



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE ALGUNAS PROSTAGLANDINAS

F₃ ALENICAS

228

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A:

MARIA OLALLA MARTINEZ GONZALEZ

MEXICO, D.F.

1975



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.

CLAS. Tesis
ADQ. 1975
FECHA
PROC. M7 4/6



QUIMICA

JURADO ASIGNADO

Presidente	Profa. MARIA CONSUELO HIDALGO MONDRAGON
Vocal	Prof. ANGEL GUZMAN SANCHEZ
Secretario	Profa. MARIA LUISA GARCIA PADILLA
1er. Suplente	Profa. OFELIA ESPEJO GONZALEZ
2o. Suplente	Prof. VICTOR M. CORONADO BRAVO

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIO "SYNTEX", S. A.

SUSTENTANTE:

MARIA OLALLA MARTINEZ GONZALEZ

ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B. MARIA LUISA GARCIA PADILLA

SUPERVISOR TECNICO:

DR. HUMBERTO CARPIO ALDANA

A MIS PADRES

Con cariño y agradecimiento.

A MIS HERMANOS

A MIS AMIGOS

**Mi agradecimiento al Dr. Humberto Carpio A.
por la ayuda y facilidad que me brindó en
la realización de este trabajo.**

**A la Maestra Q.F.B. Marfa Luisa García Padilla
por la ayuda que me proporcionó.**

A todas las personas de la División de Investigación
Química de los Laboratorios SYNTEX, S. A. que en una
u otra forma me ayudaron a llevar a cabo este traba-
jo.

I N D I C E

I.- INTRODUCCION.

II.- DISCUSION.

III.- PARTE EXPERIMENTAL.

IV.- CONCLUSIONES.

V.- BIBLIOGRAFIA.

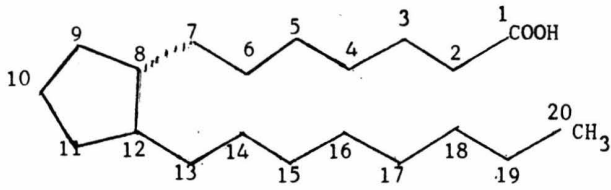
I - I N T R O D U C C I O N

Las prostaglandinas son una nueva clase de -
substancias naturales biológicamente activas que se han encontrado en -
el organismo humano y en algunas especies animales, afectan un gran nú-
mero de funciones fisiológicas, y están caracterizadas químicamente co-
mo ácidos grasos oxigenados.

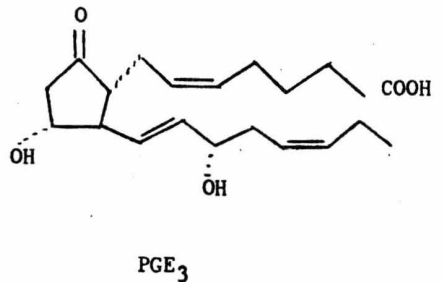
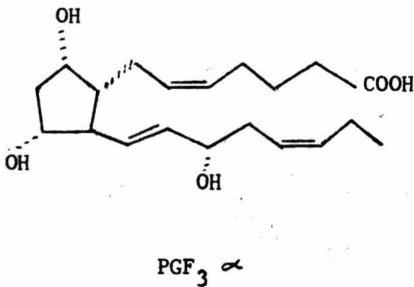
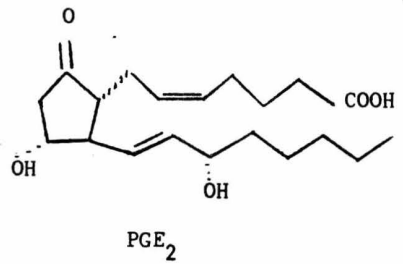
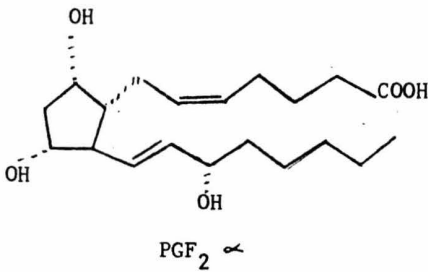
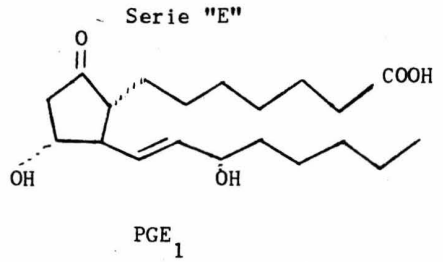
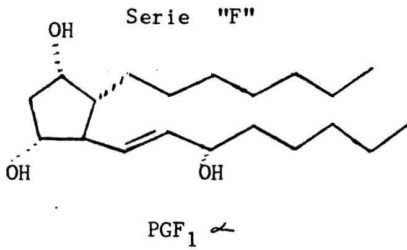
Su estudio comenzó en 1930 cuando Kurzrok y Lieb las detectaron en glándulas prostáticas de carnero y demostraron -
que el semen humano podía inducir fuertes contracciones o relajamiento
por aplicación a tiras de un útero humano. Su estructura no se pudo de-
ducir debido a la dificultad que presentaba su extracción y a las peque-
ñas cantidades que se lograban obtener, pero en 1934 Goldblatt y von --
Euler demostraron la presencia de un agente vasodepresor y de un factor
estimulante de los músculos lisos en extractos de plasma seminal humano
y en glándulas vesiculares de la oveja, von Euler mostró que la activi-
dad biológica se debía a un material soluble en lípidos con propiedades
ácidas y llamó a este material prostaglandina.

En 1962 Bergström y Sjövall⁽¹⁾ empleando cro-
matografía de gases y espectrometría de masas a microescala, lograron -
establecer la estructura de dos protaglandinas cristalinas que aislaron
de extractos de vesículas seminales de la oveja, (Prostaglandinas E_1 y
 F_1 ω), siendo hidroxiácidos insaturados de 20 átomos de carbono, donde
los átomos 8 y 12 se unen entre sí formando un anillo de 5 miembros, --
substituído por dos cadenas alifáticas, esta molécula se ha tomado como
base para la nomenclatura de las prostaglandinas, recibe el nombre de -
ácido prostanoico. (Fig. 1)

Figura 1



Acido Prostanico



Posteriormente Bergström⁽¹⁾ y sus colaboradores -- aislaron cuatro prostaglandinas más, las cuales clasificaron en dos series, la serie E y la serie F, estas seis prostaglandinas fueron agrupadas bajo la denominación de prostaglandinas primarias, cuyas estructuras se muestran en la Figura 1. La diferencia entre una y otra serie se encuentra en el carbono 9, la serie F presenta un grupo oxhidrilo y la serie E un grupo cetónico.

Se conocen otras dos series de prostaglandinas -- naturales, denominadas prostaglandinas secundarias por ser metabolitos de prostaglandinas primarias. Las prostaglandinas A son derivadas de prostaglandinas E por deshidratación del oxihidrilo del átomo de carbono once, a su vez la serie A al sufrir isomerización del doble enlace entre los átomos de carbono diez y once a la posición más estable que es entre los átomos de carbono ocho y doce dan lugar a la serie B. (Fig. 2)

Tomando en cuenta las abreviaturas de las prostaglandinas, el número escrito después de cada letra indica el grado de insaturación dentro de la molécula, así el número 1 indica la presencia de un doble enlace (trans) entre los átomos de carbonos trece y catorce; el número 2, un segundo doble enlace (cis) en la posición de los átomos de carbono cinco y seis y el número 3, un tercer doble enlace (cis) entre los átomos de carbono diecisiete y dieciocho. La notación α ó β en las series E y F, es siempre añadido para denotar la configuración del carbono 15 -- del grupo oxhidrilo. Las prostaglandinas en las que la cadena lateral es más corta que la normal y está constituida por una ó más unidades metileno, son descritas por los términos, nor, dinor, trinor, etc. Cuando la cadena es más larga que la normal son referidas con el término homo. Como

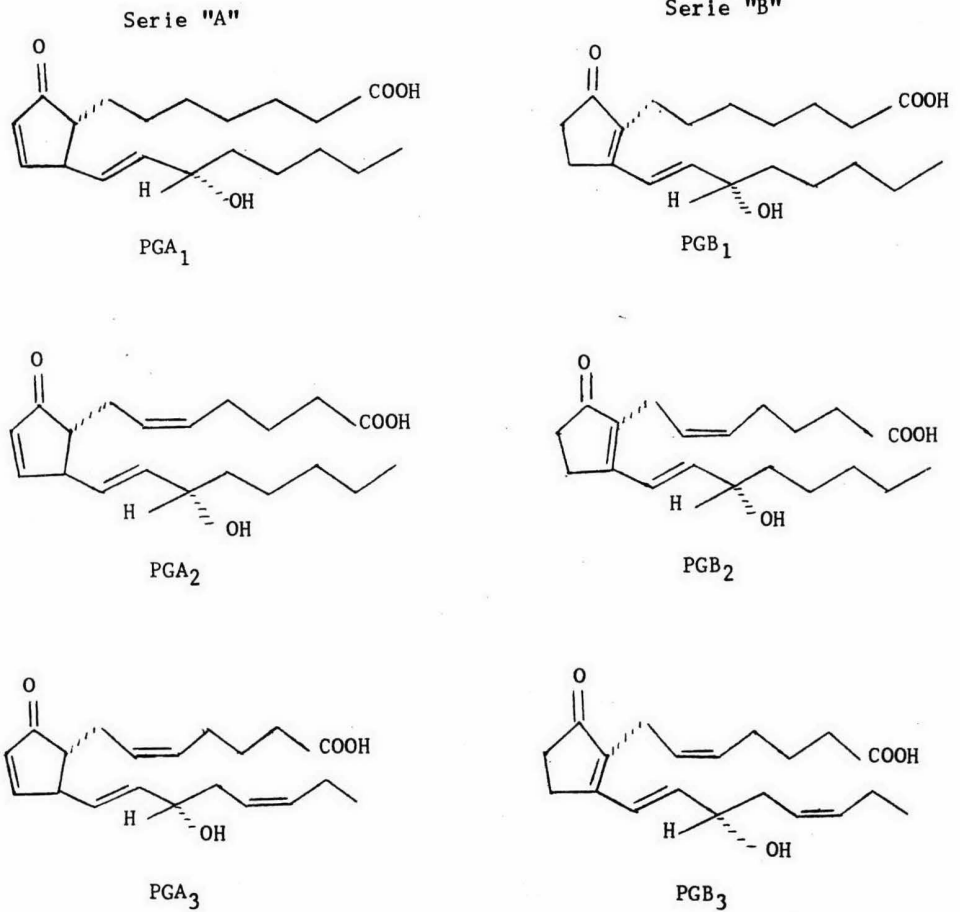


Fig. 2.- Transformación de la PGA a la PGB

(Isomerización del doble enlace)

las prostaglandinas son ácidos carboxílicos son solubles en álcalis, en agua y en sales de metales alcalinos.

Actividades fisiológicas.- Se han identificado prostaglandinas a baja concentración en el cerebro, páncreas, pulmones, iris del ojo, thymus, bronquios, plasma seminal humano, útero, etc. Después de estimulación apropiada se han encontrado prostaglandinas en el intestino, glándulas suprarrenales, estómago, en los tejidos de los riñones y en tejidos nerviosos. Las prostaglandinas también se han encontrado en animales simples como corales marinos, de la familia Plexaura Homomalla.

Desde el punto de vista de las actividades fisiológicas de estos ácidos grasos, las prostaglandinas actúan sobre el sistema cardiovascular-renal (Presión de la sangre, excreción de agua y electrólitos); también sobre el sistema pulmonar (bronco dilatación); tienen una actividad sobre el sistema respiratorio superior (sistema nasal) y sobre el sistema gastro intestinal (actividad anti-secretoria gástrica); así como sobre el sistema nervioso central; y por último son esenciales para los sistemas reproductivos del hombre y de la mujer.⁽²⁾

Aspectos biológicos.- Las prostaglandinas actúan biológicamente como moduladoras del metabolismo intracelular, se consideran como sustancias de control que regulan la función de la célula actuando sobre la membrana celular bajo la influencia de una enzima. Su tiempo de vida es sumamente corto, se metabolizan rápidamente - después de introducirlas en la circulación, produciendo fragmentos oxidados e hidroxilados más pequeños, las prostaglandinas actúan a dosis sumamente pequeñas, el organismo reacciona a dosis del orden de una mi-

ltonésima de gramo. La diferencia entre las hormonas y las prostaglandinas radica en que las hormonas son elaboradas por glándulas específicas y son enviadas al resto del organismo, donde son necesarias, en cambio -- las prostaglandinas parecen ser sintetizadas en el mismo lugar, por los mismos tejidos y no circulan a través de todo el cuerpo.

Se ha demostrado que la mayoría de las --- prostaglandinas tienen una fuerte actividad biológica, lo cual es sorprendente dada la sencillez de la molécula y la versatilidad de sus efectos fisiológicos, todas tienen un pronunciado efecto sobre la actividad de la musculatura lisa y en general las prostaglandinas de la serie E actúan como relajantes, mientras que los compuestos de la serie F actúan como estimulantes. De las seis prostaglandinas primarias, únicamente la prostaglandina $F_3\alpha$ no ha sido identificada en el semen humano, las otras cinco han sido encontradas en cantidades apreciables. (3)

En el sistema reproductivo femenino la actividad se manifiesta en el útero y trompas de Falopio, todas las prostaglandinas de la serie E son activos relajantes del músculo uterino, en cambio la $PGF_1\alpha$ y la $PGF_2\alpha$ tienen acción estimulante; en las trompas de Falopio las dos series tienen la misma actividad que en el músculo uterino.

Recientemente se sugirió que las prostaglandinas reducen ó interfieren temporalmente con la síntesis ovárica de esteroides (Speroff 1970) y su presencia en el flujo menstrual permitió especular el que las prostaglandinas eran el factor luteolítico del útero responsable de terminar con la vida del cuerpo lúteo en el ciclo normal.

Tanto la prostaglandina E_2 como la prostaglandina F_2 tienen una actividad directa sobre la hipófisis promoviendo la liberación de ocitocina (Gillespie 1972).

En un experimento realizado en el Instituto de Medicina Clínica, Syntex Research, Palo Alto,⁽²⁾ en mujeres no embarazadas, una de las pacientes de 28 años de edad, durante los últimos 5 años estaba siendo tratada de esterilidad secundaria sin resultado, recibió prostaglandina E_2 en los días 19, 20 y 21 del ciclo, la menstruación no ocurrió el día en que se esperaba, unos días después se confirmó que la paciente estaba embarazada, es posible que la infusión de prostaglandina E_2 haya corregido el tránsito tubario del huevo fecundado y esto favoreció el desarrollo normal del embarazo.

La prostaglandina E_2 y la Prostaglandina F_2 administradas por vía intravenosa y vaginal, producen aumento de la contractilidad, tanto en el útero grávido como fuera de la gestación. La vía vaginal reduce la frecuencia de los efectos colaterales encontrados por la vía intravenosa, aunque la dosis requerida es varias veces mayor. En el sistema reproductivo masculino las prostaglandinas ayudan a la migración de los espermatozoides provocando la relajación del cuello uterino, útero y trompas de Falopio.⁽⁷⁾

Las prostaglandinas F son generalmente mucho menos potentes que los compuestos E, como relajantes del músculo liso respiratorio y en su acción sobre el músculo bronquial humano. Muestran una especie de variación considerable en sus efectos sobre la presión sanguínea. En el sistema gastrointestinal las prostaglandinas tienen

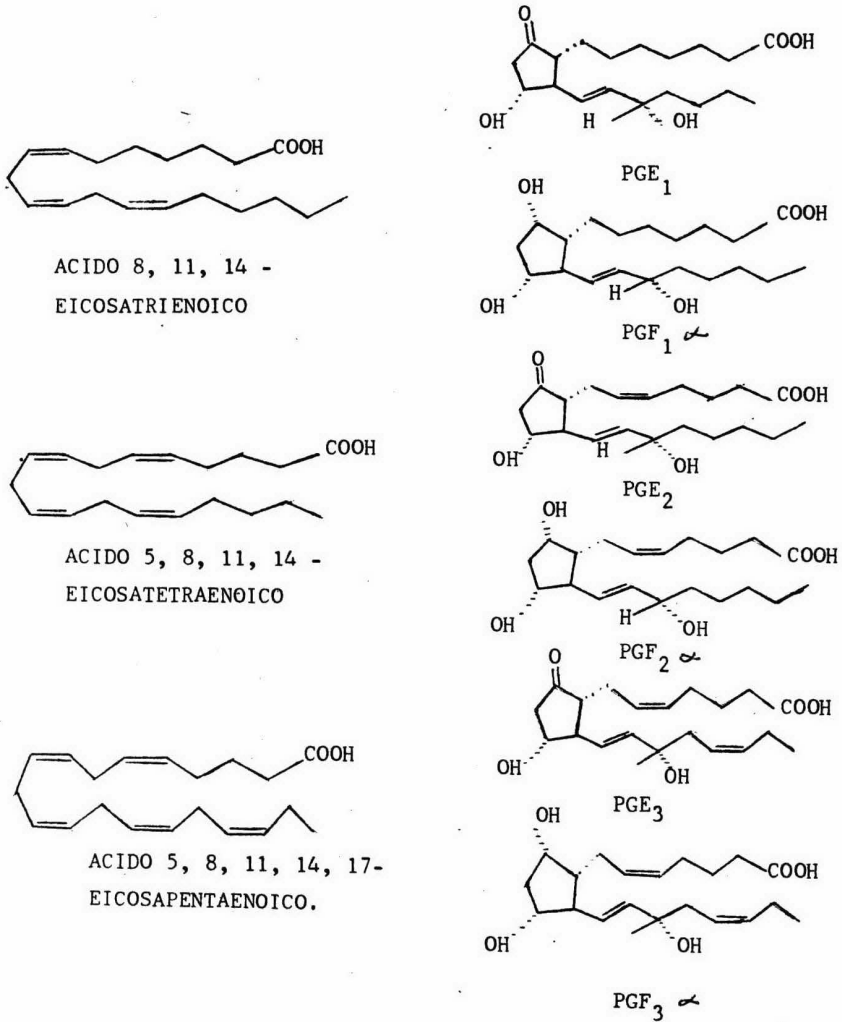
efectos estimulantes del músculo digestivo y son fuertes inhibidores de la secreción ácida gástrica. En el sistema cardiovascular las PGE_1 y PGE_2 actúan como potentes vasodilatadores por lo tanto reducen la presión sanguínea, la PGE_1 es diez veces más activa que PGE_2 , la $PGF_2\alpha$ actúa como vasoconstrictor pero sus efectos son más débiles.

Las prostaglandinas también actúan sobre el sistema pulmonar, la PGE_2 actúa como potente broncodilatador. Se ha demostrado que PGE_1 aplicada en aerosol incrementa el volumen de expiración y dilata las fosas nasales, por lo que se ha sometido a investigación en el tratamiento de pacientes asmáticos.⁽⁷⁾

Biosíntesis.- Después del establecimiento de la estructura química, se estudió la biosíntesis de las prostaglandinas y se propuso una relación formal entre ellas y algunos ácidos grasos no saturados. El sistema enzimático que cataliza la conversión de ácidos grasos insaturados ha sido nombrado sintetasa prostaglandina; esta enzima es encontrada en algunos tejidos pero especialmente en las glándulas vesiculares. Como se observa en la Figura 3, los ácidos eicosatrienoico, eicosatetraenoico (ácido araquidónico) y ácido eicosapentanoico, se pueden convertir en prostaglandinas por oxidación y ciclización enzimática.⁽³⁾

Debido al campo tan amplio de actividades fisiológicas que presentan estos compuestos y su ubiquidad en los órganos humanos, su investigación ha aumentado considerablemente y se han reportado numerosas síntesis totales de prostaglandinas, en las cuales se ha modificado la molécula original, por adición ó eliminación de --

Fig. 3.- Relación entre algunos ácidos grasos no saturados y las prostaglandinas.



grupos funcionales. Con el desarrollo de los métodos analíticos es posible hacer un estudio más amplio de las propiedades químicas y analíticas de estos compuestos.

La finalidad del presente trabajo es la síntesis química de 5 prostaglandinas alénicas, con dos carbonos anejos al átomo de carbono 20.

1.- Acido 9α , 11α , 15β - trihidroxi -
15 β metil - 20 etil prosta - 4, 5, 13 (trans) trienoico.

2.- Acido 9α , 11α , 15α - trihidroxi -
20 etil prosta - 4,5, 13 (trans) trienoico.

3.- Acido 9α , 11α , 15β - trihidroxi 20
etil prosta - 4, 5, 13 (trans) trienoico.

4.- Acido 9α , 11α , 15α - trihidroxi -
4 metil - 20 etil prosta - 4, 5, 13 (trans) trienoico.

5.- Acido 9α , 11α , 15α - trihidroxi -
4 metil - 20 etil prosta - 4, 5 - dienoico.

I I. - D I S C U S I O N

El intermediario básico para la síntesis de las prostaglandinas es la Iodolactona(VII), la cual se obtiene en una secuencia de 8 pasos a partir del compuesto ciclopentadienil talio,(I), según la síntesis reportada por Corey⁽⁴⁾, (las reacciones se ilustran en la Figura I). A partir de la Iodolactona se han obtenido también las prostaglandinas naturales, así como una serie de derivados, modificando la síntesis según el compuesto que se desee obtener.

Primeramente tratamos la Iodolactona(VII), (dl) - 2' α , 4' α - dihidroxi - 3' β - yodo - 5' β - benciloxi metilciclopent - 1' α - il - aceto - γ - lactona con cloruro del ácido p-fenil benzoico - para obtener el Ester (VIII) (dl) - 2' α - Hidroxi - 3' β - yodo - 4' α - (p- bifenilcarboxiloxi) - 5' β (benciloximetil) ciclopent - 1' α - il - aceto - γ - lactona y que se trató con hidruro de tributil estaño el -- cuantl lleva a cabo la deyodación del éster y posteriormente por una hidrogenólisis del éter bencílico, se obtuvo el alcohol (X) (dl) - 2' α - Hidroxi - 4' α - (p-bifenilcarboxiloxi) - 5' β (benciloximetil) - ci-- clopent - 1' α - il - aceto - γ - lactona. Fig. 2.

A partir de este compuesto se llevaron a cabo las reacciones que se discuten a continuación.

La oxidación del alcohol (X) utilizando el reactivo de Collins complejo trióxido de cromo - piridina⁽⁹⁾, da lugar a la formación del aldehído(XI) el cual se trata inmediatamente con el anión - de sodio del dimetil 2 - oxo - nonil fosfonato, llevándose a cabo la - reacción de Emmons que es un método reportado para la síntesis de al-- quenos a partir de compuestos carbonílicos, el mecanismo de la reacción

Fig. 4

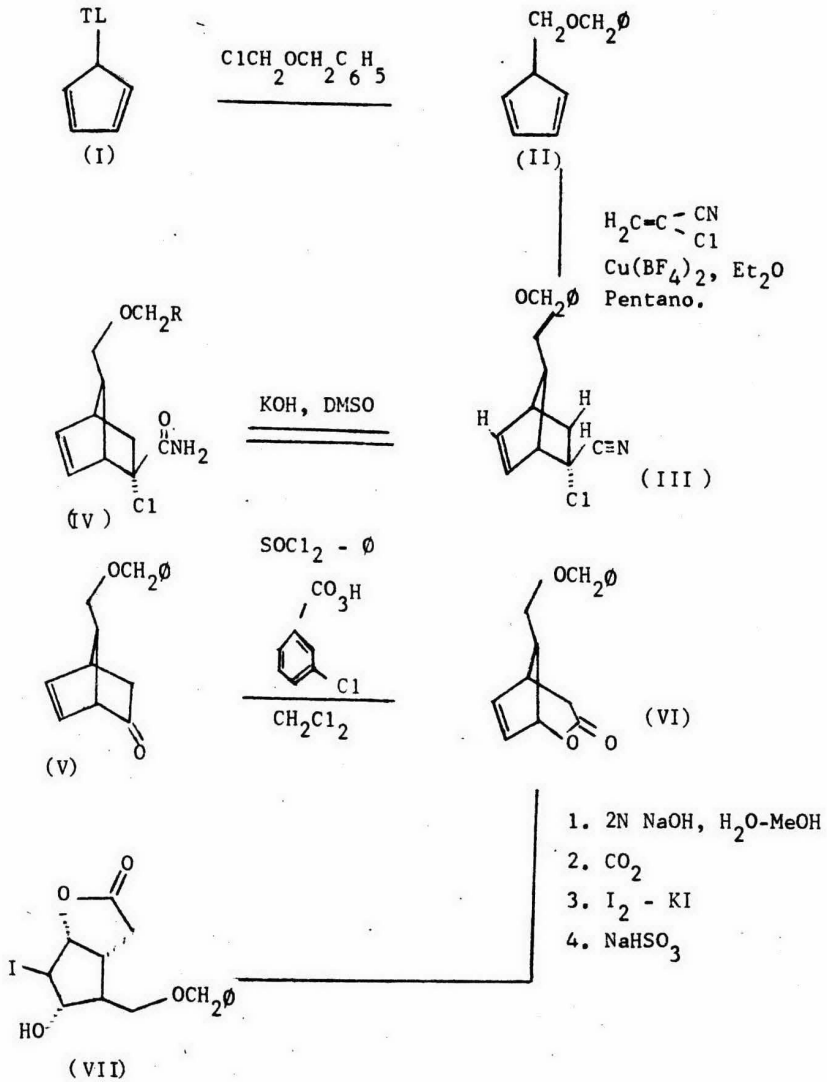


Fig. 5

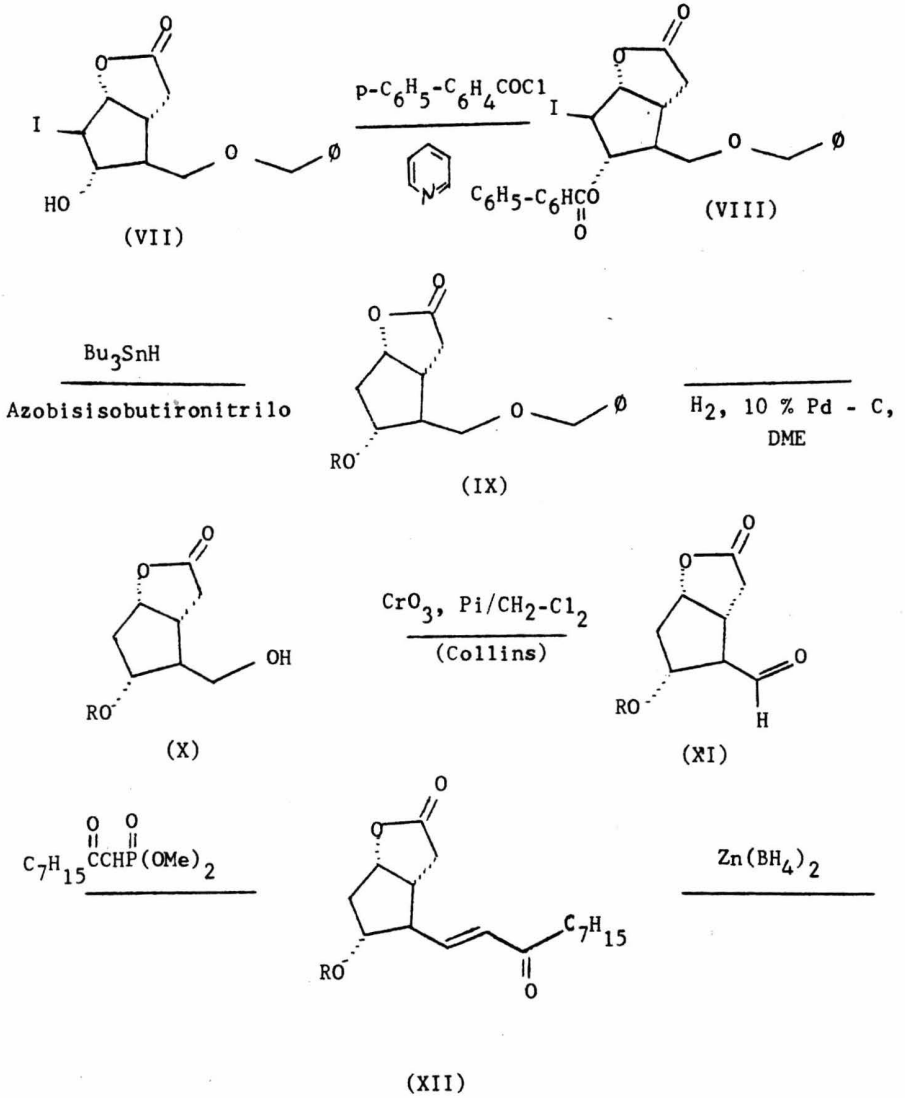
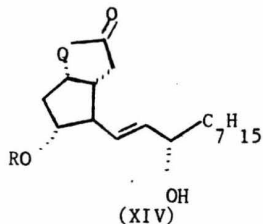
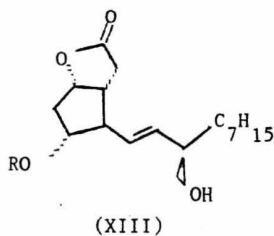
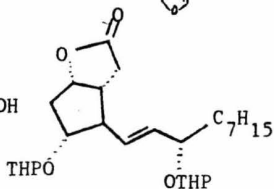
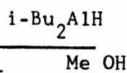
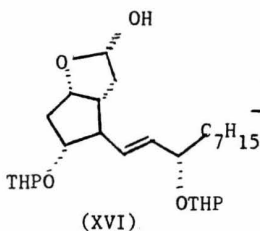


Fig. 6

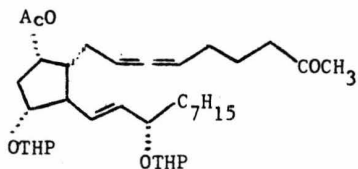
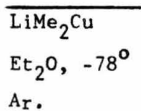
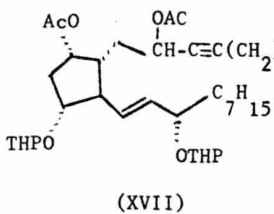


- a. R = C₆H₅C₆H₄CO
- b. K₂CO₃, MeOH, TA R = OH
- c. , TsOH



- a) 15 α
 - b) 15 β
 - c) 15 α en mezcla con saturación 13 - 14.
- a) Li⁺ C≡C(CH₂)₂COO⁻Li⁺
Et₂O, TA, CH₂N₂
- b) (C₆H₅O₂)₂O
Trietilamina

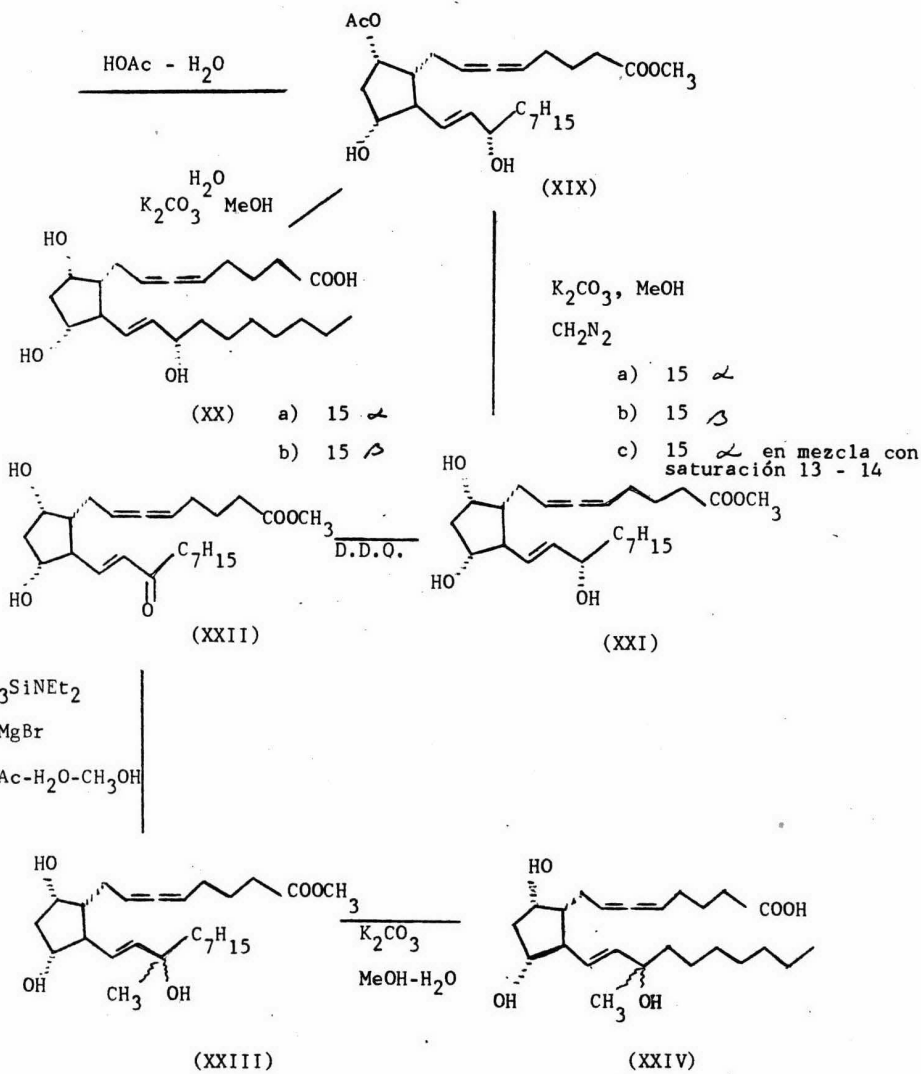
- a) 15 α
- b) 15 β
- c) 15 α en mezcla con saturación 13 - 14



- a) 15 α
- b) 15 β
- c) 15 α en mezcla con saturación 13 - 14

- a) 15 α
- b) 15 β
- c) 15 α con mezcla con saturación 13 - 14

Fig. 7



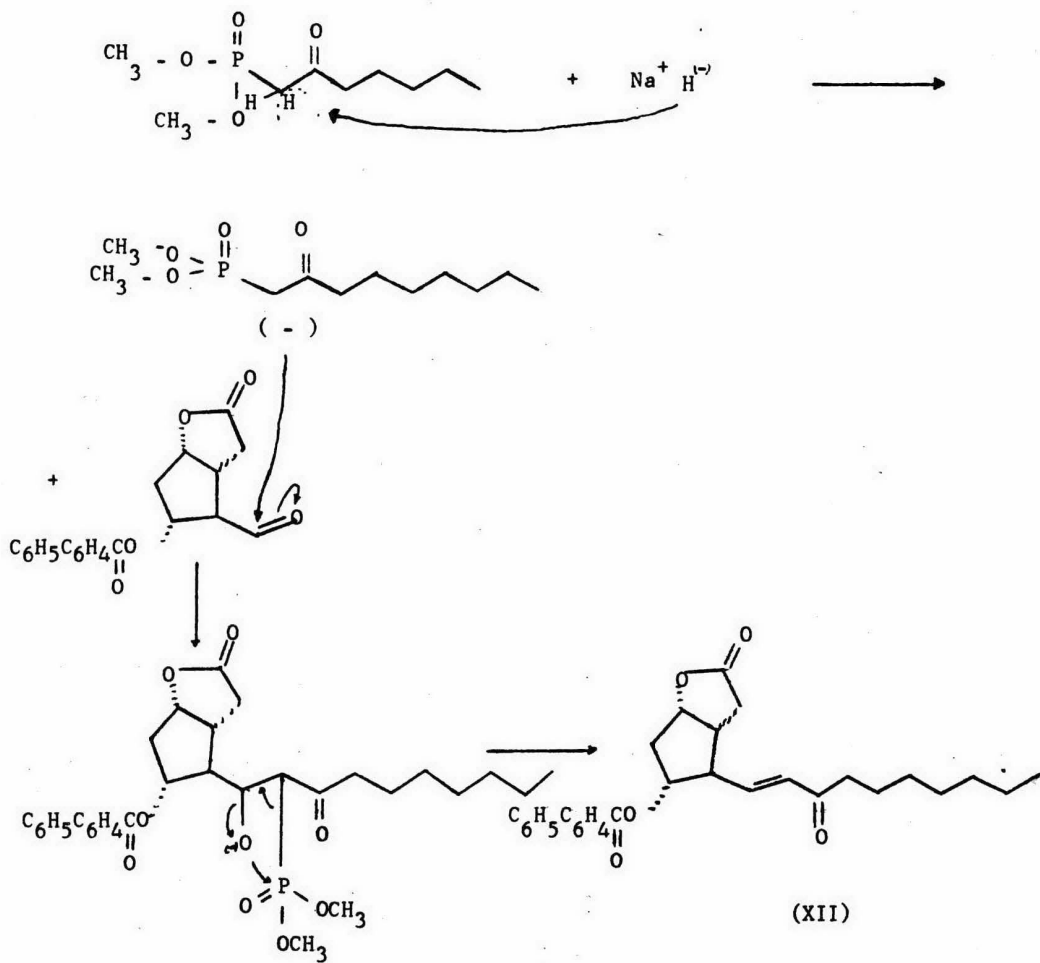


Fig. 8. Mecanismo para la formación de la cetona $\alpha\beta$ insaturada.

es por medio de un ataque nucleófilico sobre el carbonilo reemplazándose el átomo de oxígeno del carbonilo por un sustituyente hidrocarbonado obteniéndose la cetona α/β insaturada (el mecanismo de la reacción se muestra en la Figura 8). La cetona (XII) (dl) - 2 α - Hidroxi - 4 α - (p-bifenilcarboxiloxi) - 5 β - (3" - oxodeca - 1" (trans) - en - 1" - il) - ciclopent - 1 α - il - aceto - γ - lactona, muestra un máximo de absorción al espectro de ultravioleta en 274 mm E 25100, en el espectro de infrarrojo mostró absorción en 2900 cm^{-1} debido a los metileno, en 1775 cm^{-1} banda de absorción para la lactona, en 1720 cm^{-1} para el éster y la cetona conjugada. En el espectro de resonancia magnética nuclear se observó una señal múltiple de 7.3 ppm a 8.1 ppm debido a los hidrógenos aromáticos, un doblete de dobletes centrado en 6.78 ppm con constantes de acoplamiento de $J_1 = 7$ Hz y $J_2 = 16$ Hz, y un doblete en 6.2 ppm con $J_3 = 16$ Hz debido a los hidrógenos vinílicos y una señal simple en 1.3 ppm debido a los hidrógenos metilénicos. El espectro de masas presentó un m/e 474 (M+).

La cetona α/β insaturada se redujo con hidruro de boro y zinc, este reactivo reduce al grupo carbonilo y no ataca en condiciones específicas al doble enlace C=C, ó a grupos reducibles que se encuentren en la molécula lo que resultó de mucha utilidad para efectuar la reducción de la cetona, se usó un exceso de reactivo para completar la reacción, obteniéndose una mezcla de alcoholes isómeros 15 α y 15 β , - los cuales se separaron por cromatografía en placas preparativas. Con cada uno de los isómeros se efectuaron las reacciones que a continuación se discuten.

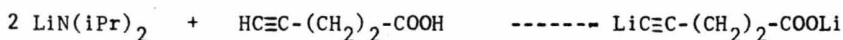
En el espectro de infrarrojo el producto mostró bandas de absorción en 3440 cm^{-1} debido al grupo oxhidrilo, en 2940 cm^{-1} banda para los metilenos en 1750 cm^{-1} para la lactona, en 1720 cm^{-1} para el éster p-fenil benzoico y en 970 cm^{-1} para la doble ligadura trans.

El espectro de resonancia magnética nuclear presentó señales en: 7.3 a 8.1 ppm una señal múltiple debido a los protones aromáticos, 6.2 a 6.78 ppm, dobletes centrados para los protones vinílicos de la posición 13 - 14, una señal cuádruple centrada en 5.0 a 5.45 ppm, para los hidrógenos 9 y 10, una señal simple en 3.9 ppm para el hidrógeno 15 α , una señal simple en 4.2 ppm para el hidrógeno 15 β , y -- una señal simple en 1.3 ppm debido a los hidrógenos metilénicos.

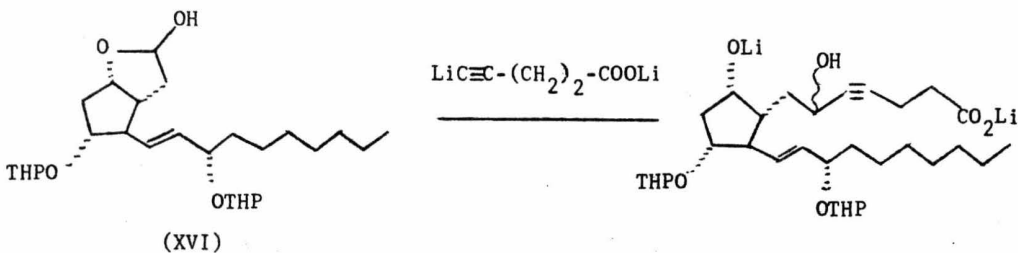
Después de hidrolizar el grupo protector p-fenil benzoico y obtener la diol lactona (dl) - 2' α , 4' α - Dihidroxi - -- 5' β - 3" α - hidroxil - 1" (trans) - ciclo pent - 1' - il - aceto - γ - lactona (XIII) b = 3" α (XIII) c = 3" β , se trató con -- dihidropirano utilizando como catalizador ácido p-toluensulfónico obteniéndose el éter tetrahidropiranílico, esta reacción fué para proteger -- los grupos oxhidrilos y poder llevar a cabo las reacciones siguientes de la síntesis.

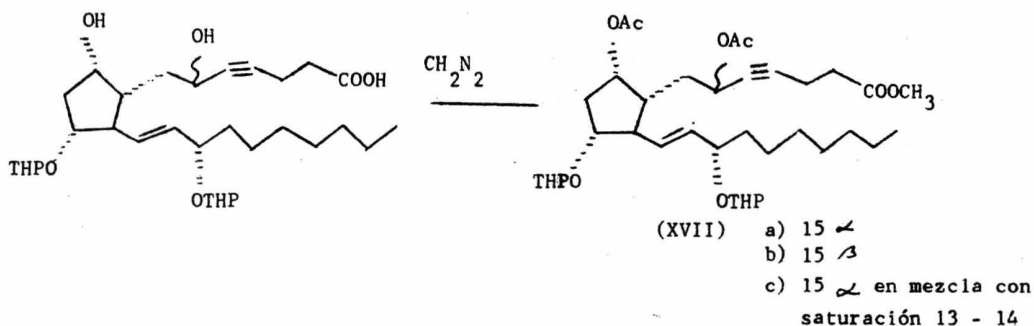
El compuesto (dl) - 2' α - Hidroxi - 4' α - tetrahidropiraniloxi - 5' β - 3" α δ β - tetrahidropiraniloxi - 1" (trans) - en - 1" - il - ciclo pent - 1' α - il - aceto - γ - lactona (XV a) = α , (XV b) = β , disuelto en tolueno y a una temperatura de - 60° C , se trató con hidruro de isobutil aluminio llevándose a cabo la reducción de la lactona. Este reactivo ataca a la molécula por el lado menos impedido esté

ricamente, o sea por la parte superior, debido al grupo isobutilo que forma parte del reactivo. Se obtuvo el hemiacetal (dl) - 2' α - Hidroxi - 4' α - Tetrahidropiraniloxi - 3 β - 3'' α ó β - Tetrahidropiraniloxi - 1'' (trans) - en 1'' - il) - ciclopent - 1' α - il - aceto - γ - -- lactol. (XVI) a = α , (XVIb " β , el cual reacciona con la disal de litio del ácido pentinoico, que se preparó haciendo reaccionar diisopropilamina con metil litio, obteniéndose la sal de litio de la diisopropilamina y por reacción de 2 moléculas de éste compuesto con ácido pentinoico se obtuvo la sal de litio del ácido pentinoico.



La cual se hizo reaccionar con el hemiacetal abriéndose por medio de un ataque nucleofílico del átomo de litio, en condiciones alcalinas se adicionó la cadena de ácido pentinoico.





Se trató posteriormente con diazometano para la esterificación del ácido, como medida de protección para los fines deseados. La estructura del compuesto se pudo identificar por el espectro de infrarrojo el cual presentó bandas de absorción en 3420 cm^{-1} para el grupo oxhidrilo secundario, 2930 cm^{-1} para los grupos metilénicos, 1740 cm^{-1} para el éster, en 1440 cm^{-1} aparece otra banda para el grupo oxhidrilo, y en 960 cm^{-1} banda de absorción para la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear presentó señales en: 6.2 a 6.7 ppm - dobletes centrados para los hidrógenos vinílicos 13 - 14, una señal simple en 3.6 ppm para los hidrógenos del éster metílico, 3.2 ppm una señal simple para los hidrógenos oxhidrílicos 2.5 ppm para los hidrógenos metilénicos, y 0.8 ppm aparece una señal triple para los hidrógenos del metilo terminal.

Posteriormente se acetilaron los grupos oxhidrilo -- con anhídrido acético en medio aldalino utilizando trietilamina y como -

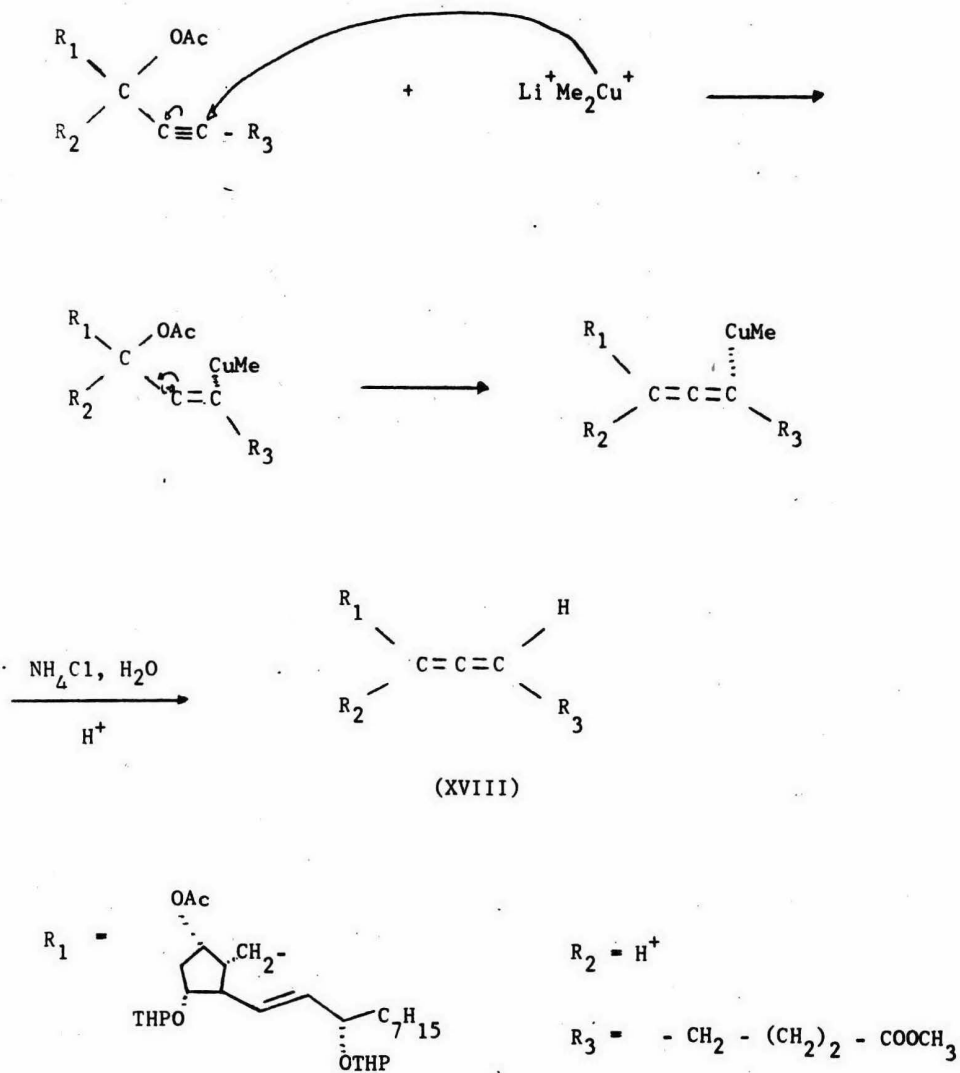


Fig. 9 Mecanismo propuesto para la formación del aleno,

catalizador 4-dimetil amino piridina⁽¹⁴⁾, el cual fué de mucha utilidad, ya que se ha demostrado que es un catalizador poderoso en las reacciones de acilación, superior a la piridina y otras aminas terciarias su capacidad catalítica se ha observado en alcoholes impedidos estéricamente, los cuales son mas o menos resistentes a la acilación bajo condiciones básicas. La trietilamina envuelve el ácido acético formado en la reacción.

El compuesto obtenido se trató con dimetil litio cobre, a una temperatura de - 78 °C. en atmósfera de argón para la formación del aleno en las posiciones 4 y 5. Metil éster del ácido (dl) - 9 α - acetoxi - 11 α , 15 α ó β , ditetrahidropiranioloxi - 20 - etil---prosta - 4, 5, 13 (trans) - trienoico - (XVIII) a = α (XVIII) b = β . - El mecanismo propuesto para esta reacción, implica una transferencia del cobre (que pasa de cuproso a cúprico) sobre el carbono de la triple ligadura para formar un anión intermediario e inmediatamente se desplace el grupo acetato para formar el aleno que posteriormente se trata con NH₄Cl, para eliminar el metil cobre. El mecanismo de la reacción se ilustra en la Figura 10.

La estructura del compuesto fué identificada por el espectro de infrarrojo, el cual presentó bandas de absorción en: 2930 cm⁻¹ debidas a los grupos metilénicos, en 1960 cm⁻¹ presentó una banda débil característica del aleno, en 1735 cm⁻¹ debida al acetato 975 cm⁻¹ debida a la doble ligadura. En el espectro de resonancia magnética nuclear, presentó señales en; 2,01 ppm una señal simple debido al metilo del acetato, 5,05 ppm una señal triple debida a los hidrógenos alénicos.

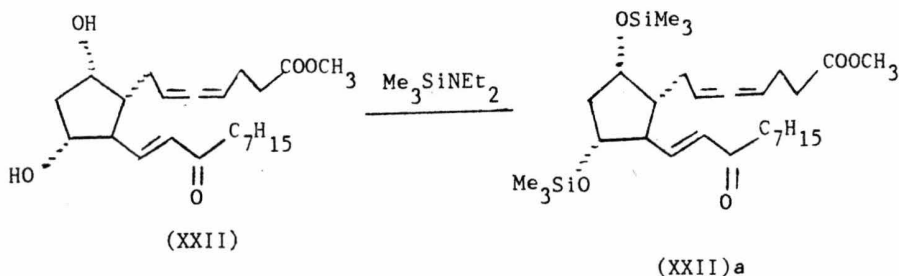
Después de la hidrólisis ácida del grupo protector 11, 15 bis - tetrahidropiránflico con una mezcla de ácido acético agua (7:3), se obtuvo el éster metílico del ácido 9 α - acetoxi 11 α , 15' α dihidroxi - 20 etil prosta - 4, 5, 13 (trans) trienoico.

El compuesto obtenido se hidrolizó en condiciones alcalinas con K_2CO_3 y una mezcla de metanol - agua obteniéndose las prostaglandinas Acido (dl) - 9 α , 11 α , 15 α - trihidroxi - 20 - etil prosta 4, 5, 13 (trans) - trienoico (XX) a, Acido (dl) - 9 α , 11 α , 15 β - trihidroxi - 20 etil prosta 4, 5, 13 (trans) - trienoico (XX)b.

La estructura del compuesto se comprobó por el espectro de infrarrojo que presentando bandas de absorción en --- 3440 cm^{-1} banda ancha debida a los grupos oxhidrilos secundarios, en --- 2930 cm^{-1} bandas afiladas debidas a los metilenos, en 1960 cm^{-1} banda -- débil debida al aleno, 975 cm^{-1} banda debida a la doble ligadura trans. El espectro de resonancia magnética nuclear presentó señales en: 6.2 - - 6.7 ppm señales dobles debidas a los hidrógenos vinflicos de las posicio^o nes 13 y 14, en 5.05 ppm aparece una señal triple debida a los hidróge-- nos alénicos, en 4.3 ppm la banda del hidrógeno 9 β , en 3.65 ppm una se-- ñal simple debida a los grupos oxhidrilicos, en 1.3 ppm aparece una se-- ñal simple debido a los hidrógenos metilénicos y en 0.89 ppm una señal - triple debido a los hidrógenos del metilo terminal. La prostaglandina - 15 β anterior se esterificó con CH_2N_2 para proteger el ácido (XX b) y - facilitar las siguientes reacciones.

El éster se oxidó en el átomo de carbono 15 con D. D.Q. (diclorodiciano--benzoquinona), obteniéndose la cetona α, β insaturada Metil éster del ácido (dl) - 9 ω , 11 ω - Dihidroxi - 15 - oxo - 20 - etil prosta - 4, 5, 13 - (trans) - trienoico. (XXII), la cual muestra un máximo de absorción en el espectro de ultravioleta en 233 m μ log 3.986 y en el espectro de infrarrojo muestra una banda en 1760 cm⁻¹ característica de la cetona conjugada.

La cetona α, β insaturada (XXII) se disolvió en una mezcla de acetona anhidra y Me₃SiEt₂ (trimetil silil dietil amina), a temperatura ambiente para proteger los oxhidrilos de las posiciones 9 y 11.



Inmediatamente el compuesto (XXII, b), se disolvió en tetrahidrofurano, a una temperatura de - 78 °C bajo atmósfera de argón se adicionó lentamente MeMgBr (bromuro de metil magnesio) reactivo de Grignard, efectuándose una reacción de adición.

La reacción de Grignard en un método reportado para la obtención de alcoholes a partir de cetona.

El mecanismo de la reacción envuelve primero

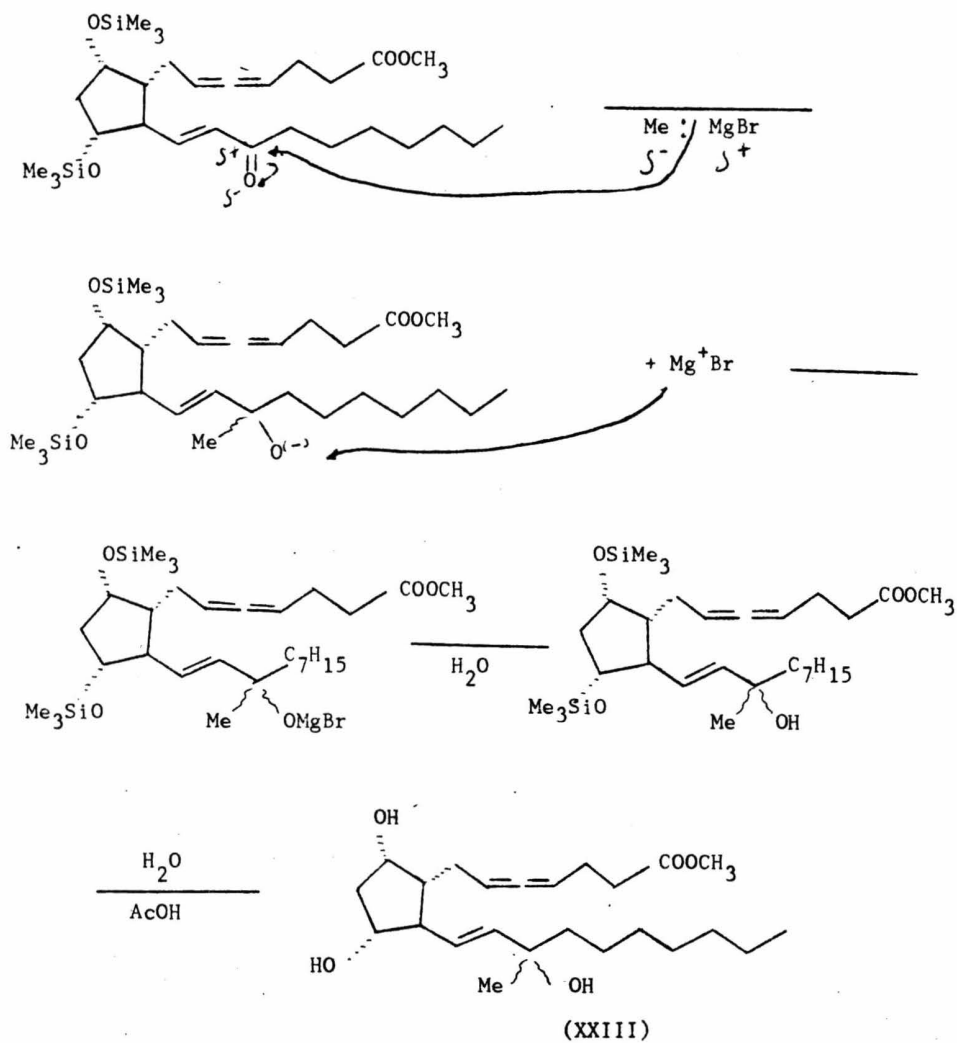


Fig. 10 Mecanismo propuesto para la reacción de Grignard.

un ataque nucleofílico sobre el átomo de carbono y segundo un ataque - electrofílico sobre el átomo de oxígeno. El producto es una sal de -- magnesio de un alcohol débilmente ácido, el cual es fácilmente convertido a el alcohol, por la adición de una solución en agua, de una sal de un ácido fuerte. El carbinol obtenido es una mezcla de alcoholes - isoméricos. El mecanismo de la reacción se ilustra en la Figura 10.

Posteriormente se hidrolizaron los grupos del trimetil silil con una mezcla de agua-metanol-ácido acético. El - producto obtenido se identificó por espectro de infrarrojo, presentando bandas de absorción en: 3400 cm^{-1} para los grupos oxhidríficos, en 2930 cm^{-1} para los metilenos, en 1960 cm^{-1} banda para el aleno, en --- 1740 cm^{-1} una banda afilada debida al éster metílico, en 1440 cm^{-1} una banda debida al ciclopentano y en 950 cm^{-1} banda para la doble ligadura trans.

Finalmente se efectuó la hidrólisis alcalina del éster metílico, en la cual el producto se disolvió en una mezcla de metanol - agua con K_2CO_3 , obteniéndose una mezcla isómerica en 15 metil que fué imposible separar, la prostaglandina (XXIV) Acido --- (dl) 9α , 11α , 15β - Trihidroxi - 15β - metil 20 etil prosta - 4, 5, 13 (trans) - trienoico.

La estructura del compuesto se identificó por espectro de infrarrojo donde presentó bandas de absorción en: 3440 cm^{-1} , banda ancha debida a los oxhidrilos secundarios, 2930 cm^{-1} bandas afiladas debidas a los metilenos, 2850 cm^{-1} banda debida al carboxilo

terminal, 1960 cm^{-1} banda débil característica del aleno, 1710 cm^{-1} banda del carboxilo terminal.

En el espectro de resonancia magnética nuclear se observaron señales en: 6.2 - 6.7 ppm, dobletes debidos a los hidrógenos vinílicos de las posiciones 13 y 14, en 5.05 ppm aparece una señal triple debido a los hidrógenos alénicos, en 5.0 ppm aparece una señal simple debida a los grupos oxhidrídicos y al carboxilo terminal, en 1.3 - ppm una señal simple debido a los hidrógenos metilénicos, y en 0.89 ppm - una señal triple debido a los hidrógenos del metilo terminal.

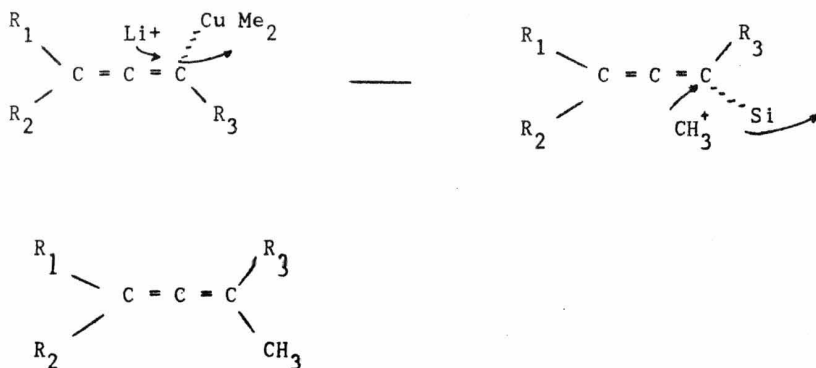
En una repetición de la reducción de la enona (XII) con hidruro de boro y zinc, se nos redujo parcialmente la doble ligadura de la posición 13, 14, además de la reducción del grupo carbonilo de la posición 15.

Esta mezcla no fué posible aislarla en su totalidad pero si se aislaron los alcoholes isoméricos, en la posición 15, - quedando cada uno de ellos mezclado en parte con material reducido en la doble ligadura de las posiciones 13, 14.

Con la mezcla del isómero α efectuamos la misma secuencia de reacciones hasta obtener el diacetato (XVII) C.

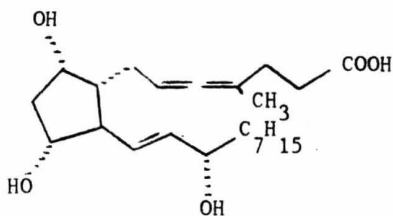
Este diacetato se trató con dimetil litio cobre y se obtuvo una metilación en el C-4, lo cual también es posible, ya que en lugar de atacar un H^+ al intermediario de dimetil cobre ataca el Li^+ el cual es desplazado posteriormente por un metilo (CH_3^+) Figura 11, hasta la fecha no hay condiciones específicas para detener el aleno con metilo o con hidrógeno.

Figura 11

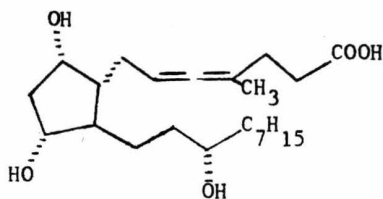


Posteriormente se siguió la secuencia consistente en hidrólisis ácida para romper los grupos protectores (THP) y finalmente una hidrólisis alcalina para obtener el material libre.

Las prostaglandinas obtenidas fueron las siguientes:



(XXV)



(XXVI)

En el espectro de resonancia magnética nuclear - en CDCl₃, presentó la mezcla las siguientes bandas de absorción:

- 0.78 - 1.00 ppm (una señal múltiple, 3 hidrógenos, 20 CH₃)
- 1.68 - ppm (una señal múltiple, 3 hidrógenos, 4-CH₃)
- 3.50 - 3.75 ppm (una señal múltiple, hidrógenos 15, 13, 14 dihidro)
- 3.80 - 4.35 ppm (una señal múltiple, hidrógenos 9, 11, 13)
- 4.98 - 5.30 ppm (una señal múltiple, hidrógeno 6)
- 5.47 - 5.63 ppm (una señal múltiple, hidrógenos 13 y 14).

La mezcla de prostaglandinas fué separada posteriormente por cromatografía líquida a alta presión después de haber -

formado el éster metílico en la función ácido y proteger los oxhidrilos con TMS (tetrametilsilano), fueron comprobadas sus estructuras por los espectros de masas presentando picos de absorción en:

624 (M⁺)
534 (M⁺ - TMSOH)
444 (M⁺ - 2 TMSOH)
354 (M⁺ - 3 TMSOH) (80 %)
525 (M⁺ - C₇H₁₅)
435 (M⁺ - C₇H₁₅ - TMSOH)
345 (M⁺ - C₇H₁₅ - 2 TMSOH)
255 (M⁺ - C₇H₁₅ - 3 TMSOH)
+ 13, 14 dihidro

obteniéndose 80% de este compuesto.

Para el compuesto saturado en las posiciones 13,
14 se obtuvo 20%.

626 (M⁺) (20%)

III - PARTE

EXPERIMENTAL

Las constantes físicas de los compuestos de la síntesis fueron determinados en el Departamento Analítico de Syntex, S. A.

Los espectros de absorción en el infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Modelo 21 en discos de bromuro de potasio, en solución clorofórmica, o bien mediante la técnica de película. Los espectros de absorción ultravioleta fueron determinados en un espectrofotómetro Beckman D.U. usando como disolvente metanol.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un espectrofotómetro analítico Varian T-60 A, empleando como disolvente cloroformo deuterado y como referencia interna tetrametil silano. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher - Jones.

Los cursos de las reacciones se siguieron por cromatografía en placa delgada usando como adsorbente Sílice GF - 254 de Merck, y utilizando solución al 2% de cloruro de cobalto en ácido sulfúrico al 10%, yodo y luz ultravioleta como reveladores.

Preparación del Iodoéster.

A una solución de 25 g de iodolactona(VII en 97 ml (15. eq) de piridina (destilada sobre KOH), se agregó 20.8 g (1.2 eq), - de cloruro de ácido p-fenil benzoico. Se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el alcohol. La reacción se siguió por c.c.f. --- (cromatografía en placa fina) (benceno-acetato de etilo 94:6). Después de 1.30 hr. se añadieron 5.7 ml de agua (20 eq. por el exceso de cloruro de ácido) la solución heterogénea se agitó hasta que se consumió el cloruro de ácido (1 hr.). El exceso de piridina se evaporó y el sólido resultante se disolvió en cloruro de metileno. La solución orgánica se lavó con HCl al 10 % 2 veces para remover trazas de piridina, después se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . Se formó una emulsión la cual se filtró sobre celita, la fase orgánica se lavó con solución saturada - de NaCl, se secó con MgSO_4 , se evaporó para dar un sólido blanco que se recristalizó de cloruro de metileno - éter. Los cristales del iodoéster (VIII), P.F. 151 - 153 °C, pesaron 35 g (Rend. 90.6 %).

El producto obtenido presentó las siguientes características espectroscópicas: I.R. en CHCl_3 presentó bandas de absorción en: 2900 - 1770 cm^{-1} (γ lactona), 1725 cm^{-1} (éster) 700 cm^{-1} (Unión C-I). En c.c.f. presenta una mancha de menor polaridad que la materia inicial (localizada por U.V.).

Deyodación del éster.

(Obtención de la lactona bicíclica).

A una solución calentada a 50 °C, de 35 g de iodo-

éster en 35.4 ml de benceno destilado se agregó 26 g de hidruro de tributil estaño y 120.6 mg de azobisisobutironitrilo. La mezcla se agitó a 50 ± 1 °C por 2 hr. Se enfrió la solución se lavó con NaOH al 5 % y luego con solución saturada de NaCl hasta pH neutro, se secó con $MgSO_4$, se evaporó a sequedad y se cristalizó de benceno - hexano - éter se obtuvo 21.4 g (Rend 93.6 %). P.F. 105 - 106 °C.(IX).

Obtención (dl) - 22 α - Hidroxi - 4' α - (p-bifenil carboxiloxi) - 5' β (benciloxi - metil - ciclopent - 1' α - il - aceto - γ - lactona.

Una mezcla de 21 g del compuesto(IX) y 5.25 g de Pd/C al 10 % en 200 ml de dimetoxietano, se agitó en un matraz de hidrogenación, a esta mezcla se le pasó corriente de hidrógeno, hasta que dejó de absorber. La reacción se controló por c.c.f. cloruro de metileno - acetato de etilo 1:1. Se filtró sobre celita, se evaporó el dimetoxietano, el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con $MgSO_4$ se evaporó a sequedad y se cristalizó de Acetato de etilo - éter, se obtuvieron 26 g (Rend. 75 %), P.F. 149 - 151 °C.

El producto(X) presentó en c.c.f. una mancha de mayor polaridad que la materia inicial, localizada por u.v. En el espectro de I.R. presentó bandas en 3550 cm^{-1} (alcohol primario), 1770 cm^{-1} (γ lactona) y 1715 cm^{-1} (éster).

Estas reacciones se reprodujeron en las mismas condiciones utilizando 25 g de iodolactona.

Obtención del Aldehído(XI)

Por oxidación del Alcohol(X). (Método de Collins)

Se preparó una mezcla de 122 g de celita (secada durante 24 hrs. a 105 °C), y 61,5 g de complejo trióxido de cromo - piridina (Reactivo de Collins), en 610 ml de cloruro de metileno anhidro, se enfría a 0 °C. A esta mezcla con agitación mecánica se le adicionan 10 g de alcohol disueltos en cloruro de metileno, se agita durante 15 min. a 0 °C. Se agregan 122 g de bisulfato de sodio monohidratado, se agita la mezcla durante 20 minutos más. Se filtró inmediatamente sobre sulfato de magnesio a 0 °C., lavando con cloruro de metileno y éter (fríos y anhidros). La solución se concentró por evaporación manteniendo la misma temperatura, se obtuvo el aldehído (sólido) que por c.c.f. cloruro de metileno : acetato de etilo 1:1 se observó un solo producto, el cual se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción. Esta reacción se repitió en un segundo lote con 10 g de alcohol, utilizando las mismas condiciones.

Preparación de la cetona $\alpha\beta$ no saturada.(XII)

En atmósfera de argón se lava hidruro de sodio -- (3.03 g) en hexano anhidro (destilado sobre P_2O_5), unas 3 veces decantando el hexano en cada lavado, se agregan 710 ml de dimetoxietano anhidro - (destilado sobre hidruro de litio y aluminio), se adicionó una solución de 15.88 g de dimetil 2-oxo-nonil fosfonato (previamente preparado con -- fosfanato de dimetil α litio metano y etil octanoato), disuelto en dime-- toxietano (DME), se agita mecánicamente durante media hora a 25 °C hasta que deja de desprender hidrógeno y se forma un denso precipitado el ----

aldehído(XI) disuelto en dimetóxietano se agrega y se agita durante dos horas. Se neutraliza el exceso de base con ácido acético glacial 7.17 ml (16.5 N = 99.7 % conc.). Se evapora el solvente a presión reducida a una temperatura < 30°C, se extrae con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio a pH neutro, se secó con sulfato de magnesio ($MgSO_4$), y se evaporó el solvente.

El producto se cromatografió en columna con florisil, se eluyó aumentando el porcentaje de cloruro de metileno éter, se cristalizó en etanol se obtuvieron 15 g de la cetona α/β insaturada. Punto de fusión : 120 - 122 °C.

Se identificó por: U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 274 nm

(25100 (cetona), en I.R. en cloroformo presenta bandas en 1775 cm^{-1} -- (lactona) 1720 cm^{-1} (éster), 2900 cm^{-1} (metileno), 1600 cm^{-1} (cetona). En r.m.n. utilizando como disolvente cloroformo deuterado ($CDCl_3$) se observaron señales en, 7.37 - 8.1 ppm. (H's aromáticos), 6.2 (H's vinílicos), 1.3 ppm (H's metilénicos).

Reducción de la cetona α/β insaturada.

(C₁₅).

Obtención de los alcoholes 15 β (XIII)

y 15 α (XIV)

Se disolvieron 14.5 g (30.6 mmol) de la cetona α/β insaturada en 100 ml de dimetoxietano anhidro (previamente destilado sobre hidruro de litio y aluminio), se agregaron 29 ml (19.5 mmol de una solución de hidruro de boro y zinc, (preparado por una mez-

cla de 3.4 g (0.025 moles) de cloruro de zinc recién fundido y 1.39 g (0.05 moles) de hidruro de boro y sodio en 50 ml de D.M.E. anhidro, la mezcla se agitó durante 15 horas a una temperatura entre 0 y 5 °C, se filtró en condiciones anhidras usándose de inmediato), la reacción se controló por c.c.f. (cloruro de metileno - éter 1:1), dejándose reaccionar aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente, para destruir el exceso de reactivo se agregó solución saturada de bitartrato de sodio - se diluyó con cloruro de metileno, se secó con sulfato de magnesio, se filtró sobre celita y se evaporó a sequedad obteniéndose la mezcla de alcoholes 15 α y 15 β , la cual se cromatografió en placa delgada (90 x 20 cm) de sílica gel, se aplicó el producto en 60 placas corriendo ascendentemente 2 veces en una mezcla de éter : benceno : cloruro de metileno (50:25:25), separándose los isómeros β el más polar y α el menos polar, se extrajeron con una mezcla de acetato de etilo - metanol - 90:10. Se cristalizó el isómero 15 en metanol:agua, obteniéndose 3 g de isómero (Rend. 28 %), p.f.: 52° - 53 °C, y 5.5 g de isómero (Rend. 34 %), p.f.: 99° - 100 °C, los cuales presentaron las siguientes características: I.R. en CHCl_3 presentó bandas de absorción en: 3440 cm^{-1} (OH secundario), 2940 cm^{-1} (metileno), 1750 cm^{-1} (lactona), 1720 cm^{-1} (éster) y 970 cm^{-1} (doble ligadura trans.). En r.m.n. en CDCl_3 presentó señales en 7.27 - 8.2 ppm (hidrógenos aromáticos), 6.2 - 6.8 ppm (hidrógenos vinílicos), 4.90 - 5.45 ppm (hidrógenos 9 y 10), 3.9 - 4.20 ppm (hidrógeno 15 α). Los espectros de ambos isómeros se pueden superponer,

Las siguientes reacciones se llevaron a cabo con cada uno de los isómeros α y β .

Obtención del diol lactona. (XIII b)

Hidrólisis del grupo protector p-fenil benzoico

Una mezcla de heterogénea del isómero 15~~a~~ --- (2.95 g) y (0.753 mg + 5 % en exceso = 0.790 mg) de carbonato de potasio anhidro en 30 ml de metanol, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se siguió por c.c.f. (cloruro de metileno - éter 1:1). Se enfrió en baño de hielo y acetona (- 10°C), y se le agregó HCl concentrado (13 ml) se agitó durante 10 min. inmediatamente se diluyó con acetato de etilo enfriado a la misma temperatura, la solución orgánica se lavó con solución saturada de tartrato doble de sodio y potasio, se secó con MgSO₄, se evaporó dando un sólido amarillo claro, se cromatografió pasándolo por una columna de florisil, utilizando primero CH₂Cl₂ - 100 % para eluir el ácido p-fenil benzoico, el producto deseado se obtuvo con una mezcla de CH₂Cl₂ - éter 25:75 . Se obtuvieron 1.51 g de diol lactona. Rendimiento 86.7 %. Se identificó por I.R. en película: 3440 cm⁻¹ (OH's secundarios), 1750 cm⁻¹ (lactona), 970 cm⁻¹ (doble ligadura trans.). En r.m.n. en CDCl₃ se observaron señales en : 3.8 - 4.2 ppm (hidrógenos de alcoholes secundarios), 6.2 ppm (hidrógenos vinílicos).

Preparación de la bis T.H.P. lactona. (XV)

A una solución de 1.51 g del diol crudo con - 15.13 mg de ácido - p-toluen sulfónico anhidro (previamente secado en una mezcla de tolueno y tetrahidropirano), 1.5 ml de dihidropirano anhidro en 14.7 ml de cloruro de metileno anhidro fueron agitados a temperatura ambiente por 20 min. La reacción se controló por c.c.f. (CH₂Cl₂-éter 1:1) don-

de se observa la formación de un producto menos polar, para destruir el exceso de ácido se adicionaron 10 gotas de piridina. Se diluyó con éter, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró a sequedad para obtener un sólido.

Se obtuvieron 2.15 g de la bis - THP lactona. Rendimiento : 90.8 % se identificó por I.R. en $CHCl_3$ presentó bandas en: 2900 cm^{-1} (metilenos), 1770 cm^{-1} (lactona), 1130 cm^{-1} (éter), 970 cm^{-1} (doble ligadura trans.). En r.m.n. en $CDCl_3$ se observaron señales en: 3.5 - 4.5 ppm (hidrógenos del éter), 6.2 ppm (hidrógenos vinílicos).

Obtención del Hemiacetal por reducción de la bis T.H.P. lactona.(XVI)

A una solución de la bis T.H.P. lactona - (2.1 g) en tolueno se enfría a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, en atmósfera de argón, se agrega gota a gota 7.02 ml de una solución de hidruro de isobutil aluminio en tolueno (1.75 ml - 5.27 ml), se agitó durante 15 min. hasta que deja de reaccionar. La reacción se controló por c.c.f. (CH_2Cl_2 - éter 1:1), la reacción se destruyó con metanol gota a gota hasta que dejó de desprender hidrógeno, se agitó a temperatura ambiente hasta evitar la formación de un gel, (aprox. 1 hora), se disolvió en éter y una poca de solución saturada de NaCl, se filtraron los sólidos formados se lavaron con éter, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con $MgSO_4$, y se evaporó.

Se obtuvieron 2 g de hemiacetal. Rend---

miento 92.4 %. Se identificó por I.R. en CHCl_3 : 3410 cm^{-1} (hidroxilo), 2930 cm^{-1} (metilenos), 1130 cm^{-1} (éter). En nmr. en CDCl_3 se observaron señales en 6.2 ppm (hidrógenos vinílicos), 3.5 ppm (hidrógeno del -oxhidrilo), 1.3 - 1.75 ppm (hidrógenos metilénicos).

Preparación del éster metílico del ácido

6 α , 9 α dihidroxy - 11, 15 bis tetrahidropiranioloxi, 4 etinil, 20 -- etil, 13 (trans) prosteno. (XVII)

En condiciones anhidras, atmósfera de argón, se coloca el éter 200 ml, la diisopropilamina 7.8 ml y el cosolvente H.M.F.A. (hexametilfosforamida previamente destilada), 9ml, se enfrió a 0°C y se agregó CH_3Li (32.8), gota a gota sin dejar que la temperatura se eleve a 5°C , se enfrió a -78°C , se agregó ácido pentinoico 2.9 g (previamente preparado a partir de tribromopropano y malonato de etilo para dar α -Br - alil malonato de etilo, el cual se trata con una mezcla de KOH/MeOH dando el ácido pentinoico dicarboxílico, el cual se descarboxila para dar el ácido pentinoico), disuelto en éter se deja -- que la temperatura suba lentamente a temperatura ambiente, después de 5 horas de agitación se adicionó el hemiacetal 2 g, disuelto en éter, se dejó reaccionar 96 hrs., se agregó agua hasta que se disolvió el precipitado, se enfrió en un baño de hielo, se aciduló con ácido oxálico, se extrajo con éter, se neutralizó con solución de NaOH al 2 %, se lavó -- con agua, se aciduló con ácido oxálico se volvió a extraer con éter, se obtuvo el producto puro, el cual se comprobó por c.c.f. (CH_2Cl_2 -éter -- 1:1), se obtuvo un aceite amarillo que se disolvió en metanol, se le -- agregó CH_2N_2 (diazometano) para la esterificación del ácido, dejándose reaccionar aproximadamente una hora, la reacción se controló por c.c.f.

(CH₂Cl₂- éter 1:1) en la que se observó un producto menos denso que probablemente es el ester y huellas de material inicial por lo que se agregó más diazometano hasta que desapareció el material inicial. Se obtuvieron 1.5 g de un aceite amarillo. Rendimiento 60.7 %.

Se identificó por espectro de I.R. en película presentó bandas de adsorción en : 3420 cm⁻¹ (alcoholes secundarios), 2930 cm⁻¹ (metilenos), 1740 cm⁻¹ (éster metílico), 1440 cm⁻¹ (alcoholes secundarios), 1130 cm⁻¹ (éter). En rmn. presentó señales a: 6.2 ppm (hidrógenos vinílicos 13 y 14), 4.2 ppm (hidrógeno 15 β), 3.4 ppm (hidrógeno 12 α), 3.6 ppm (hidrógenos del éster metílico), 3.2 ppm (hidrógenos hidroxílicos), 2.5 ppm (hidrógenos metílicos), 0.8 ppm (hidrógenos del metilo terminal).

Preparación del éster metílico del ácido

6 α, 9 α diacetoxi - 11, 15 bis tetrahidropiranioloxi - 20 etil, 4 etinil, 13 (trans) prosteno (XVII)

El diol 1.5 g se disolvió en cloruro de metileno (6 ml) se le adicionó trietilamina (4.87 ml), anhídrido acético (3.11 ml) y 4 - dimetilaminopiridina (14.5 mg) como catalizador, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., la reacción se siguió por c.c.f. (cloruro de metileno - éter 80:20). El producto se cromatografió en columna de florisil, utilizando como eluente cloruro de metileno y una mezcla de cloruro de metileno - acetato 90:10. Obteniéndose un aceite amarillo claro. Se obtuvieron 1.71 g Rendimiento 100 %.

El producto obtenido presentó las siguientes bandas de absorción en el espectro de I.R. 2930 cm⁻¹ (metilenos), -

2260 cm^{-1} (triple ligadura), 1740 cm^{-1} (éster metílico), 1380 cm^{-1} (acetato), 975 cm^{-1} (doble ligadura).

Obtención del éster metílico del ácido 9-acetoxi 11,15 - bis tetrahidropiraniloxi - 20 etil prosta 4,5,13 (trans) trienoico.(XVIII)

A una suspensión de CuI (1.95 g), en éter, bajo atmósfera de argón, se enfrió a 0 °C, se le añadió CH_3Li (1.8 M), -gota a gota hasta que apareció un precipitado amarillo oscuro, se enfrió a - 78 °C, se le añadió el diacetato disuelto en éter, se mantuvo a esta temperatura durante 5 hrs. la reacción se siguió por c.c.f. (CH_2Cl_2 éter 85:15), se le agregó solución saturada de NH_4Cl , y se agitó durante una hora, a temperatura ambiente, se filtraron los sólidos formados se lavaron con éter, la fase éterea se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con MgSO_4 y se evaporó. El producto se cromatografió en columna con florisil utilizando como eluyente CH_2Cl_2 100% y una mezcla de CH_2Cl_2 -éter - CH_3OH (95:5:2.5), en la que se obtuvo el producto puro. Se obtuvieron 1.140 g de un aceite amarillo. Rendimiento: 73.5 %.(XVIII).

Se identificó por I.R. en película presentó bandas en: 2930 cm^{-1} (metilenos), 1960 cm^{-1} (aleno), 1735 cm^{-1} (acetato) 1375 cm^{-1} (éter), 975 cm^{-1} (doble ligadura). En rnm. presentó señales en: 2.01 ppm (una señal simple debida al metileno del acetato), en 5.05 ppm (hidrógenos alénicos), en 6.2 - 6.78 ppm. (hidrógenos vinílicos), 1.3 ppm.(hidrógenos metilénicos),

Obtención del éster metílico del ácido 9 α acetoxi - 11 α , 15 α , dihidroxi - 20 etil prosta - 4,5,13 (trans) trienoico. (XIX)

(Hidrólisis del bis. T.H.P.)

Se preparó una solución con 1.140 g. del aleno 10 ml de una mezcla de AcOH : H₂O (7:3), se dejó reaccionar con agitación a temperatura ambiente durante 16 hrs. la reacción se controló por c.c. f. (CH₂Cl₂-AcOEt 1:1), se evaporó a sequedad, se eliminó el ácido acético haciendo varias adiciones de cloroformo y metanol.

El producto de reacción se purificó por cromatografía en placa delgada de sílica gel (20 x 40), 250 mg de producto se aplicaron por placa, eluyendo ascendentemente en una mezcla de CH₂Cl₂ - éter - Metanol 90 % : 10 % : 2.5 %. Se obtuvieron 588 mg Rendimiento = 71.3 % .

En el espectro de I.R. de este compuesto se observaron bandas de absorción en: 3410 cm⁻¹ (grupos oxhidríficos), 2930 cm⁻¹ (metilenos), 1960 cm⁻¹ (aleno), 975 cm⁻¹ (doble ligadura). En rnm. presentó señales en: 2.0 ppm (una señal doble debida a los hidrógenos de los grupos oxhidríficos), 6.2 ppm = 6.78 ppm (hidrógenos vinílicos en 13 y 14), 3.6 ppm (hidrógeno 12 α), 1.3 ppm (hidrógenos de los grupos metilénicos), 0.89 ppm (hidrógenos del metilo terminal).

Obtención del éster metílico del ácido 9 α , 11 α - 15 α trihidroxy - 20 etil prosta - 4, 5, 13 (trans) trienoico. (XXI)

(Hidrólisis alcalina del acetato).

A 560 mg de acetato se le agregaron 1.27 g de K₂CO₃, 12.1 ml de metanol y 5.4 ml de H₂O, se dejó la solución a temperatura -

ambiente, con agitación durante 32 hrs. la reacción se siguió por c.c.f. CH_2Cl_2 -AcOEt 1 : 1 , Después de las 32 hrs. de agitación se observó --- que el producto había reaccionado completamente, se evaporó a sequedad, se le agregaron 10 ml de agua, se extrajo con CH_2Cl_2 (se agitó suavemente debido a que se forma mucha espuma), se lavó con solución de bitartrato de sodio, se aciduló con ácido oxálico, se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución de bitartrato de sodio, se se-
có con MgSO_4 , se evaporó. Como se hidrolizó parte del éster metílico - el producto obtenido, se trató con diazometano (CH_2N_2), la reacción se - siguió por c.c.f. (acetato de etilo - hexano 90:10) se agregó diazometano hasta que reaccionó todo el material inicial.

Se obtuvieron 440 mg de un aceite amarillo. Rendimiento 87.3 %. Presentó las siguientes bandas de absorción en el -- I.R. : 3400 cm^{-1} (hidróxilos), 2930 cm^{-1} (metilenos), 1920 cm^{-1} (aleno), 1740 cm^{-1} (éster metílico), 1435 cm^{-1} (ciclo pentano), 975 cm^{-1} (doble - ligadura). En rnmn se observaron señales en: 6.2 ppm (hidrógenos vinílicos), 4.5 - 4.7 ppm (una señal doble debida a los hidrógenos del oxhídri-
lo), 1.3 ppm (hidrógenos de los grupos metilenos), 0.89 ppm (hidrógenos del metilo terminal).

Preparación del ácido 9α , 11α , 15α trihidroxy 20 etil prosta - 4, 5, 13 (trans) trienoico.(XX)a 15α (XX)b. β

Se reprodujeron las reacciones anteriores - en un segundo lote, en las mismas condiciones, se obtuvieron 160 mg de - la hidrólisis del pis T,H,P, los cuales se utilizaron para la obtención de estas prostaglandinas:

A 160 mg del éster metílico se le agregaron

3.4 ml de metanol, 1.54 ml de H_2O , y 362 mg de K_2CO_3 , la reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 48 hrs. la reacción se controló por c.c.f., se evaporó, se agregó 6 ml de H_2O , se extrajo con CH_2Cl_2 se lavó con solución de bitartrato de sodio y potasio, la solución acuosa se neutralizó con ácido acético 0.1 N - 99.7 %, (34.7 ml) se enfrió a $-7^\circ C$, para neutralizar, se extrajo con acetato de etilo se lavó con solución de bitartrato de sodio y potasio, se secó con $MgSO_4$ y se evaporó. Se obtuvieron 86 mg de prostaglandina $F_3\alpha$ alénica y 80 mg de prostaglandina - $F_3\beta$ alénica. El espectro de I.R. presentó bandas de absorción en: 3440 cm^{-1} (oxhidrilos secundarios), 2930 cm^{-1} (metilenos), 2850 cm^{-1} (carboxilo terminal), 1960 cm^{-1} (aleno), 1710 cm^{-1} (carboxilo terminal), 1440 cm^{-1} (oxhidrilos).

El espectro de rnm mostró picos de absorción en: 6.2 - 6.78 ppm (hidrógenos vinílicos en 13 y 14), 5.05 ppm (hidrógenos -- alénicos), 4.3 ppm (hidrógeno 9β), 4.05 ppm (hidrógeno 15β), 4.9 ppm (hidrógenos carboxílico e hidroxílico), 1.3 ppm (hidrógenos metilénicos), 0.89 ppm (hidrógenos del metilo terminal).

Preparación del éster metílico del ácido 9α , 11 α , dihidroxy, 15 ceto - 20 etil prosta - 4,5,13 (trans) trienoico. (XXII)

El producto (XXI) 410 mg se disolvieron en 2.04 ml de benceno, se le agregaron 820 mg de D.D.Q. (dicloro diciano benzoquinona), como agente oxidante, se dejó la solución a temperatura ambiente con agitación durante 18 hrs. la reacción se controló por c.c.f. (AcOEt - 100 %). El producto se cromatografió en columna de florisil (10 g), utilizando primero como eluente cloruro de metileno y luego una mezcla de CH_2Cl_2 - éter 1:1 obteniéndose primero el D.D.Q. El producto se eluyó en

una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - (\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O} - \text{CH}_3\text{OH}$ 45:45:10 obteniéndose 229 mg de producto puro.

Presentó las siguientes constantes: UV $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ = 233 nm log 3.986 (0.9939). I.R. en película presentó bandas de absorción en 3450 cm^{-1} (oxhidrilos), 2930 cm^{-1} (metilenos), 1930 cm^{-1} (aleno), 1735 cm^{-1} (éster), 1660 cm^{-1} (cetona), 1435 cm^{-1} (ciclo pentano), 985 cm^{-1} (doble ligadura). El espectro de rnm en CDCl_3 presentó picos de absorción en: 6.2 - 6.78 ppm (hidrógenos vinílicos 13 y 14), 5.06 ppm (hidrógenos alénicos), 4.1 ppm (hidrógeno 15 α), 3.65 ppm (hidrógenos del éster metílico), 0.89 ppm (hidrógenos del metilo terminal) 1.3 ppm (hidrógenos metilénicos).

Preparación del éster metílico del ácido 9 α , - 11 α 15 β trihidroxi - 15 β metil - 20 etil prosta - 4, 5, 13 (trans) - trienoico. (XXIII)

A 220 mg del éster metílico (XXII) se disolvieron en 6.8 ml de una mezcla de 4 ml de acetona anhidra y 4 ml de $\text{Me}_3\text{SiNEt}_2$ (trimetil silil dietil amino), se dejó la reacción agitando durante 1 hora a temperatura ambiente se controló por c.c.f. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - (\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ 95:5), cuando no se observó material inicial, el producto se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 8.2 ml de T.H.F. (tetrahidrofurano), se enfrió a -78°C (hielo seco y acetona), bajo atmósfera de argón, se añadieron poco a poco 0.9 ml de bromuro de metil magnesio (Me MgBr) y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 2.30 horas, se agregó solución saturada de NH_4Cl (se formó un precipitado amarillo), se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de bitartrato de sodio y potasio, se secó con MgSO_4 , y se evapo-

ró a sequedad. El residuo se trató con 10 ml de una mezcla de 7 ml de metanol y 3 ml de H_2O , y con 0.06 ml de una mezcla de (3 ml de H_2O + 0.2 ml de AcOH), se agitó durante 15 min. en baño de hielo, se metió al congelador y se dejó reaccionar durante 16 horas. La reacción se siguió por c.c.f. (AcOEt - CH_2Cl_2 75:25), se evaporó a sequedad haciendo varias adiciones de cloroformo para eliminar el ácido acético y el producto se cromatografió en columna de florisil (5 g), utilizando como eluente cloruro de metileno en la primera fracción, en la segunda fracción se utilizó una mezcla de CH_2Cl_2 75 % - AcOEt 25%, obteniéndose 123 mg del producto deseado y en una mezcla de CH_2Cl_2 50% - AcOEt 50% se obtuvieron 140 mg de producto que no reaccionó. Se hizo un segundo lote con los 140 mg de materia prima que no había reaccionado en las mismas condiciones descritas anteriormente. Se obtuvo un total de 127 mg del éster metílico. Rendimiento 55.7 %.

El producto obtenido se identificó por espectro de I.R. el cual presentó bandas en: 3400 cm^{-1} (oxhidrilos), 2930 cm^{-1} (metilenos), 1960 cm^{-1} (aleno), 1740 cm^{-1} (éster), 1440 cm^{-1} (ciclopentano), 1090 cm^{-1} (oxhidrilo secundario), 950 cm^{-1} (doble ligadura).

Obtención del ácido 9 α , 11 α , 15 β trihidroxil 15 β metil - 20 etil prosta - 4, 5, 13 (trans) trienoico, (XXIV)

117 mg del éster metílico obtenido en la reacción anterior (XXIII) se disolvieron en 2.34 ml de metanol, se agregaron 0.7 ml de H_2O y 175.5 mg de K_2CO_3 , la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 40 horas, se siguió por cromatografía en placa delgada. Cuando no se observó material inicial se concentró en rota vapor, se agregaron 6 ml de agua, se extrajo con cloruro de meti

leno y se lavó con solución de bitartrato de sodio y potasio. La solución acuosa se neutralizó con ácido acético 0.1 N = 99.7 % (25.38 ml), al neutralizar se enfrió a = 7 °C., se extrajo con acetato de etilo; se lavó con solución de bitartrato de sodio y potasio, se secó con $MgSO_4$ y se evaporó. Se obtuvieron 83 mg de Prostaglandina F_3 alénica. Rendimiento 74.1 %.

El producto obtenido se identificó por espectro de I.R. presentó bandas de absorción en: 3440 cm^{-1} (oxhidrilos secundarios), 2930 cm^{-1} (metilenos), 2850 cm^{-1} (carboxilo terminal), 1960 cm^{-1} (aleno), 1710 cm^{-1} (carboxilo terminal), 1440 cm^{-1} (hidroxilos).

El espectro de rnm mostró picos de absorción en: 6.2 - 6.78 ppm (hidrógenos vinílicos en 13 y 14), 5.5 ppm (hidrógenos alénicos), 4.3 ppm (hidrógeno 9 β), 4.05 ppm (hidrógeno 15 β), -- 4.9 ppm (hidrógenos carboxílico y oxhidrífico), 1.3 ppm (hidrógenos metilénicos), 0.89 ppm (hidrógenos del metilo terminal).

Obtención de Acido 9 α , 11 α , 15 α - Trihidroxi -
4 metil - 20 etil prosta - 4, 5, 13 (trans) Trienoico, y Acido 9 α ,
11 α , 15 α - Trihidroxi - 4 metil - 20 etil prosta - 4, 5 - dienoico.

Se efectuó una segunda serie de reacciones partiendo
de la cetona α, β insaturada (XII) la cual se redujo con hidruro -
de boro y zinc obteniéndose la mezcla de alcoholes isoméricos, la ---
cual se aplicó en 30 placas preparativas corriendo ascendentemente 2
veces en una mezcla de éter: que en medio de los isómeros había un --
tercer productó el cual no se pudo aislar de los isómeros 15 α y 15 β ,
se efectuaron las siguientes reacciones de la serie con la mezcla del
isómero 15 α (XIII C), llevándose a cabo en las mismas condiciones des
critas anteriormente, hasta obtener el diacetato (XVII) c el cual se -
trató con dimetil litio cobre produciéndose una metilación en el C-4,
posteriormente se efectuó la hidrolisis ácida con una mezcla de ácido
acético: H₂O (7:3) para romper los grupos tetrahidropiránlicos, y una
hidrolisis alcalina con K₂CO₃ y una mezcla de metanol : agua. Se ob--
tuvieron 80 mg de la mezcla de prostaglandinas XXV y XXVI, cuyas es---
estructuras fueron identificadas por el espectro de resonancia magnética
nuclear presentando bandas de absorción en: 0.78 - 1.00 ppm una señal
múltiple para los hidrógenos del 20 - CH₃, en 1.68 ppm una señal múlti
ple para los hidrógenos del 4-CH₃, en 3.50 - 3.75 ppm una señal múlti
ple para los hidrógenos 15, 13-14 dihidro, en 3.80 - 4.35 ppm una se--
ñal múltiple para los hidrógenos 9, 11, 13, en 4.98 - 5.30 ppm una --
señal múltiple para el hidrógeno 6 y 5.47 - 5.63 ppm una señal múlti-
ple, hidrógenos 13 y 14.

I V. CONCLUSIONES.

Se obtuvieron las prostaglandinas:

- 1.- Acido (dl) 9α , 11α , 15ζ trihidroxi - 15ζ metil - 20 etil --
prosta 4, 5, 13 (trans) trienoico.
- 2.- Acido (dl) 9α , 11α , 15α trihidroxi - 20 etil prostá 4, 5, 13 -
(trans) trienoico.
- 3.- Acido (dl) 9α , 11α , 15β trihidroxi - 20 etil prostá 4, 5, 13 -
(trans) trienoico .

Y fueron identificadas las prostaglandinas:

- 4.- Acido (dl) - 9α , 11α , 15α - trihidroxi - 4 metil - 20 - etil pros
ta - 4, 5 13 (trans) - trienoico.
- 5.- Acido (dl) - 9α , 11α , 15α - trihidroxi - 4 - metil - 20 - etil
prosta - 4, 5 - dienoico

Las cuales fueron identificadas por los espec--
tros de infrarrojo, resonancia magnética nuclear, ultravioleta y espec
tro de masas, así como los intermediarios correspondientes a la sínte--
sis de cada una.

El punto de partida fué la yodolactona(VII) y
en una secuencia de once pasos se obtuvo el éster alénico(XVIII) de --
las posiciones 4 y 5. En esta reacción podemos obtener 2 compuestos -
el aleno con metilo en la posición 4 ó el aleno con hidrógeno en la --
posición 4, ya que no se han podido encontrar las condiciones específi
cas para obtener uno u otro, del cual por medio de la hidrólisis ácida
y alcalina se obtuvo la prostaglandina F_3 alénica(XX).

A este compuesto se le hicieron las siguientes transformaciones:

1.- Se llevó a cabo una oxidación del oxhidrilo de la posición 15 para obtener la cetona $\alpha\beta$ no saturada (XXII).

2.- Se protegieron los oxhidrilos de las posiciones 9 y 11 con trimetil silil dietil amino se realizó la adición nucleofílica de un grupo metilénico en el átomo de carbono 15 mediante una --- reacción de Grignard y después de las hidrólisis ácida y alcalina se obtuvo la prostaglandina $F_3 \alpha$ alénica (XXIV).

Se comprobó que el reactivo hidruro de boro y -- zinc utilizado en la reducción de la enona (XII) no es completamente específico para el grupo carbonilo, sino que puede reducir dobles ligaduras y otros grupos reducibles que se encuentran en la molécula.

De estos dos compuestos se mandaron muestras para pruebas biológicas a Syntex Research, Palo Alto, California. El resultado que se espera es que tengan una actividad mayor que las prostaglandinas naturales, debido a las modificaciones que se hicieron en varios - centros de importancia, como es la introducción del grupo aleno en la ca dena superior, la introducción de un grupo metilénico en la posición 15 y la adición de dos carbonos en la posición 20.

Estas modificaciones se hicieron con el objeto - de aumentar los efectos deseados y disminuir los efectos secundarios.

Las prostaglandinas de la serie F generalmente - muestran una gran actividad sobre la estimulación de la musculatura lisa,

por lo tanto, se espera que estos nuevos compuestos tendrán funciones como reguladores de la fertilidad, como abortivos y como inductores de las contracciones del útero en la etapa final del embarazo.

V.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- S. Bergström, R. Ryhage, B. Samuelsson, and J. Sjöval, Prostaglandins and Related Factors, J. Biol. Chem.;238:11, 3555,(1963)
- 2.- P. Crabbé, A. Guzmán, H. Carpio, E. Velarde y A. Cervantes, Simposio sobre Prostaglandinas, Academia de la Investigación Científica, México, D.F., (1972).
- 3.- M. Hamberg and B. Samuelsson, Prostaglandins in Human Seminal Plasma, J. Biol Chem., 211: 2, 257, (1966).
- 4.- E. J. Corey, Synthesis of Optically Active Prostaglandins F₁, E₁, F₂ and E₂. Priv. Commun. Harvard University (1970).
- 5.- E. W. Horton, Prostaglandins. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1972).
- 6.- P. Crabbé and E. Velarde, H. W. Anderson, S.D. Clarck, and W. R. Moore, A. F. Drake and S. F. Mason, Optical activity and Absolute Configuration of Chiral Allenes, Chem. Comm. 1261 - 1263 (1971).
- 7.- The Prostaglandins Pharmacological and Therapeutic Advances. Edited by M. F. Cuthbert. M.B. Ph D. London.
- 8.- Prostaglandins in Cellular Biology. Alza Conference Series L Edited: Ramwell and Pharris. Plenum Press. New York - London 10 - 37 (1972).
- 9.- E. J. Corey and G. T. Kwiatkowski, The Synthesis of Olefins from O, O' - Dialkyl - Lithioalkylphosphonothioate Esters, J. Amer. Chem. Soc., .88:23, 5654-5656 (1966).

- 10.- J.C. Colbert Prostaglandins, Isolation and Synthesis.
Noyes Date Corporation, Park - Ridge, New Jersey, London, England
1 - 9 (1973).
- 11.- Jerry March. Advancen Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms --
and Structure. Mc Graw - Hill, Kogakusha.
- 12.- Malcom Johnson and Peter W. Ranwell, Prostaglandins Prostaglandin
Modification of Membrane - Bound Enzyme Activity. Vol. 3 No. 5. -
715 (1973).
- 13.- J. C. Collins, Dipyridine - Chromium (VI) Oxide Oxidation of Al--
cohols in Dichloromethane, Tetrahedron Letters, 30, 3363 - 3366 -
(1968).
- 14.- 4 - Dialkylaminopyridinas as Acylation Cotalysts III. Communications
Pag. 619 - 622 November (1972).