Shaw J, Clarke G, Grostic M, Kaiser D, Pike J; *Progress in Chem. of Fats and other Lipids* 9, 233, (1968).
- 23.- Shaw J, Ramwell P; *Methods of Biochem. Anal.* 17, 325, (1969).
- 24.- Samuelsson, B.
The Prostaglandins. Vol. 4
Angewandte Chemie Int. Ed.
London, (1965).
- 25.- Nugteren D, Van Dorp D, Bergstrom S, Hamberg M, Samuelsson B; *Nature*, 212, 38, (1966).
- 26.- Jones R; *British J. of Pharmacol*; 45, 144, (1972)
- 27.- Daniels E, Krueger W, Kupiecki F, Pike J, Schneider W; *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5894, (1968).

- 28.- Pike J, Lincoln F, Schneider W; J. of Org. Chem. 34, 3552, (1969).
- 29.- Lapidus M, Grant N, Alburn H; J. of Lipid Res. 9, 371, (1968).
- 30.- Caton M.
The Prostaglandins
Progress in Med. Chem. Vol. 8
Butterworth Ed.
London, (1971).
- 31.- Miyano M; J. of Org. Chem. 35, 2314, (1970).
- 32.- Corey E, Weinshenker N, Schaaf T, Huber W; J. Am. Chem. Soc. 91, 5675, (1969).
- 33.- Karim S, Devlin J, Hillier K; European J. of Pharm. 4, 416, (1968).
- 34.- Brummer H; J. of Pharma. and Pharmacol. 23, 804, (1971).
- 35.- Bolliger G, Muchowski J; Tet. Letters (34), 2931-

-2934, (1975).

- 36.- Bruin J, de Koning H, Huissman H; Tet. Letters (51), 4599-4602, (1975).
- 37.- Scribner R; Tet. Letters (43), 3853-3856, (1976).
- 38.- Hamberg M, Svensson J, Wakabayashi T, Samuelsson B; Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 71, 345, (1974).
- 39.- Corey E, Nicolau K, Machida Y, Malmsten, C, Samuelsson B; Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 72, 3355, (1975).
- 40.- Corey E, Narasaka K, Masakatsu S; J. Am. Chem. Soc. 98, (20), 6417-8, (1976).
- 41.- Kuhlein K, Linkies A, Reuschling D; Tet. Letters (49), 4463-66, (1976).
- 42.- Kuhlein K, Linkies A, Reuschling D; Tet. Letters (49), 4466-69, (1976).
- 43.- Zoretic P, Chiang J; J. Org. Chem. 42, (12),

2104-2105, (1977).

44.- Zoretic P, Barcelos F; Tet. Letters (6), 529-32,
(1977).

45.- Armande J, Pandit U; Tet. Letters (11), 897-98,
(1977).

46.- Zoretic P, Sinha N, Branchaud B; Synth. Comm. 7,
(4), 299-303, (1977).

47.- Zoretic P, Sinha N; Org. Prep. & Proc. Int. 10,
(1), 33-38, (1978).

48.- Gerard R, de Koning H, Huissman H; Heterocycles,
4, 719-21, (1976).

49.- Gerard R, de Koning H, Huissman H; Heterocycles,
5, 325-27, (1976).

50.- Zoretic P, Branchaud B, Sinha N; Org. Prep. &
Int. 9, (4), 159-64, (1977).

51.- Ver Patentes.

- 52.- Hauser F, Huffman R; Tet. Letters, (11), 905-8,
(1974).
- 53.- Harrison I, Fletcher V; Tet. Letters, (32), 2729,
(1974).
- 54.- Hanessian S, Dextraze P, Fougerousse A, Guindon
Y; Tet. Letters, (46), 3983-86, (1974).
- 55.- Lourens G, Koekemoer J; Tet. Letters (43), 3715-
3718, (1975).
- 56.- Vlattas I, Ong Lee A; Tet. Letters (51), 4451-
4454, (1974).
- 57.- Vlattas I, Ong Lee A; Tet. Letters (51), 4455-
4458, (1974).
- 58.- Bender D, Beroeff C, Groves G, Sofranko L, Well-
man M, Jih-Hua L, Begosh P, Horodniak J; J. of
Med. Chem. 18, 11, (1975).
- 59.- Vlattas I, DellaVecchia L; Tet. Letters (51),

4459-62, (1974).

60.- Corey et al; J. Am. Chem. Soc. 90, 3248, (1968).

61.- Vlattas I, DellaVecchia L; Tet. Letters (48),
4267-70, (1974).

62.- Harrison I, Taylor J, Fried J; Tet. Letters (13),
1165-68, (1975).

63.- Vlattas I, DellaVecchia L, Ong Lee A; J. Am. Chem.
Soc. 98, 7, (1976).

64.- Ambrus G, Barta I; Prostaglandins, 10, (4), 661-
666, (1975).