

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



SINTESIS DE 13-OXI-PROSTANOIDES

PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P r e s e n t a

NORBERTO MANJARREZ ALVAREZ

1 9 7 7



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.

Tesis 1977

M-~~2~~ 249

• SCHA _____
• ROC _____
• _____



QUIMICA

JURADO ASIGNADO

Presidente: PROF. HELIO FLORES RAMIREZ.
Vocal: PROFA. ROCIO POZAS HORCASITAS.
Secretario: PROF. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL.
1er. Suplente: PROF. GABRIEL SIADE BARQUET.
2do. Suplente: PROF. JOSE ANTONIO NOGUEZ AMAYA.

Sitio donde se desarrolló el tema:

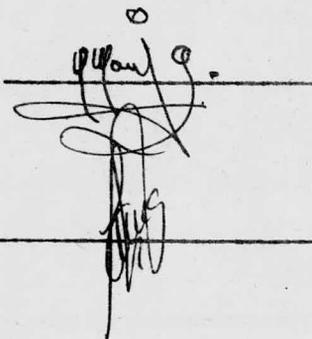
Departamento de Química Orgánica, División de Estudios Superiores,
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

Sustentante:

Norberto Manjarrez Alvarez

Asesor del Tema:

Dr. Luis Angel Maldonado Graniel

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Luis Angel Maldonado Graniel', is written over two horizontal lines. The signature is highly stylized and cursive.

A LA MEMORIA DE MI PADRE.

A MI MADRE A QUIEN TODO LE DEBO.

A MIS HERMANOS CON AFECTO.

A MIS QUERIDOS SOBRINOS.

A MINA, CON AMOR.

DESEO EXPRESAR MI AGRADECIMIENTO
A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE DE
ALGUNA MANERA CONTRIBUYERON A LA
REALIZACION DE ESTA TESIS Y MUY
ESPECIALMENTE AL DOCTOR LUIS ANGEL
MALDONADO G. POR SU DIRECCION,
AYUDA Y CONFIANZA DURANTE TODA LA
CARRERA COMO EN LA PRESENTE.

INTRODUCCION

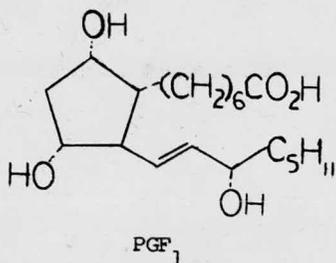
El grupo de productos naturales biológicamente activo conocido como prostaglandinas se encuentra dentro de las sustancias mas prometedoras para ser usadas como fármacos. Sin embargo, las pequenísimas cantidades en que se encuentran presentes en la naturaleza, así como el amplio espectro de actividades biológicas que presentan cada uno de ellos han hecho casi imposible su utilización.¹

En la actualidad y gracias al esfuerzo de investigadores tanto de la industria farmacéutica (Upjohn, Syntex) como de Universidades de los E.U.A. principalmente (Corey, Sih), el primero de estos problemas ya parece estar resuelto pues se dispone tanto de síntesis totales muy eficientes,² como del recurso natural marino de los "corales blancos" de *Plexaura homomalla*.³

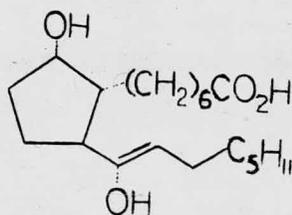
En un intento por resolver el problema de la amplitud de espectro biológico de las prostaglandinas, en la mayor parte de los centros dedicados a estudiarlas se han estado preparando análogos de los productos naturales (prostanoides) las cuáles tienen como meta encontrar substancias en los que (de preferencia) sólo esté presente una de éstas actividades biológicas en un estado exaltado, a expensa de los otros posibles.⁴ El hallazgo de compuestos con éstas características es de suma importancia en medicina pues permitiría atacar específicamente algún padecimiento sin tener los efectos laterales (usualmente indeseables) de los medicamentos de amplio espectro.

En base al criterio anterior en ésta tesis se presentan algunos resultados sobre la preparación de prostanoides en los que la funcionalidad alílica de la cadena β está invertida en relación a co

mo se encuentra en los productos naturales.⁵



15-oxi prostanoide



13-oxi prostanoide.

Aparte de que el método usado representa una nueva aplicación de las "cianhidrinas protegidas",⁶ la relativa simplicidad y buenos rendimientos con que se pudieron preparar varios de estos compuestos, sugiere la conveniencia de la ruta para sintetizar a estos y otros compuestos análogos y así establecer en un estudio posterior si farmacológicamente son ó no útiles los prostanoide con ésta variación estructural.

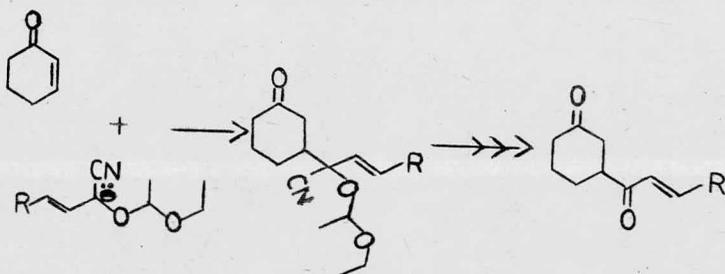
También se presentarán algunos estudios preliminares - que actualmente están en proceso en estos laboratorios y que tienen como finalidad buscar nuevos reactivos nucleofílicos para introducir la cadena β de los prostanoide que sirvan de alternativa a los ya conocidos.

PARTE TEORICA

a) 13-oxi-prostanoides:

En 1974 Stork⁷ describió que los aniones de las en áquel entonces recién introducidas "cianhidrinas protegidas" se adionaban en forma conjugada a enonas, siempre y cuando aquellas provinieran de aldehidos α, β no saturados ó aromáticos. La transformación de los aductos así obtenidos (generalmente en alto rendimiento) a las 1,4 dicetonas correspondientes fué descrito también por Stork a través de una simple secuencia de reacciones:

Esquema I

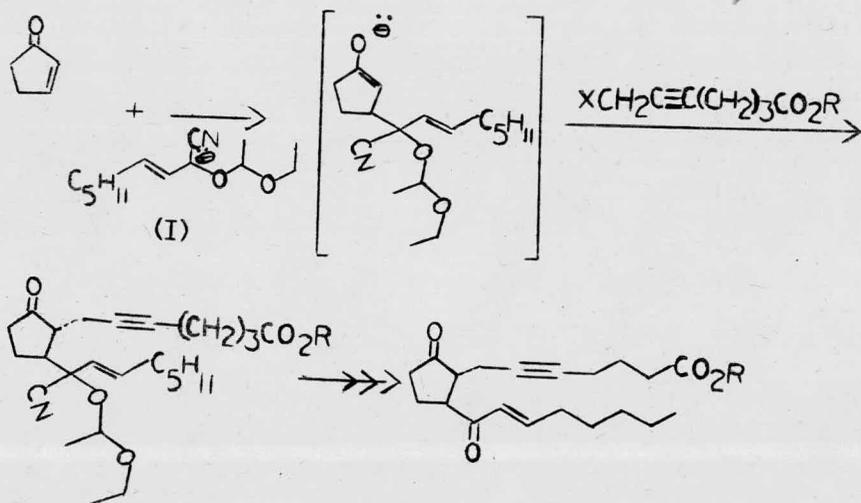


Aunque mas recientemente se han diseñado otros reactivos, equivalentes sintéticos de "acil carbanión", capaces de poder efectuar la misma transformación, en áquel entonces fueron estos los primeros resultados de adición conjugada directa observadas dentro de éste nuevo tipo de reactivos. A partir de entonces en nuestro laboratorio hemos tratado de mostrar la utilidad sintética de las "cianhidrinas protegidas" en el campo de los productos naturales⁸ siendo los prostanoides - uno de los temas escogidos.

La utilidad de las "cianhidrinas protegidas" - para la síntesis de 13-oxi-prostanoides que tuvieran invertida la funcion

nalidad aliflica natural de la cadena de 8 átomos de carbono, se publicó recientemente por este laboratorio haciendo uso de una secuencia altamente convergente?

Esquema II

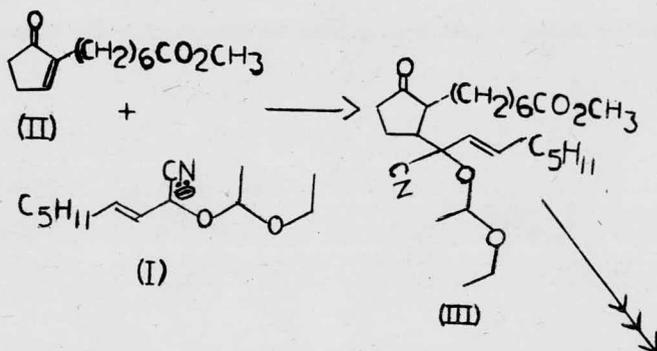


Sin embargo, aunque de gran interés teórico, la ruta resultó poco eficiente desde un punto de vista práctico debido a los bajos rendimientos y a las mezclas complejas obtenidas durante el paso del ensamblaje de los 20 átomos de carbono.

Puesto que en el estudio anterior se pudo demostrar que el paso de alquilación del enolato intermediario era la reacción de bajo rendimiento, la simple variación de usar en el esquema II una ciclopentenona que tuviera ya presente la cadena de 7 átomos de carbono, debería proceder satisfactoriamente dado los buenos rendimientos - conque usualmente ocurre la adición conjugada de las "cianhidrinas prote

gidas" a enonas de amplia variación estructural (esquema III):

Esquema III

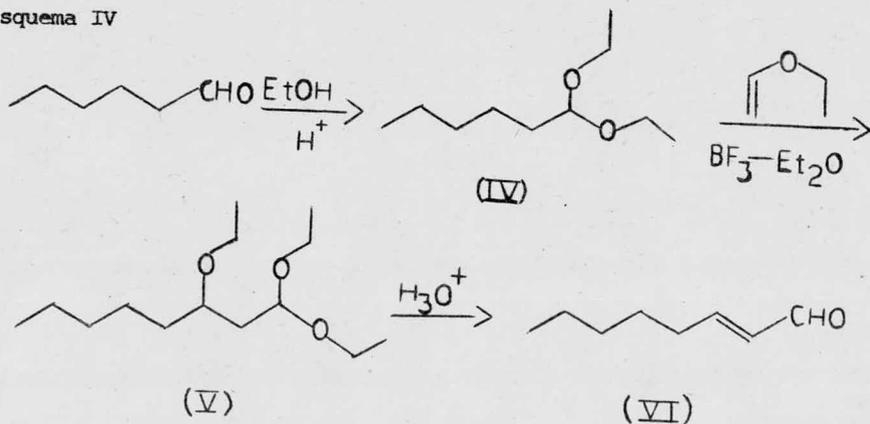


13-oxi-prostanoides.

Para estudiar la reacción anterior nuestra meta inicial se hizo entonces la síntesis de los sustratos ya conocidos (I) y (II).

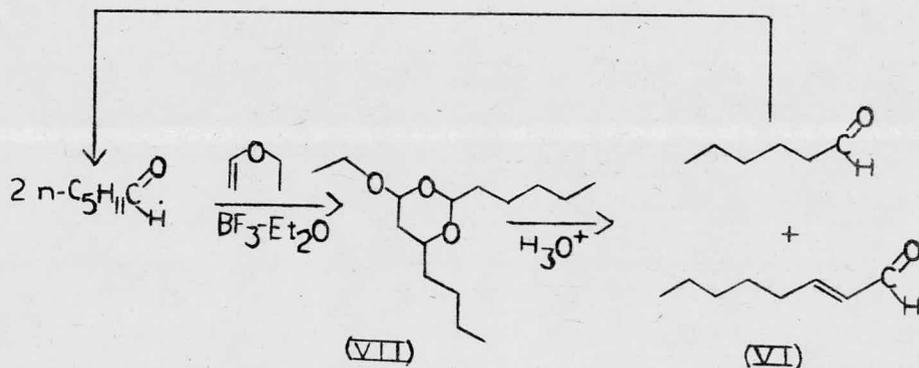
Previamente se había preparado en éste laboratorio el 2-octenal, precursor necesario de la "cianhidrina protegida" (I), por la ruta mostrada en el esquema (IV)^{9b}

Esquema IV



Desafortunadamente en el paso de bishomologación la reacción no se lleva a cabo hasta completarse y si bien la materia prima se puede separar de producto y reciclarse, más problemático es la cantidad de subproductos de alto p. eb. obtenidos, formados indudablemente por la competencia que muestran la materia prima (IV) y el producto (V) - (ambos cetales) por el éter etil vinílico. Por lo tanto el rendimiento total es bajo, las separaciones difíciles y el producto obtenido impuro. -- Con el fin de mejorar esta preparación se cambio entonces la técnica por la de Hoaglin¹⁰:

Esquema V



Aunque en ésta nueva ruta no se puede evitar el tener que separar también, no hay la posibilidad de subproductos, siendo el 2-octenal obtenido mas puro. Notése además que el número de pasos es menor en esta nueva secuencia.

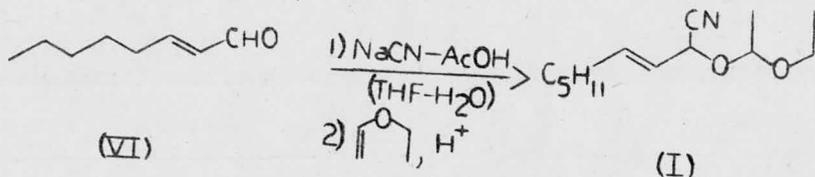
El 1,3-dioxano (VII) se obtuvo en rendimiento casi cuantitativo y en elevado estado de pureza al grado de poder usarse directamente en el siguiente paso sin necesidad de alguna purificación pos-

terior. Su espectro en el i.r. muestra como señales mas características las presentes entre 1100-1150 debidos a la vibración longitudinal C-O, mientras que su r.m.p. se observan señales complejas en 4.85 y 4.45 debidos a los hidrógenos acetálicos.

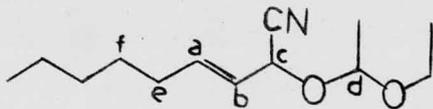
La hidrólisis ácida de (VII) seguido de la separación de producto de la mezcla de reacción por arrastre con vapor de agua, dió la mezcla de hexanal y 2-octenal (VI) esperados, fácilmente separables por destilación fraccionada a presión reducida, primero a 20 mm. (para separar el hexanal p. eb. 40°C) y después a 7 mm. para la purificación del 2-octenal (p. eb. 73°C). Por ésta técnica el rendimiento total de 2-octenal de alta pureza fué de 72%, pudiendo recuperarse un 50% del hexanal teórico que se puede reciclar. El i.r. del 2-octenal mostro la banda de carbonilo en 1700 y en 1640 de la doble ligadura C=C. En r.m.p. el hidrógeno aldehídico aparece como un doblete (J=7) en 9.5 y los hidrógenos vinílicos como un doble triplete en 6.80 y un doblete de doblete en 6.00.

La conversión del 2-octenal (VI) a su "cianhidrina protegida" (I) se hizo como ya se ha descrito^{9b} por tratamiento con NaCN y ác. acético en tetrahidrofurano acuoso (0°C) seguido de protección de la cianhidrina cruda así obtenida con éter etil vinílico en medio ácido:

Esquema VI



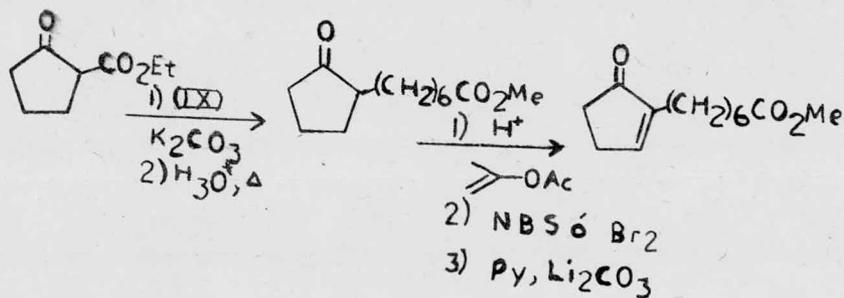
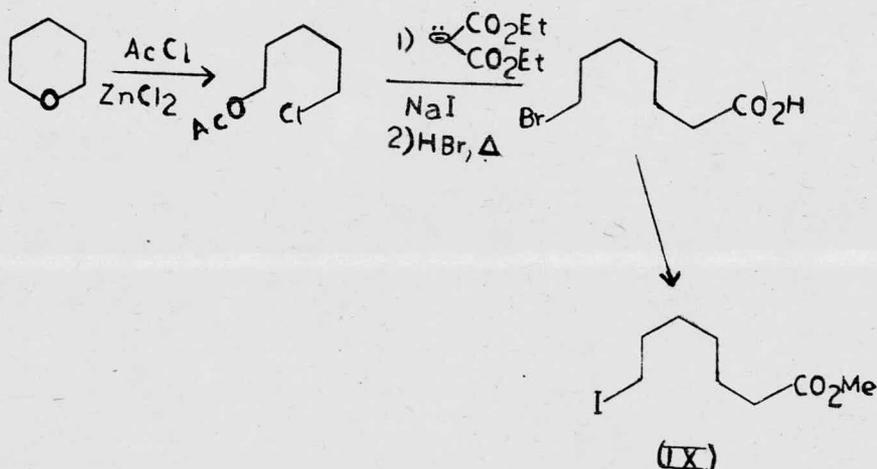
El rendimiento obtenido para (I) fué en éste caso mayor que el reportado (54% vs. 38%) habiéndose hecho la importante observación que es necesaria una vigorosa agitación durante la formación de la cianhidrina para que ésta sea completa. En caso contrario -- queda aldehído sin reaccionar disminuyendo el rendimiento. La "cianhidrina protegida" (I) es un líquido incoloro p. eb. 89-92°/0.05 mm. que al igual que otras debe mantenerse en recipientes bien cerrados para -- protegerla de ambientes húmedos y ácidos. En el i.r. presenta como bandas mas distintivas las debidas a la ligadura C=O del grupo protector -- en 1030-1150, y en r.m.p. el Ha se alcanza a observar como un par de -- tripletes ligeramente dividido en 6.03 ($J_{ab}=16$, $J_{ae}=6.5$ y $J_{ac}=2$), el H_b con un par de dobletes triplemente dividido en 5.47 ($J_{ab}=16$, $J_{bc}=5.5$ y $J_{be}=1$), el H_c se muestra como dos dobletes ($J_{bc}=5.5$) en 5.84 y 5.92 -- sobrepuestos a la señal ancha del H_d y los hidrógenos alílicos e como un par de tripletes en 2.00 ($J_{ea}=6.5$, $J_{ef}=7$). Las señales correspondientes al grupo protector también son observables en 3.40 (OCH_2CH_3) y 1.30 (OCH_2CH_3 y $\text{O} > \text{CH}-\text{CH}_3$) aunque por la existencia de los 2 centros asimétricos estas señales se ven mas complicadas de lo que se podría anticiparse por la multiplicidad teórica esperada. En realidad la única prueba de la presencia de los 2 diastereoisómeros en el producto son los 2 -- dobletes correspondientes al H_c ya mencionados, que han servido en éste y otros casos similares para hacer asignaciones equivalentes.



(I)

La ciclopentenona α -alquilada (II) es también un compuesto conocido¹¹ cuya preparación se encuentra descrita en patentes ó bien muy deficientemente mencionada en revistas por lo que fué necesario detenerse a investigar en los diferentes pasos a fin de tener la ruta mas eficiente dentro de nuestras posibilidades. La ruta elegida se muestra en el esquema VII:

Esquema VII



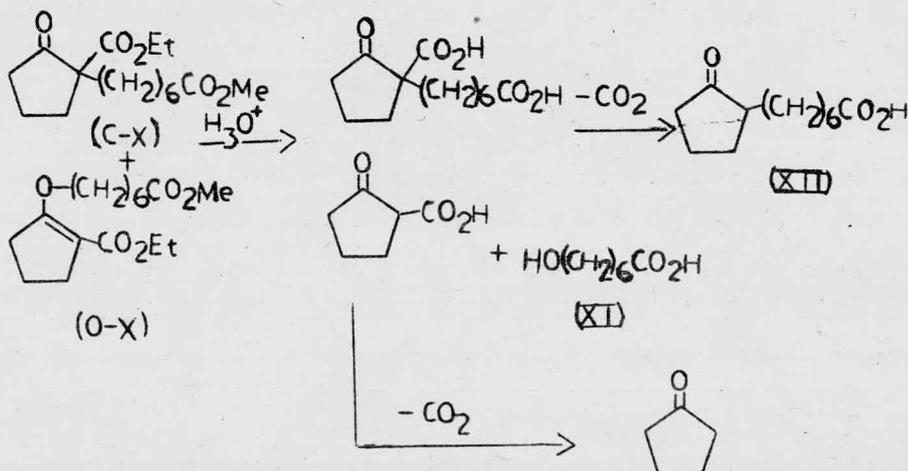
El tetrahydro pirano se convirtió en el cloro acetato (VIII) por la técnica de Synerholm¹² (87% de rendimiento) y sin aislar intermediarios se transformó en ácido 7-bromo heptanoico siguiendo las direcciones de Bowman¹³. Su éster metílico preparado en las condiciones de esterificación de Fisher, se obtuvo en 65% de rendimiento total a partir del cloro acetato (VIII). Esta sustancia solo se caracterizó por sus datos de i.r. que muestran al grupo C=O en 1740 y la ligadura C-Br en 640. Aunque muy probablemente este bromo éster pudiera ser efectivo para ser usado como agente alquilante de la 2-carbetoxiciclopentanona, nosotros preferimos usar el derivado yodado correspondiente (IX) por ser más reactivo. Esta sustancia se obtuvo en rendimiento casi cuantitativo por desplazamiento con NaI en acetona del 7-bromo heptanoato de metilo. Este yodo éster (IX) presenta un i.r. muy parecido al del bromo éster de partida notándose el C=O en 1745. Su r.m.p. muestra el singulete del éster metílico en 3.60 casi sobrepuesto al triplete del metileno base del yodo en 3.40 (J=7); además se alcanza a observar el triplete -- del CH₂ vecino al éster en 2.30 (J=6.5).

Después de probar varias condiciones para alquilar la 2-carbetoxiciclopentanona, se encontró que la forma mas adecuada, por los rendimientos obtenidos y por su simplicidad fueron usando un ligero exceso molar del derivado halogenado (IX) sobre la cetona con K₂CO₃ sólido anhidro como base y acetona como disolvente¹⁴. El producto obtenido en 73% de rendimiento es una mezcla 3:1 de productos de C y O-alquilación fácilmente reconocible éste último en la mezcla por su absorción en

el u.v., la presencia de una pequeña banda de absorción en el i.r. en 1620 y por el triplete en 3.15 ($J=6$) en su r.m.p. que se puede asignar al CH_2 etéreo. La relación de ambos productos se pudo calcular precisamente en base a ésta señal en r.m.p.. Por lo que se refiere a las otras señales esperadas, el cuarteto en 4.10 ($J=7$) se puede asignar al CH_2 del grupo etilo del éster y el singulete en 3.65 al metilo del éster de la cadena.

Como el producto de O-alkilación se debe destruir a fragmentos mas volátiles que el producto de C-alkilación durante el proceso de hidrólisis y descarboxilación (esquema VIII) no se hicieron intentos por separar las dos substancias sino que se llevó la mezcla al paso siguiente.

Esquema VIII

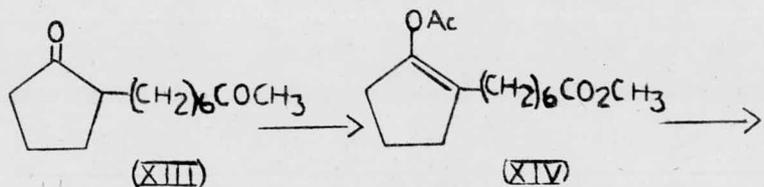


La mezcla ácida obtenida de este tratamiento -- (XI y XII) se volvió a esterificar por el método de Fisher y el producto crudo se purificó por destilación para dar XIII en 59% de rendimiento total. Esta sustancia muestra en el i.r. una banda gruesa en 1750 debido a la sobreposición de los 2 grupos C=O de ciclopentanona y éster, mientras que en r.m.p. la presencia del éster metílico es fácilmente reconocible por el singulete en 3.60.

Como una prueba adicional de la estructura de ésta sustancia se preparó la 2,4-dinitro fenil hidrazona del ceto ácido (XII) por las técnicas usuales, correspondiendo su p.f. (73-75°C) con el reportado para ella¹¹.

Uno de los principales problemas de ésta ruta se encontró precisamente en los pasos finales de la secuencia, esto es, durante la introducción de la insaturación en XIII (XIII--> II). Esta transformación se ha descrito¹¹ a través del derivado bromado (XV), el cual se preparó, en nuestro caso, a través del acetato de enol (XIV) obtenido por tratamiento de (XIII) con acetato de isopropenilo en medio ácido. Este acetato de enol es un aceite incoloro que muestra en el i.r. -- bandas en 1760 y 1745 debido a los C=O del éster de enol y metílico respectivamente.

Esquema IX





La bromación del acetato de enol (XIV) con N-bromo succinimida acuosa ó mejor aun con Br_2 en CCl_4 dió un producto que aunque estable en el medio de reacción se descomponía rápidamente durante su aislamiento. Por lo tanto después de algunos intentos infructuosos de purificarlo se decidió utilizarlo inmediatamente de aislado en el paso de dehidrobromación. El método de dehidrobromación descrito por Bagli y Bogri para (XV) con $\text{H}_2\text{SO}_4^{11}$ no procedió bien en nuestro caso, encontrándose los mejores resultados con Li_2CO_3 en piridina a reflujo. La ciclo--pentenona (II) una vez purificada por destilación se obtuvo en 60% de rendimiento total (a partir de XIII). Sus datos espectroscópicos corresponden con los reportados mostrando en el u.v. una λ_{max} de 228 (ϵ 10, 250); en i.r. son mas característicos los $\text{C}=\text{O}$ del éster metílico (1745) y de la enona (1700) y los datos de r.m.p. muestran el protón vinílico como un singulete ancho en 7.25 y el éster metílico como un singulete en 3.60.

Una vez que se tuvieron los 2 reactantes se procedió a la reacción de adición conjugada. Esta se llevó a cabo utilizando las condiciones descritas por Stork^{6,7}, es decir, formando inicialmente el anión de la cianhidrina protegida (I) con la sal de litio de la isopropil amina a -78°C y agregando la enona (II) (veáse esquema III). La

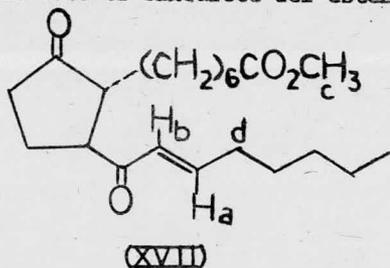
purificación del aducto así obtenido se hizo por cromatografía en florisil para separarlo de una pequeña cantidad de "cianhidrina protegida" que se recuperó. El rendimiento fué de \approx 55% sin tomar en cuenta las materias primas recuperadas.

Además de la diferencia de polaridad que presentan el aducto III y los reactantes, su caracterización final se hizo por sus datos espectroscópicos. Esta sustancia es transparente en el u.v., mientras que en i.r. las absorciones más características son las presentes en 1750 debido a los 2 grupos carbonilo presentes de éster y ciclopentanona y las bandas entre 1160 y 1020 debidas a la vibración C-O del grupo cetálico protector. En r.m.p. el éster metílico aparece una vez más como un singulete en 3.70 notándose además grupos de señales en 6.18 y 5.48 debido a los protones vinílicos de la cadena β , lo mismo que las señales en 5.00 (cuartetos $J=5$) 3.60 (cuartetos sobrepuestos) y en 1.30-1.50 (tripletes y dobletes) debido al grupo protector etoxi etílico.

Por analogía con adiciones similares las cadenas α y β deben estar dispuestas de una forma trans, lo cual fija estos dos centros asimétricos, sin embargo, los otros 2 centros quirales presentes hacen que el total de pares enantioméricos para (III) sea 4 lo cual explica lo complicado de la identificación y asignación de señales en r.m.p..

La hidrólisis ácida de (III) dió la cianhidrina (XVI) compuesto cuya inestabilidad potencial hizo que solo se carac

terizara por i.r. el cuál muestra el grupo OH a 3400 además de las bandas correspondientes a los otros grupos funcionales que no se modificaron durante el tratamiento. Esta cianhidrina fué el compuesto clave para las transformaciones que siguieron ya que por un lado el tratamiento básico dió en 60% de rendimiento la dicetona (XVII) que muestra en el i.r. bandas en 1750 debidos a los carbonilos de ciclopentanona y éster y en 1700 y 1675 debidos al C=O α , β no saturado en sus conformaciones s-cis y s-trans respectivamente. El sistema vinílico conjugado al carbonilo se pudo identificar también por r.m.p. la cual presenta un par de tripletes ($J_{ab}=16$, $J_{ad}=6$) en 7.00 y un doblete en 6.15 ($J_{ab}=16$) asignados a los hidrógenos a y b respectivamente, también es fácilmente observable el sinquete del éster metílico en 3.68.

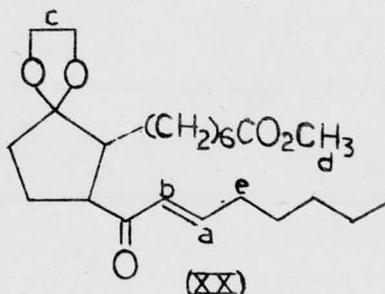


La reducción con NaBH_4 a 0°C de (XVII) dió entonces el 11-desoxi-13-hidroxi prostanoide de la serie F_1 (XVIII) en 93% de rendimiento, con toda seguridad como una mezcla de diastereoisómeros aunque en c.p.f. sólo se pudieron observar 2 manchas. En i.r. ésta sustancia presenta una banda de fuerte intensidad en 3400-3200 debido a los grupos OH y en 1740 debido al éster metílico. Su espectro de r.m.p. es bastante complicado (posiblemente por ser mezclas de isómeros) --- siendo solo dignos de mencionar una banda ancha en 5.51 debido a los --

protones vinílicos, el singulete en 3.68 debido al éster metílico, un grupo de señales en 4.08 para el protón base del alcohol alílico y en 3.00 (señal ancha) que desaparece con D_2O para los grupos OH.

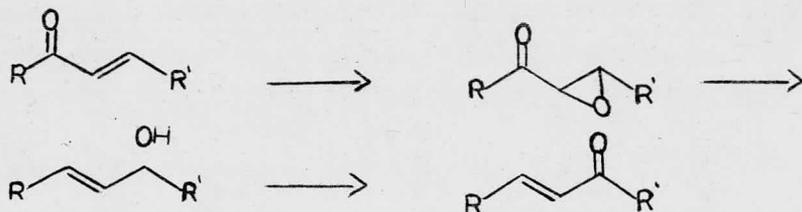
En un intento por correlacionar la cianhidrina (XVI) con un 15-oxi-prostanoide conocido¹⁵ como (XXII) (véase esquema XI) lo cual confirmaría su estructura, el compuesto (XVI) se catalizó a (XIX) en las condiciones usuales. La nueva cianhidrina así obtenida solo se identificó por su i.r. que muestra la banda en 3400 del grupo OH y en 1745 del carbonilo del éster.

El tratamiento básico (NaOH acuosa) de (XIX) - dió entonces la monocetona insaturada (XX) que como era de esperar - mostró datos espectroscópicos muy parecidos a los del compuesto (XVII). En el i.r. se observa en 1740 el grupo C=O del éster y en 1700, 1670 y 1630 las correspondientes a las conformaciones s-cis y s-trans de la enona y de la doble ligadura respectivamente. Su r.m.p. presenta el doble triplete en 6.79 ($J_{ab}=16$, $J_{ae}=7$) para el protón vinílico a, un doble triplete en 6.02 ($J_{ab}=16$ y $J_{be}=1$) para el protón vinílico b, un singulete en 3.87 para los protones del grupo dióxolano y un singulete en 3.61 para el éster metílico.

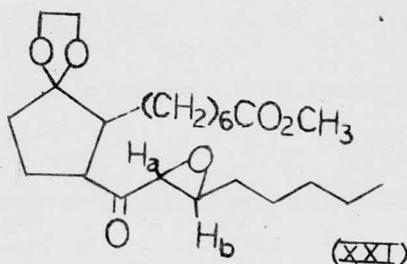


Por parecernos la forma mas simple, se trató de intercambiar el grupo C=O de la posición 13 de (XX) a la posición 15 - por la llamada transposición de Wharton¹⁶ que consiste en tratar con - hidrato de hidrazina una α, β epoxi cetona:

Esquema X



La α, β epoxi cetona (XXI) se preparo en 58% de rendimiento a partir de (XX) por tratamiento con H_2O_2 en medio alcali- no. Esta nueva substancia ya no absorbe en el u.v., mientras que en el i.r. se observa el corrimiento esperado para el grupo C=O saturado en comparación con el presente en la enona (XX). Su espectro de r.m.p. -- presenta los singuletes en 3.92 y 3.65 correspondientes al grupo dioxo- lano y éster metílico respectivamente y un doblete en 3.40 (J-2.5) y - multiplete en 2.93 para los protones base del epóxido a y b respectiva- mente.

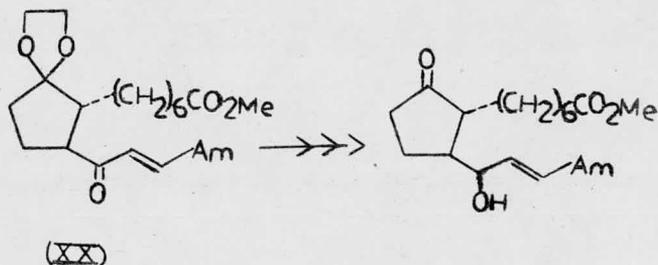


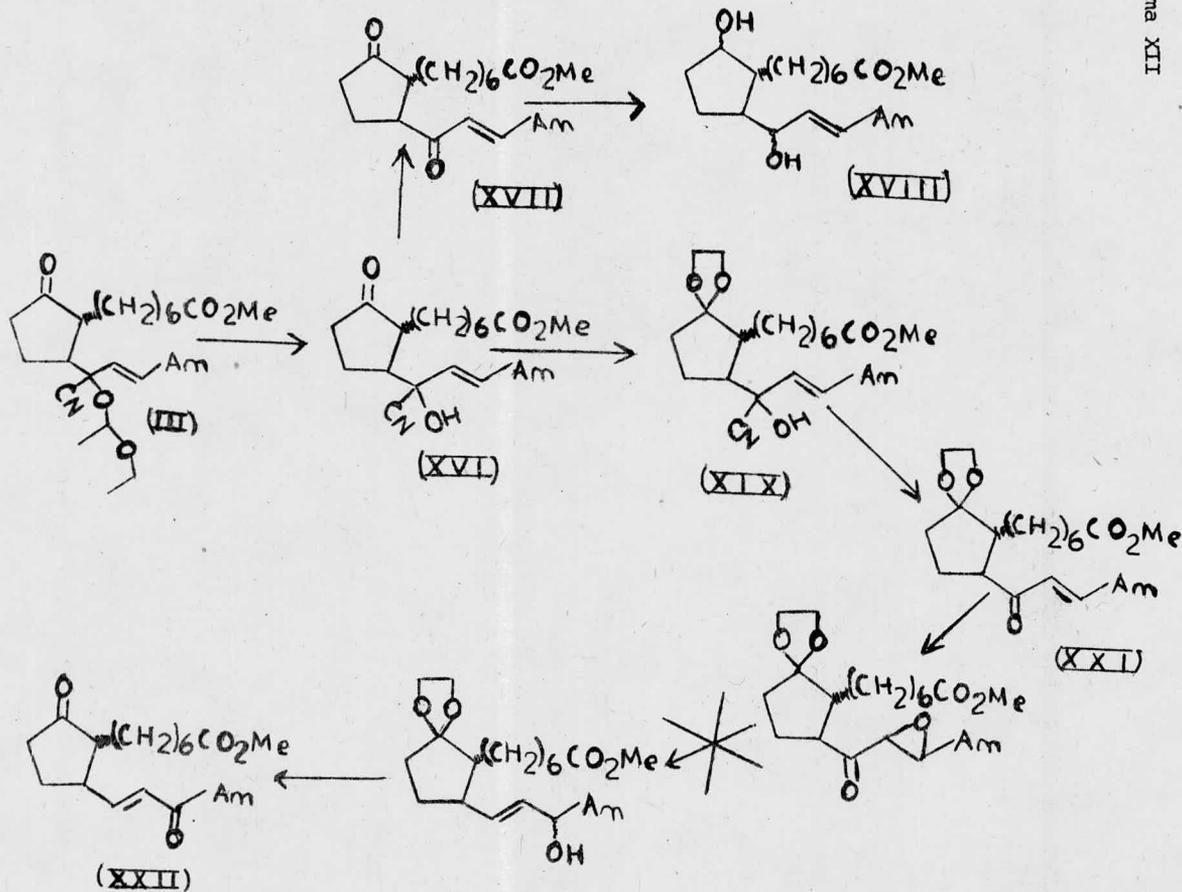
Desafortunadamente, en varias condiciones probadas para efectuar la transposición de Wharton propiamente dicha sobre (XXI) se obtuvieron mezclas complejas de sustancias que aunque mostraron bandas en 3300 en el i.r. (lo que sugiere la presencia de grupos OH) resultaron difíciles de separar. Pensando en la posibilidad de mezclas de isómeros (en la doble ligadura y en el grupo OH) se trató de quitar cuando menos a uno de ellos por oxidación con MnO_2 ó con 2,3-dicloro-5,6-dicianoquinona mas no se tuvo éxito tampoco.

Las diferentes transformaciones hechas a partir del aducto (III) se muestran en el esquema de la página 19.

Finalmente se debe hacer notar que potencialmente la sustancia (XX) se debe poder transformar a un prostanoide de la serie E (por reducción seguido de hidrólisis), lo cual se piensa realizar en un futuro, siempre y cuando se encuentren los medios para hacer las pruebas biológicas necesarias que haga valer la pena repetir las secuencias aquí descritas.

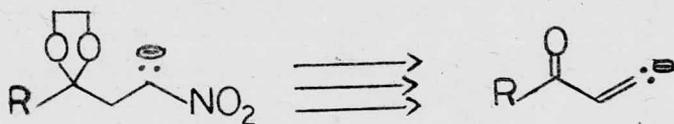
Equema XI





b) γ -Nitro cetales como precursores potenciales de la cadena β :

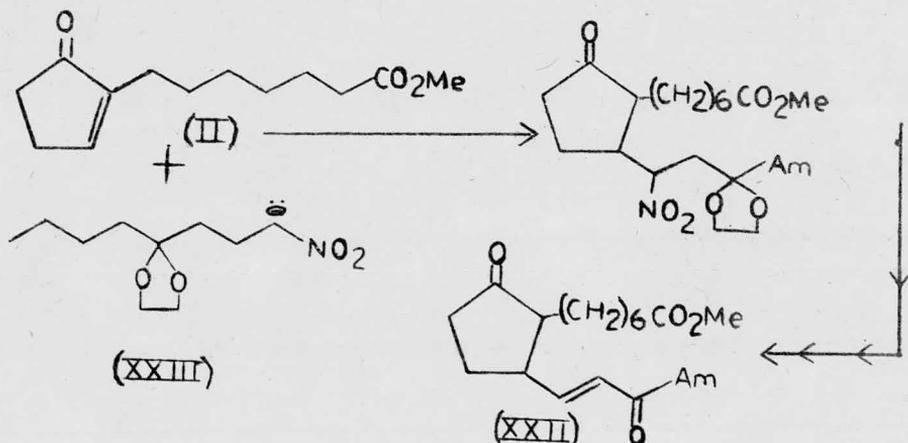
Recientemente de estos laboratorios se presentó una tesis¹⁷ sobre el potencial sintético que muestran los aniones de γ -nitro cetales como equivalentes sintéticos del anión 3-oxo vinílico:



(XXIII)

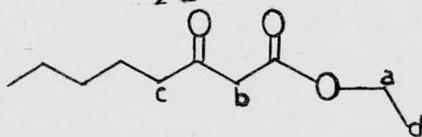
Debido al moderado éxito que se tuvo en el empleo de un reactivo de ese tipo en la síntesis de un precursor a un producto natural, pareció de interés intentar otro uso de esos reactivos ahora en el campo de los prostanoïdes. En efecto, conociendo que esos reactivos se adicionan en forma conjugada a enonas, la adición de un compuesto como (XXIII) R-Amilo a la enona (II) (véase la sección anterior) seguido de las transformaciones apropiadas deben conducir al prostanoïde:

Esquema XIII



Aunque existen varios reactivos que permiten efectuar esa transformación eficientemente, la importancia de probar és ta ruta es que, dada la relativa simplicidad de preparar el γ -nitro ce tal (XXIII)¹⁷ y a los supuestos buenos rendimientos conque generalmente se adicionan en forma conjugada los aniones de nitro compuestos a enonas, en caso de ocurrir se tendría una forma económica de introducir la cadena β en prostanoides.

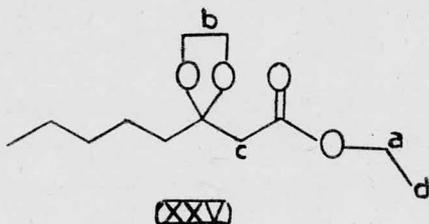
El γ -nitro cetal (XXIII) R=Amilo se preparó siguiendo una ruta similar a la descrita para un compuesto análogo¹⁷ (esquema XIV). La carboetoxilación de la 2-heptenona se hizo con Et_2CO_3 e NaH en benceno¹⁸ para dar en 80% de rendimiento el ceto éster (XXIV). En el i.r. se alcanzan a observar los 2 grupos C=O de éster (1750) y de cetona (1720) y en r.m.p. el grupo etilo del éster se muestra con el sistema típico del cuarteto en 4.20 y el triplete en 1.29 (J=7). Además el CH_2 b aparece como un singulete en 3.42 y un triplete en 2.5 (J=6) se puede asignar al CH_2 c.



(XXIV)

La protección del grupo carbonilo cetónico como su etilen cetal se hizo de la forma usual (etilenglicol, TosOH, C_6H_6) para dar (XXV) (90% de rendimiento); en el i.r. de (XXV) solo se observa ahora un grupo C=O en 1750, mientras que en r.m.p. el singulete en 4.00 nos asegura la presencia del grupo cetálico. Otras señales impor-

tantes observadas en la r.m.p. de (XXV) son el éster etílico con su cuarteto y triplete en 4.18 y 1.25 ($J=7$) respectivamente y el singulete del CH_2 c que se ha corrido a 2.65.

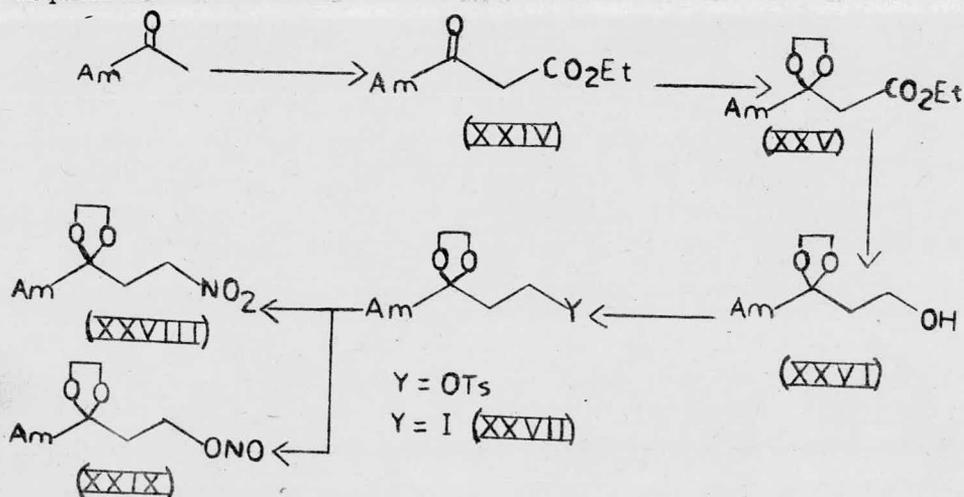


Por reducción con LiAlH_4 de (XXV), se obtuvo el alcohol (XXVI) en alto rendimiento (93%) el cual se identificó fácilmente por su mayor polaridad en c.p.f. con respecto al éster (XXV) y a la sustitución en el i.r. de la banda del carbonilo de éster por la del grupo OH en 3450. Por otro lado la ausencia en r.m.p. de las señales debidas al grupo etilo también confirman la desaparición del grupo éster, conservandose el singulete del cetal en 3.90.

El tosilato del alcohol (XXVI) se hizo entonces por el método de la piridina (ó Et_3N que funcionó igual) y el producto crudo, caracterizado por la ausencia en el i.r. de las bandas de alcohol y la presencia de las bandas de tosilato en 1370, 1190, 1180 y 810 se desplazó con NaI en 2-butanona para dar el yodo cetal (XXVII) en 91% de rendimiento a partir del alcohol (XXVI). Esta substancia es inestable por lo que generalmente se usó el producto crudo para el siguiente paso. Su espectro en el i.r. muestra la desaparición de las bandas debidas al tosilato y la aparición de la banda de absorción débil C-I en 530.

Para completar la secuencia, el halógeno en -- (XXVII) se desplazó con AgNO_2 en éter seco según las direcciones de Kornblum¹⁹ descritas para un caso similar obteniéndose en 63% de rendimiento el γ -nitro cetal deseado (XXVIII) como un aceite amarillo pálido. El i.r. de ésta sustancia muestra las bandas típicas del grupo NO_2 en 1560 y 1390, siendo interesante hacer notar que aún en el producto crudo de reacción no se encuentra presente el nitrito isomérico (XXIX) (ausencia de bandas en ≈ 1650). El espectro de r.m.p. es también bastante claro notándose un triplete en 4.32 ($J=7$) debido al grupo CH_2 al nitro, el singulete en 3.90 debido al grupo etilendioxi y un triplete en 2.32 ($J=7$) debido al CH_2 de la cadena vecino al grupo cetálico y cercano al NO_2 .

Esquema XIV



En un primer intento de adicionar el nito cetal (XXVIII) a la enona (II) se usaron las condiciones descritas en la referencia¹⁷ (NaH en C_6H_6 a reflujo) recuperándose en un 50 y 75% respectivamente los reactantes. Posteriormente se llevaron a cabo un gran número de pruebas combinando la base (NaH, KH, tritón B), el disolvente (C_6H_6 , THF, t-BuOH, HMFA) y la temperatura (ambiente, reflujo) pero en todos los casos se recuperaron en cantidades variables los reactantes, además de otras sustancias que no se pudieron identificar. En la parte experimental se incluyen las pruebas hechas en los intentos de adicionar (XXVIII) a (II).

El que aparentemente no ocurra reacción entre (XXVIII) y (II) resulta difícil de racionalizar aunque se podría citar los siguientes factores como probables: (1) La enona (II) es poca reactiva debido a razones estéricas dados los tamaños del reactivo (XXVI) y la longitud de la cadena α en (II), (2) La presencia del grupo cetálico en (XXVIII) interfiere para la reacción y (3) No se han encontrado las condiciones apropiadas.

La primera parte de ésta tesis indica que el punto (1) es poco probable ya que la cianhidrina protegida (I) que presenta problemas estéricos mayores que el nito cetal (XXVIII) se pudo adicionar apropiadamente. Hay que hacer notar sin embargo, que el anión de (I) es mas reactivo que el de (XXVIII) y que por otro lado la mayor rigidez en (I) (debido a la doble ligadura) hacen que sus movimientos translacionales sean menores.

Por lo tanto, los resultados obtenidos con la cianhidrina protegida indican que los problemas estéricos de la enona (II) no son importantes siempre y cuando la reactividad del anión sea la apropiada.

La participación del punto (2) se pudo eliminar ya que el 1-nitro octano¹⁹ (que no posee el grupo cetálico de (XXVIII)) tampoco se adiciona a (II) en las mismas condiciones probadas para -- (XXVIII). Como se ha descrito que el nitrometano (que posee los mínimos problemas estéricos para un nitro alcano) si se adiciona a la enona (II) usando tetrametil guanidina²⁰ ó metóxido de sodio¹⁵ como bases y además el anión de un γ -nitro cetal también se ha adicionado a otra enona (ciclohexenona)¹⁷, es obvio que falta seguir investigando para encontrar las condiciones experimentales que permitan la adición.

En resumen se podría decir que la búsqueda de - éstas condiciones apropiadas deben estar dirigidas a aumentar la reactividad del anión de (XXVIII) para vencer la oposición de los efectos estéricos de la cadena α en (II), algo que no parece fácil de modificar.

PARTE EXPERIMENTAL

NOTAS:

El término "se trabajó de la forma usual" significa extraer con el disolvente orgánico indicado, lavar con solución saturada de NaCl , secar sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente empleando un evaporador rotatorio Büchi.

La pureza de las sustancias obtenidas se determinó cualitativamente por cromatografía en placa fina (c.p.f.) usando placas de 7.5×2.5 cm. cubiertas de SiO_2 GF-254 de Merck como adsorbente. Las purificaciones y/o separaciones por c.p.f. preparativa se hicieron empleando placas de dimensiones apropiadas (20×20 cm. ó 20×100 cm.) con el mismo adsorbente. La mezcla de disolventes empleado como eluyente se indican entre paréntesis junto con la proporción en que se usaron y el número de veces que se eluyó. La localización de las sustancias en la placa (cualitativa ó preparativa) se hizo usando una lámpara Minera light UV SL-25 en caso de que absorbieran en el u.v., ó en caso contrario usando como reveladores: (a) vapores de yodo, (b) solución al 20% de CoSO_4 en H_2SO_4 al 20% seguido de calentamiento ó (c) solución al 20% de vainillina en H_2SO_4 al 20% seguido de calentamiento.

Los datos espectroscópicos de las sustancias se obtuvieron en los siguientes instrumentos, con las unidades e indicaciones que se muestran:

Absorción en el ultravioleta (u.v.): Perkin-Elmer 202. Se usó metanol como disolvente, las unidades son nanómetros (nm).

Absorción en el infrarojo (i.r.): Perkin-Elmer 337. Las determinacio--

nes se hicieron en película para los líquidos, las unidades son cm^{-1} . Resonancia magnética de protón (r.m.p.): Varian EM-360, se usó CCl_4 como disolvente a menos que se indique lo contrario y tetrametil sila no como referencia interna. Las unidades para los desplazamientos químicos son partes por millón (p.p.m.) utilizando el parámetro δ . Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Herzs (Hz). La multiplicidad de las señales se abrevian con la letra inicial de sus nombres (s=singulete, d=doblete, t=triplete, ..., m=multiplete).

Por comodidad se han usado las siguientes abreviaciones para algunos disolventes y reactivos: Hex=hexano, AcOEt=acetato de etilo MeOH=metanol, AcOH=ácido acético, t-BuOH=terbutanol, THF=tetrahidrofurano, HMFA=hexametilfosfórico triamida, NBS=N-bromo succinimida, TosOH=ácido p-toluen sulfónico, Tritón B=hidróxido de trimetil bencilamonio

Se agradece a las Quím. Graciela Chávez y Silvia Mendoza por los espectros de i.r. y a la Quím. Ernestina Cervera por los espectros de r.m.p.

2,4-Bi(n-amil)-6-etoxi-1,3-dioxano (VII):

1 ml. de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ se diluyó con 50 ml. de éter y se enfrió en un baño de hielo. A ésta solución se le fué agregando con agitación magnética, gota a gota una mezcla de 24 g. (0.24 moles) de hexanal y 10-12 g. (0.14-0.16 moles) de éter etil vinílico (\approx 1 hora). La adición se hizo a una velocidad tal que la temperatura interna de la solución se mantuviera entre 5 y 10°. Una vez terminada la adición se dejó llevar a temperatura ambiente y se mantuvo así por 1 hora. Se agregó solución saturada de NaHCO_3 y se trabajó de la forma usual para dar 31-32 g. (94-97% de rendimiento) de producto crudo como un aceite casi incoloro que se usó como tal para el siguiente paso de la reacción.

i.r. bandas anchas a 1150-1100 (ν C-O-C).

r.m.p. señales complejas en 4.85 y 4.45 debida a hidrógenos acetálicos.

2-Octenal (VI):

30 g. (0.11 moles) del 1,3-dioxano (VII) se mezclaron con 250 ml. de HCl al 15% y se calentaron a reflujo por 15-30 mins. mientras se agitaba vigorosamente. Se agregaron 500 ml. de agua y se arrastró con vapor el producto de la reacción hasta que el destilado no mostró la presencia de producto orgánico (ausencia de turbidez). Se saturó el destilado con NaCl y se trabajó de la forma usual (éter). El producto crudo se destiló fraccionadamente primero a 20 mm. para quitar el hexanal (recuperación aproximada de 50%) y después a 7 mm. para obtener el 2-octenal (VI) puro 10 g. (72% de rendimiento) p.eb. 73-74°/7 mm..

i.r. banda pequeña a 2750 (ν C-H), 1700 (ν C=O), 1640 (ν C=C), 975 (δ H-C=C-H trans).

r.m.p. en 9.5 hidrógeno aldehídico (J=7), 6.80 doble triplete (J=16 y 6) ($-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CHO}$), 6.00 doblete de doblete (J=7 y 16) ($-\text{CH}_2-\text{CH}-\underline{\text{CH}}-\overset{\text{H}}{\text{C}}=\text{O}$) 2.31 triplete doble (J=7 y 6) ($\text{R}-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}=\text{C}$), triplete (J=5) en 0.91 del metilo y banda compleja a 1.37.

2(α -etoxi etoxi)-3-nonenitrilo (I):

Se disolvieron 1.76 g. (35.9 mmoles) de NaCN en 8 ml. de agua, se le agregó 4-5 ml. de tetrahidrofurano y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla anterior se agitó vigorosamente (agitador magnético) y se le fué agregando gota a gota en un período de aproximadamente 1 hora una solución fría de 3 g. (23.8 mmoles) de 2-octenal en 2.15 g. (35.8 mmoles) - de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se continuó agitando vigorosamente en el baño de hielo por 1 hora más después que se terminó la adición. El THF se eliminó por destilación a presión reducida (trompa de agua, ino calentar!) se saturó con NaCl y se trabajó de la forma usual, procurando lavar con abundante agua la solución etérea de la cianhidrina hasta alcanzar un pH neutro y sin calentar por arriba de temperatura ambiente al evaporar el disolvente.

A la cianhidrina cruda se le agregó una gota de HCl concentrado y con agitación manual se le fué agregando en pequeñas porciones éter etil vínilico. Al inicio de la adición se nota una reacción exotérmica vigorosa que va disminuyendo progresivamente hasta no notarse (manualmente) - incremento de temperatura. En este punto la reacción ya es completa, lo

cual se puede confirmar por c.p.f. (Hex 5.5-AcOEt 0.5, varias eluciones) Se diluye con solución saturada de NaHCO_3 y se trabaja de la forma usual (éter) para dar 2.89 g. (54% de rendimiento) del producto p.eb. - 89-92°/0.05 mm..

i.r. banda debil en 1675 (ν C=C), bandas gruesas 1150, 1080, 1055, - 1030 (ν C-O-C) banda mediana a 950 (δ H-C=C-H fuera del plano)

r.m.p. (CDCl_3) doble triplete de doblete (J=16,6.5 y 2) a 6.03, doblete doble triplemente dividido a 5.47 (J=16,5.5 y 1) ($\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{CN}}{\text{C}}\text{H}$) dos dobletes (J=5.5) en 5.84 de $-\overset{\text{CN}}{\text{C}}\text{H}-$, sobrepuestos a la señal ancha de $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ en 5.92, par de tripletes de $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ en 2 (J=6.5 y 7).

Acetato de 5-cloro amilo (VIII):

Se siguió la técnica de Synerholm¹². A una mezcla de 30 g. (0.35 moles) de tetrahidropirano y 35 g. (0.44 moles) de cloruro de acetilo se le agregó en pequeñas porciones 5.5 g. (0.04 moles) de ZnCl_2 recién fundido y finamente pulverizado. La reacción es ligeramente exotérmica haciéndose rápidamente amarilla y después obscura. Se dejó refluendo suavemente por toda la noche, se enfrió, se diluyó con benceno y se le agregó hielo. Se agregó NaHCO_3 sólido en pequeñas porciones (PRECAUCION) hasta que no se hizo mas espuma, se separaron las fases y después de reextraer la fase acuosa con benceno, las capas orgánicas combinadas se trabajaron de la forma usual. El residuo se destiló a presión reducida para dar 50 g. (87% de rendimiento) de un aceite incoloro p.eb. - 90-93°/9 mm..

i.r. banda intensa en 1745 (ν C=O), bandas anchas 1240, 1050 (ν C-O).

r.m.p. señal en 2.00(s, CH_3CO_2^-); 3.53(t, $J=6.1$, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 4(t, $J=6.0$, $\text{CH}_2\text{-OCO}$).

7-Bromo heptanoato de metilo:

Se siguió la técnica descrita por Bowman¹³ con ligeras modificaciones.

En un matraz de 3 bocas de 250 ml. con embudo de adición, refrigerante y entrada para nitrógeno se preparó una solución de EtONa, agregando en pequeñas porciones 7.17 g. (0.31 g-átomo) de Na a 50ml. de EtOH absoluto (PRECAUCION: Enfriar en un baño de agua cuando sea necesario). Se agregó gota a gota 48.43 g. (0.3 moles) de malonato de dietilo y se dejó agitando a t.a. por 3 horas. Se le agregó 2.07 g. de NaI y finalmente una solución de 45.11 g. (0.27 moles) de acetato de 5-cloro amilo en 50 ml. de EtOH absoluto. La mezcla de reacción se llevó a una temperatura de 110° (baño de aceite) y se dejó así durante 6 horas. La mayor parte del etanol y el acetato de etilo generado en la reacción se eliminaron por destilación y el residuo se enfrió y se aciduló con H_2SO_4 al 5%. Se saturó con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, se extrajo con benceno (2x400 ml.) y se trabajó de la forma usual para dar un residuo oscuro que se disolvió en 50 ml. de AcOH glacial, se le agregó 50 ml. de HBr al 50% y se destiló lentamente usando una columna de Vigreux para separar eficientemente el acetato de etilo y el bromuro de etilo así formados (en 3 horas el volumen de destilado fué de aproximadamente 40 ml.). Para completar la descarboxilación se agregó al residuo 5 ml. de H_2SO_4 20 N y se calentó a reflujo por una hora más. Se enfrió, se agregaron 50 ml. de HBr al 50% y 15 ml. de H_2SO_4 concentrado (PRECAUCION) y se calentó a 110° por 4 horas más. Se dejó enfriar, se diluyó con agua, se saturó con $(\text{NH}_4)_2$ -

SO_4 y se extrajo con éter (2x70 ml.). Después del trabajo usual, la solución etérea se decoloró con carbón activado y se evaporó a sequedad. El residuo se terminó de secar disolviendolo en C_6H_6 (400 ml.) y se separó el agua usando una trampa de Dean-Stark.

El ácido 7-bromo heptanoico así obtenido se esterificó con cloruro de hidrógeno metanólico (preparado de 300 ml. de metanol y 50 ml. de cloruro de acetilo) a reflujo durante \approx 15 hs. Después de quitar la mayor parte del metanol por destilación, se agregó cuidadosamente una solución saturada de NaHCO_3 (PRECAUCION: espuma) se extrajo con éter y se trabajó de la forma usual para dar 38.5 g. (65% de rendimiento) del bromo éster crudo.

i.r. banda en 1740 (\checkmark C=O) y en 640 (\checkmark Br-C).

7-Yodo heptanoato de metilo (IX):

Una solución del 7-bromo heptanoato de metilo (1 g., 4.4 meq.) en 50 ml. de acetona se trataron con 1 g. (6.6 mmoles) de NaI. Se calentó a reflujo toda la noche y se trabajó de igual forma a la preparación de XXVII. Se obtuvo 1.19 g. (98%) de un aceite incoloro p.eb. 90-92°/1.8mm

i.r. Banda intensa en 1745 (\checkmark C=O).

r.m.p. 2.8(t, J=6.5, $\text{CH}_2\text{-CO}_2$); 3.6(s, $\text{CH}_3\text{-O-}$); 3.38 (t, J=7, $\text{CH}_2\text{-I}$).

2-Carboetoxi ciclopentanona:

En un matraz de 50 ml. de 2 bocas se lavaron con hexano 0.574 g. (12 mmoles) de dispersión en aceite al 50% de NaH. Se cubrió con 10-15 ml. de tolueno seco y se calentó a 45° en un baño de aceite. Se le agregó gota a gota 1 g. (5.3 mmoles) de adipato de dietilo disuelto en 2-5 ml.

de tolueno y se continuó el calentamiento por 1 1/2.

Se dejó enfriar, se le agregó unas gotas de ácido acético y se diluyó con agua helada (PRECAUCION). Se separó la capa orgánica, se volvió a extraer la acuosa con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se trabajaron de la forma usual. El residuo se destiló a presión reducida obteniéndose 0.6 g. (73%) de un aceite incoloro p.eb. 92-94°/10 mm.

i.r. bandas intensas en 1760 y 1745 (ν C=O éster y cetona), bandas anchas en 1250, 1190, 1110 y 1035 (ν C-O-C).

2-Carboetoxi-2 (6'-carbometoxi hexil) ciclopentanona (C-X y O-X):

1.95 g. (7.2 mmoles) de 7-yodo heptanoato de metilo, 1 g. (6.3 mmoles) de 2-carboetoxi ciclopentanona y 3.69 g. (26.3 mmoles) de K_2CO_3 anhidro en 50 ml. de acetona seca, se calentaron a reflujo por 8 hrs.. La acetona se eliminó en el rotavapor, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter para dar después del trabajo usual y destilación de paso -- corto del exceso de yodo éster (Kugelrohr-Aldrich) 1.4 g. de producto -- crudo (73% de rendimiento). Esta substancia es una mezcla 3:1 de productos de C y O-alquilación según se pudo calcular por la relación de las señales observadas en el espectro de r.m.p. de la mezcla. Sin embargo, puesto que el producto de O-alquilación se debería destruir en los siguientes pasos, no se hizo ningún intento por separarlos.

i.r. banda gruesa a 1750 (ν C=O de los ésteres y cetona), banda en 1620 (ν C=C del enol).

r.m.p. 1.3(t, J=7, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO-}}$); 3.15(t, J=6 del etilo etéreo); 3.65 -
(s, $\underline{\text{CH}_3\text{OCO-}}$); 4.10(c, J=7, $\underline{\text{CH}_2\text{OCO-}}$)

2 (6'-carbometoxi hexil) ciclopentanona (XIII):

1.395 g. (4.7 mmoles) del ceto diéster anterior se disolvieron en 8 ml. se AcOH glacial, se le agregaron 10 ml. de HCl al 20% y se calentó a reflujo durante 5 horas. Se dejó enfriar, se saturó con NaCl, se extrajo con éter y se trabajó de la forma usual para dar 0.64 g. del ceto ácido crudo.

i.r. banda ancha 3300-2850 (\vee OH del ácido), 1750 y 1710 (\vee C=O de la ciclopentanona y el ácido carboxílico respectivamente).

Este ácido se identificó plenamente por la formación de su 2,4-dinitro fenil hidrazona p.f. 73-75⁰¹¹, preparado por el método general.

El ácido crudo anterior se esterificó de igual forma a como se describió para el ác. 7-bromo heptanoico (pág.31) usando 20 ml. de metanol seco y 5 ml. de cloruro de acetilo. Se obtuvo 0.63 g. (59% de rendimiento total) de un aceite incoloro p.eb. 126-130°/1.8 mm. (Kugelrohr-Aldrich).

i.r. banda gruesa 1750 (\vee C=O cetona y éster).

r.m.p. 3.60(s, $\underline{\text{CH}_3\text{OCO}}$); señales complejas en 2.15, 1.85 y 1.4.

Acetato de 2 (6'-carbometoxi hexil) ciclopentenilo (XIV):

1.1 g. (4.4 mmoles) del ceto éster (XIII) se disolvieron en 3 g. de acetato de isopropenilo recién destilado, se le agregó una cantidad catalítica de ácido p-TosOH y se calentó a reflujo durante toda la noche (\approx 15 horas). El exceso de acetato de isopropenilo se quitó en el rotavapor, se agregó solución saturada de NaHCO_3 y se trabajó de la for-

ma usual (acetato de etilo) para dar 1.2 g. (92% de rendimiento) de -- (XIV). Esta substancia se caracterizó solo por su espectro en el i.r., empleándose inmediatamente para el siguiente paso.

i.r. 1760 y 1745 (ν C=O del éster de enol y metílico respectivamente).

2 (6'-carbometoxi hexil) ciclopent-2-en-1-ona (II):

a) Se agregó gota a gota en un período de 30 min., una solución de - 0.8 g (5mmoles) de bromo en 1 ml. de CCl_4 a 1 g. (3.7 mmoles) de (XIV) disueltos en 3 ml. de CHCl_3 que contenían 3 ml. de agua y 0.37 g. (3.7 mmoles) de CaCO_3 . La mezcla heterogénea se agitó a t.a. por 1 hora, se separó la fase orgánica, se lavó con solución al 5% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se trabajó de la forma usual (evaporar el disolvente a la temperatura mas baja posible) para dar un aceite oscuro altamente inestable.

La bromo cetona anterior se disolvió en 10 ml. de piridina seca, se le agregó 0.19 g. (2.5 mmoles) de Li_2CO_3 y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se dejó enfriar, se diluyó con HCl al 5% y se trabajó de la forma usual (acetato de etilo) para dar 0.52 g. (62% de rendimiento) de un aceite amarillo pálido p.eb. $135-138^\circ/2.5$ mm..

b) 2.85 g. (0.01 moles) del acetato de enol (XIV), se disolvieron en THF acuoso y con agitación magnética se le agregaron en pequeñas porciones 1.85 g. de NBS (1.2 eq.). Se dejó agitando a t.a. durante 12 horas, se eliminó el THF en el rotavapor teniendo la precaución de no calentar la solución. El residuo se disolvió en CHCl_3 , se lavó con solución al - 5% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se trabajó de la forma usual, teniendo los mismos cuidados al eliminar el disolvente como se describe en la técnica (a). El

producto crudo se dehidrobromó siguiendo la técnica descrita anteriormente para dar (II) en 35-39% de rendimiento.

u.v. $\lambda_{\text{max.}} = 228$ (ϵ 10,250)

i.r. banda en 1745 y 1700 (ν C=O del éster metílico y enona respectivamente), banda en 1640 (ν C=C).

r.m.p. 7.25 singulete ancho del protón vinílico; 3.60 singulete del éster metílico.

9-oxo-13-ciano-13(α -etoxi etoxi)-14-prostanoato de metilo (III):

En un matraz de 100 ml. de tres bocas con agitador magnético, tubo de entrada para N_2 , trampa de humedad y capucha de hule para la introducción de los reactivos, se colocan bajo atmósfera de N_2 , 2.5 ml. de una solución hexánica al 12% de n-butil litio (300 mg., 1.1 equivalente) en 20 ml. de THF seco ($LiAlH_4$). Se enfria a $\approx -40^\circ$ y se agrega gota a gota mediante jeringa 475 mg. de isopropil amina seca (KOH). La solución de diisopropil amiduro de litio así formada se enfria a -78° (hielo seco-acetona) y se agrega una solución de 1.00 g. (4.5 mmoles) de la "cianhidrina protegida" (I) en 1.92 g. de HMFA seca (CaH_2). La solución roja que se forma se deja agitando a esta temperatura durante 5 min. antes de agregar una solución de 1 g. (4.46 mmoles) de la ciclopentona (II) en 5 ml. de THF seco. Se deja por 30 mins. a esta temperatura, se lleva a 0° y se diluye con agua. Después del trabajo usual (AcOEt); se purificó el producto crudo de reacción por cromatografía rápida en florisil ó SiO_2 (mejor). Se obtuvo 1.096 g. de aducto, como un aceite espeso ligeramente amarillo (55% de rendimiento).

i.r. 1750 (ν C=O éster y cetona), bandas anchas en 1160 y 1020 (ν C-O del grupo cetálico protector).

r.m.p. grupo de señales en 6.18 y 5.48 (protones vinílicos); en 5.00 (c, J=5), 3.60 (cuartetos sobrepuestos) y en 1.30-1.50 (tripletes y dobles) todas debidas al grupo protector etoxi etílico.

9, 13-dioxo-14-prostenoato de metilo (XVII):

En un matraz de 50 ml. se disolvieron 0.3 g. (0.67 mmoles) del aducto (III) en 15 ml. de THF y se diluyeron con 10 ml. de ácido sulfúrico al 5%. Se agregó suficiente AcOH hasta eliminar la turbidez y se dejó agitando a t.a. por aproximadamente 2 hrs., mientras el progreso de la reacción se controla por c.p.f. (Hex 5-AcOEt 1, 3 veces). El material orgánico volátil se eliminó al vacío y se extrae con CHCl_3 , y se trabaja de la forma usual. El producto crudo presenta banda en el i.r. a 3400 (ν -OH). Este producto se disolvió en CHCl_3 , se colocó en un embudo de separación junto con una solución fría de NaOH 1N (aprox. 40 ml.) y se agitó vigorosamente durante 30 mins., controlando la reacción por c.p.f. (Hex 5-AcOEt 1, 3 eluciones). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua hasta pH neutro y se trabajó de la forma usual. El producto crudo se purificó por c.p.f. preparativa (3 placas de 20x20) eluyendo con hexano 5-acetato de etilo 1, 2 veces. Se obtienen 140 mg. para un 60% de rendimiento.

i.r. 1750 (ν C=O de éster y cetona) bandas a 1700 y 1675 (ν C=O de la cetona conjugada en sus conformaciones s-cis y s-trans), 1640 (ν C=C conjugada), bandas anchas a 1240, 1190, 1160, 1140 (ν C-O), 985 (δ CH=CH fuera del plano).

9,13-dihidroxi-14-prostenoato de metilo (XVIII):

90 mg. (0.28 mmoles) de la dicetona (XVII) se disolvieron en 10 ml. de metanol seco, se le agregaron 46.20 mg. de NaBH_4 (4 eq.) y se dejó agitando magnéticamente a 0°C durante 1 hora para asegurar la reacción completa. Esta se puede controlar por c.p.f. (Hex 4-AcOEt 2). El exceso de NaBH_4 se destruyó con AcOH , se eliminó el disolvente al vacío, se agregó agua, se extrajo con CHCl_3 y se trabajó de la manera usual. Se obtuvo 85 mg. del diol (XVIII) para un rendimiento de 93%.

i.r. 3400-3200 (ν OH); 1740 (ν C=O), 975 (δ HC=CH fuera del plano).

r.m.p. señal ancha en 5.51 (protones vinílicos); 3.68 (s, éster metílico); 3.00 (señal ancha que desaparece con D_2O , -OH).

9-etilencetal del 9,13-dioxo-14-prostenoato de metilo (XX):

La cianhidrina obtenida de la hidrólisis ácida de 300 mg. (0.67 mmoles) del aducto (III) (pág. 37), se pusieron a reaccionar en benceno con 81 mg. (2 eq.) de etilen glicol y una punta de espátula de ácido p-toluen sulfónico como catalizador, mientras el agua formada en el curso de la reacción se separó con una trampa de Dean-Stark. Después de una noche a la temperatura de reflujo, se dejó enfriar, se agregó solución saturada de NaHCO_3 , y se trabajó de la forma usual para dar un aceite casi incoloro que se caracterizó por su i.r..

i.r. banda en 3400 (ν OH), 1745 (ν C=O éster), 1200, 1165, 1070 (ν C-O) y 975 (δ HC=CH fuera del plano).

El producto crudo de la reacción anterior se disolvió en CHCl_3 y se agitó vigorosamente con una solución fría de NaOH IN (35 ml.) en un -

embudo de separación. En aproximadamente 30 mins. la reacción era completa según se pudo observar por c.p.f. (Hex 5-AcOEt 1, 3 eluciones). - Se separó la fase orgánica, se lavó con agua hasta pH neutro y se trabajó de la forma usual. Se obtuvieron 191 mg. de (XX) (73% de rendimiento) i.r. 1740 (ν C=O éster), dos bandas para el carbonilo de la cetona en 1700 y 1670; banda en 1630 (ν C=C); 1250, 1200, 1080 (ν C-O).

r.m.p. doble triplete en 6.79 (J=16, 7)($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOR}$); doble triplete en 6.02 (J=16 y 1)($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOR}$); en 3.87 (s, protones del dioxolano); - 3.61 (s, éster metílico).

9-Etilen cetal del 9,13-dioxo-14,15-epoxi-prostanoato de metilo (XXI):

191 mg. (0.48 mmoles) de (XX) se disolvieron en 5 ml. de metanol, se enfriaron a 0°C y se añadió aprox. 0.5 ml. de H_2O_2 al 30% y unas gotas de una solución metánolica de NaOH, hasta alcanzar un pH de aproximadamente 9. La desaparición de la materia prima es completa en 10 mins. - pudiendo controlarse la reacción por c.p.f. (Hex 5-AcOEt 1, 2 elucio--- nes). Se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se trabajó de la forma usual (acetato de etilo) para dar 116 mg. del epóxido. (58% de - rendimiento).

r.m.p. (CDCl_3) 3.92 (s, protones del dioxolano); 3.65 (s, éster metílico); 3.40 (d, J=2.5, protón alfa a la cetona y base del epóxido); 2.93 (m, el otro protón base del epóxido); 0.90 (t, J=5, CH_3CH_2).

Rendimiento total desde (III) hasta (XXI): 42%.

Transposición de Wharton sobre (XXI):

100 mg. (0.24 mmoles) del epóxido (XXI) disueltos en metanol que contenía unas gotas de ácido acético, se enfriaron a 0°C y se le agregó -- gota a gota 20 mg. de hidrato de hidrazina al 95%. La reacción se controló por c.p.f. (Hex 5-AcOEt 1) hasta desaparición de la materia prima obteniéndose una mezcla compleja de productos que muestran en el i.r. - banda en 3400 debida al grupo OH. Debido a la poca cantidad de producto y a la gran cantidad de manchas que presentaba no se pudo caracterizar.

3-Ceto octanoato de etilo (XXIV):

Se siguió la técnica descrita por McAndrew y Riezebos para un caso si milar¹⁸. En un matraz de tres bocas de 300 ml. con embudo de adición, re frigerante y entrada para nitrógeno, se pusieron 75 ml. de benceno seco y 6.7 g. de dispersión al 50% en aceite mineral de NaH (140 mmoles) pre viamente lavado por decantación con hexano. La suspensión se agitó mag- néticamente a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y se a- gregó gota a gota en aproximadamente 10 mins. 17.7 g. (150 mmoles) de - carbonato de dietilo. Se calentó a la temperatura de reflujo y se agre- gó lentamente 11.4 g. (100 mmoles) de 2-heptanona (≈ 1 hora). Una vez - terminada la adición se continuó el reflujo por 1 hora mas, se dejó en- friar y se dejó en reposo toda la noche.

Se enfrió en hielo y se agregó cuidadosamente (PRECAUCION) 5 ml. de - ácido acético glacial, se disolvieron los sólidos agregando agua-hielo y se separaron las dos fases en un embudo de separación. La fase acuosa se volvió a extraer con éter (3x50 ml.), se combinaron los extractos -- bencénico y etéreo, se lavó con agua y se trabajó de la forma usual pa-

ra dar un aceite rojizo que se purificó por destilación al vacío. Se obtuvo 14.8 g. de un aceite incoloro p.eb. 90-100°/10 mm. (80% de rendimiento).

i.r. 1750 (ν C=O éster); 1720 (ν C=O cetona); 1150 y 1035 (ν C-O).

r.m.p. 4.20 (c, J=7, CH_2OCO); 3.42 (s, protones alfa tanto a la cetona como al éster); 2.50 (t, J=6, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 1.29 (t, J=7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); -- 0.91 (t, J=5, CH_3CH_2-).

Etilen cetal del 3-ceto octanoato de etilo (XXV):

En un matraz de 250 ml. con trampa de Dean-Stark y refrigerante se disolvieron 9.9 g. (53 mmoles) de (XXIV) en 125 ml. de benceno, se agregaron 11.5 g. (185 mmoles) de etilen glicol y una cantidad catalítica de TiSO_4 . La mezcla de reacción se calentó a reflujo por una noche (\approx 12 hrs.) colectándose en la trampa la cantidad teórica aproximada de agua (1 ml.).

Se dejó enfriar, se diluyó con solución saturada de NaHCO_3 y se separaron las dos fases. La acuosa se volvió a extraer con Et_2O (2x30 ml.) y los extractos orgánicos combinados se trabajaron de la forma usual.

Por destilación del producto crudo a presión reducida se obtuvo (XXV) puro como un aceite incoloro 11 g. (90% de rendimiento) p.eb. 107-108°/2.1 mm..

i.r. 1750 (ν C=O éster); 1065 y 1180 (ν C-O).

r.m.p. 4.18 (c, J=7, CH_2OCO); 4.00 (s, protones del dioxolano); 2.65 (s, protones alfa al éster y cetal); 1.25 (t, J=7, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$); 0.91 (t, J=5, CH_3CH_2-).

Etilen cetal del 3-ceto-1-octanol (XXVI):

En un matraz de 3 bocas de 250 ml. con embudo de adición y refrigerante se suspendieron 2.5 g (66 mmoles) de LiAlH_4 en aproximadamente 75 ml de THF seco. Se enfrió en un baño de hielo y con agitación magnética se agregó lentamente una solución de 12 g. (52 mmoles) de (XXV) en 25 ml. de THF (\approx 30 mins.). Se dejó refluendo suavemente durante la noche -- (12-15 hrs.).

Se destiló aproximadamente 50 ml. del THF, se dejó enfriar y se agregó cuidadosamente en ese orden 2.5 ml. de agua (PRECAUCION), 2.5 ml. de solución al 15% de NaOH y luego suficiente agua (2-3 ml.) hasta que el color del sólido cambió de gris a blanco. Se filtró, lavando abundantemente la ~~pasta~~ de sales de aluminio. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 anhidro y se trabajó de la forma usual para dar 9.13 g. (93% de rendimiento) del alcohol (XXVI) como un aceite incoloro ó amarillo muy pálido de una pureza aceptable para ser usado como tal - en las siguientes reacciones. Si se desea, este alcohol se puede destilar a presión reducida para una mas alta pureza p.eb. $82-85^\circ/1.8$ mm.

i.r. 3450 (ν OH); 1150 y 1080 (ν C-O).

r.m.p. 3.90 (s, protones del dioxolano); 3.55 (t, $J=6$, $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$); 3.12 - (s, desaparece con D_2O , -OH); 0.91 (t, $J=5$, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2-}$).

Tosilato del etilen cetal del 3-ceto-1-octanol:

A 3 g. (16 mmoles) del alcohol (XXVI) disueltos en 10-15 ml. de Et_3N seca y enfriados en un baño de hielo, se le agregó en pequeñas porciones 4.23 g. (22 mmoles) de cloruro de p-toluen sulfonilo. Se dejó -

en el baño de hielo durante 30 mins., agitando manualmente la masa cristalina formada de vez en vez. Se dejó en el refrigerador toda la noche, se eliminó la mayor parte de la trietilamina al vacío sin calentar y al residuo se le agregó agua-hielo y se dejó reposando por 30 mins.. Se trabajó de la forma usual (CH_2Cl_2) para dar 5.2 g. (96% de rendimiento) del tosilato como un aceite amarillo pálido espeso que teniendo una pureza aceptable se usó como tal para el siguiente paso.

i.r. 1370, 1190, 1180 y 810 (ν S=O).

Etilen cetal del 3-ceto-1-yodooctano (XXVII):

El tosilato crudo obtenido de la reacción anterior (5.2 g., 15 mmoles) se disolvió en 50 ml. de 2-butanona, se le agregó 7.86 g. (52 mmoles) de NaI y se calentó a reflujo durante toda la noche (\approx 15 hrs.).

La mayor parte del disolvente se evaporó en el rotavapor, el residuo se disolvió en agua y se trabajó de la forma usual (éter, 3x15 ml.) -- dándole a la fase orgánica lavados adicionales con solución al 5% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ para quitar el yodo liberado en la reacción. Se obtuvieron 4.3 g. (95% de rendimiento) de un aceite rojizo que se usó como tal en el siguiente paso. Esta substancia es muy inestable aún y cuando se le guarde en el refrigerador por lo que se recomienda su uso lo mas rápido posible.

i.r. 560 (ν I-C).

Etilen cetal del 3-ceto-1-nitrooctano (XXVIII):

A 1.78 g. (6 mmoles) del yodo compuesto (XXVII) en 25-30 ml. de éter seco, se le agregó 3.85 g. (25 mmoles) de AgNO_2 seca recién preparada -

según Kornblum¹⁹. La mezcla heterogénea se protegió de la luz y se dejó agitando durante 4 días a t.a.. Las sales de plata se removieron por filtración de la suspensión a través de celita, se lavó abundantemente el residuo con CH_2Cl_2 caliente y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad. Se obtuvo 0.74 g. (63% de rendimiento) del nitrato compuesto (XXVIII) como un aceite amarillo pálido.

i.r. 1570 y 1395 (νNO_2).

Intentos de la adición conjugada de (XXVIII) a la enona (II):

a) Con NaH como base: Se disolvieron en 10 ml. de C_6H_6 seco 72 mg. -- (0.32 mmoles) de la ciclopentenona (II) y 72 mg. (0.33 mmoles) del nitrato cetal (XXVIII), se le agregó 42 mg. de dispersión al 50% de NaH en aceite mineral y se dejó agitando a t.a. durante 4 días. Se adicionó una gota de AcOH, se diluyó con agua, se extrajo con AcOEt y se trabajó de la forma usual. El producto crudo se purificó por c.p.f. preparativa (Hex 5 -AcOEt 1) recuperándose 16 mg. de (XXVIII) y 22 mg. de (II). No se pudo identificar ninguno de los muchos productos de la reacción.

Se hicieron también reacciones similares a la anterior con las siguientes variaciones (1) En atmósfera de N_2 , formando el anión del nitrato cetal y después agregando la enona y (2) A la temperatura de reflujo del C_6H_6 , en ambos casos se recuperaron cantidades apreciables de los reactantes sin poderse identificar algún otro producto.

b) Con Tritón B como base: 0.4 g. (1.8 mmoles) de (XXVIII) y 0.4 g -- (1.7 mmoles) de (II) se disolvieron en 20 ml. de t-BuOH, se le agregó 3

gotas de solución metánolica al 40% de Tritón B y se dejó agitando a t._{a.} por 8 días. Se agregó unas gotas de AcOH, se evaporó el disolvente al vacío, se diluyó con agua y se trabajó de la forma usual (CHCl₃). -- Después de la purificación del producto crudo por c.p.f. preparativa (ver técnica (a)) se recuperaron 85 mg. del nitro cetol (XXVIII) y 45 mg. de la ciclopentenona (II).

Una recuperación similar de los reactantes aunque con mezclas algo más complicadas se obtuvo cuando la reacción anterior se hizo a la temperatura de reflujo del t-BuOH por 24 hrs.

c) Con KH como base: Una solución de 100 mg. (0.44 mmoles) de (II) y 106 mg. (0.48 mmoles) de (XXVIII) en 25 ml. de C₆H₆ seco se dejó agitando a t._{a.} durante 24 hrs., con una cantidad catalítica de KH. Como al cabo de este tiempo no se observó reacción, se agregó 20 ml. de THF y 5 ml. de HMFA para aumentar la polaridad del medio y se dejó 2 días más a t._{a.} Se agregó unas gotas de MeOH, se diluyó con agua y se trabajó como en los casos anteriores. Se recuperó 22 mg. del nitro cetol (XXVIII) y 54 mg. de la ciclopentenona (II), obteniéndose además 16 mg. de una substancia que parece ser la ciclopentenona (II) desconjugada.

1-Nitrooctano:

Se preparó según las direcciones de Kornblum¹⁹. A partir de 1.44 g. de AgNO₂ y 1.2 g. (6.2 mmoles) de 1-bromooctano se obtuvo 0.94 g. (95% de rendimiento) del 1-nitrooctano.

Intento de adición conjugada del 1-nitrooctano a la enona (II):

Solo se intentó la adición usando NaH como base y condiciones simila-

res a las indicadas en la pág.44. Se usaron C_6H_6 y THF como disolventes sin éxito.

CONCLUSIONES

1. Se indica la preparación en buen rendimiento de varios 13-oxi-prostanoides utilizando como reacción clave la adición conjugada de una cianhidrina protegida a una enona.
2. La actividad biológica que han mostrado 13-oxi-prostanoides sintetizados en otros laboratorios sugiere la posibilidad que los aquí preparados tengan actividades biológicas parecidas, aunque éste punto queda para ser probado en el futuro.
3. Se mejoran los rendimientos en la preparación de varias de las materias primas aquí utilizadas.
4. Se describe la síntesis de un γ -nitro cetal, sugiriendo su uso como posible precursor para la cadena β de prostanoides.
5. Se detallan algunos aspectos mecanísticos en ciertas reacciones usadas y se analizan cuidadosamente los datos espectroscópicos de las sustancias sintetizadas.

BIBLIOGRAFIA

1. M.C. Aragón. "Prostaglandinas, Química y Farmacología". Tesis licenciatura (1972).
2. Veáse por ejemplo: E.J. Corey, N.M. Weinshenker, T.K. Schaaf, W. Huber, J. Am. Chem. Soc., 91, 5675 (1969).
J. Fried, J.C. Sih, C.H. Lin, P. Dalven, J. Am. Chem. Soc., 94, 4343 (1972).
C.J. Sih, R.G. Salomon, P. Price, R. Sood, G. Peruzzotti, J. Am. Chem. Soc., 97, 857 (1975).
C.J. Sih, J.B. Heather, R. Sood, P. Price, G. Peruzzotti, L.F. Hsu Lee, S.S. Lee, J. Am. Chem. Soc., 97, 865 (1975).
3. A.J. Weinheimer, R.L. Spraggins, Tetrahedron Letters, 5183 (1969).
4. Para una amplia discusión sobre la extensa variedad de prostanoideos sintetizados hasta la fecha, veáse el capítulo correspondiente en el libro "Research in Prostaglandins" Pierre Crabbé (editor) Academic Press Inc., New York (1977).
5. Veáse la referencia (9a) y las siguientes sobre métodos alternativos para preparar 13-oxi-prostanoideos: R.L. Spraggins, Tetrahedron Letters, 4343 (1972).
A.E. Greene, G.R. Girard, J.F. Kerwin, Tetrahedron Letters, 937 (1975)
6. G. Stork, L. Maldonado, J. Am. Chem. Soc., 93, 5286 (1971).
7. G. Stork, L. Maldonado, J. Am. Chem. Soc., 96, 5272 (1974).
8. a) A. Casáres, L.A. Maldonado, Syn. Comm., 6, 11 (1976).
b) F.L. Malanco, L.A. Maldonado, Syn. Comm., 6, 515 (1976).
9. a) J.A. Noguez, L.A. Maldonado, Syn. Comm., 6, 39 (1976).
b) J.A. Noguez. "Un método sintético directo para la construcción del

esqueleto prostanoides". Tesis doctoral (1974).

10. R.I. Hoaglin, D. Hirsch, U.S. Patent 2, 628, 257 (1953); Chem. Abstr. 48, P1423e (1954).
11. J.F. Bagli, T. Bogri, J. Org. Chem., 37, 2132 (1972).
12. M.E. Synerholm, J. Am. Chem. Soc., 69, 2581 (1947).
13. R.E. Bowman, J. Chem. Soc., 174 (1950).
14. A. Barco, S. Benetti, G.P. Pollini, Syntheses, 316 (1973).
15. J.F. Bagli, T. Bogri, Tetrahedron Letters, 3815 (1972).
16. P.S. Wharton, D.H. Bohlen, J. Org. Chem., 26, 3615 (1961); P.S. Wharton, J. Org. Chem., 26, 4781 (1961).
17. S. Pérez. "Aplicaciones sintéticas de los gamma cetal nitro compuestos". Tesis licenciatura (1977).
18. B.A. Mc Andrew, G. Riezebos, J. Chem. Soc., 367 (1972).
19. N. Kornblum, H.E. Ungnade, Org. Syn. Vol. Col. IV., 724 (1963).
20. F.S. Alvarez, D. Wren, Tetrahedron Letters., 569 (1973).