

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE NUEVAS PROSTAGLANDINAS
POR CICLOADICION FOTOQUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
PRESENTA EL QUIMICO
GUSTAVO ALBERTO GARCIA DE LA MORA



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.

A MI MADRE CON PROFUNDO CARIÑO

Y ETERNO AGRADECIMIENTO

A MI HERMANO

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO EN LOS
LABORATORIOS DE LA DIVISION DE
ESTUDIOS SUPERIORES DE LA FACULTAD
DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, BAJO
LA DIRECCION DEL DR. PIERRE CRABBE
A QUIEN EXPRESO MI MAS SINCERO

AGRADECIMIENTO

AGRADEZCO A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO, A LA FUNDACION FORD, Y EN ESPECIAL
A LOS DOCTORES JOSE F. HERRAN Y J. GARFIAS EL
OTORGAMIENTO DE BECAS QUE HICIERON POSIBLE LA
REALIZACION DE ESTE TRABAJO

AGRADEZCO A LOS LABORATORIOS DE
INVESTIGACION DE SYNTEX, S. A.
LA AYUDA QUE ME BRINDO ASI COMO
TAMBIEN AL CUERPO DE INVESTIGADORES
DEL MISMO Y EN ESPECIAL A LAS SRTAS.

E. VELARDE Y A. CERVANTES

INTRODUCCION

Después del aislamiento ¹ y determinación estructural ² de varios ácidos carboxílicos de 20 átomos de carbono llamados prostaglandinas ³, se inició una gran investigación sobre esta nueva clase de productos naturales debido a sus importantes y variadas actividades biológicas.

Originalmente el problema principal al cual se enfrentaron los investigadores fue la ausencia de una fuente natural de prostaglandinas que las proveyera en cantidades satisfactorias, y esto fue lo que impulsó grandemente las investigaciones en métodos sintéticos de estos productos.

Hasta la fecha se han informado en la literatura varias síntesis de prostaglandinas, aliviando en parte el problema de la disponibilidad de ellas; en particular las síntesis desarrolladas por el grupo de la universidad de Harvard ⁴ son de gran versatilidad, y una de ellas presenta un alto control estereoquímico de los varios centros asimétricos y además permite la obtención de las seis prostaglandinas primarias, aún cuando tiene el inconveniente de ser un camino sintético largo.

Por otro lado, recientemente se informó el aislamiento de prostaglandinas de cierto tipo de corales ⁵

con buenos rendimientos y relativa facilidad.

Como resultado de todo esto, hasta el momento se pueden obtener este tipo de sustancias tanto por métodos sintéticos como de fuentes naturales. Por lo tanto el siguiente paso de interés, es modificar parte de la estructura química de estos compuestos, con el objeto de poder tener sustancias con una actividad biológica deseada sin efectos secundarios, y ese es precisamente el objeto principal de este trabajo.

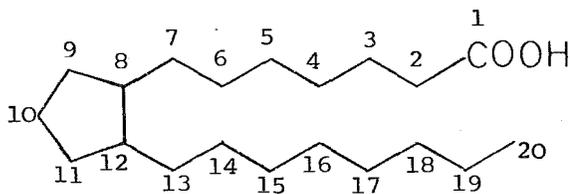
En este caso la modificación consiste en cicloadiciones fotoquímicas para producir anillos de cuatro miembros sobre el anillo ciclopentánico del esqueleto de las prostaglandinas.

Estos cicloaductos de prostaglandinas se obtuvieron por síntesis total, utilizando el método de Harvard ⁴, y a partir de prostaglandinas naturales aisladas de corales ⁵ marinos.

ANTECEDENTES

Cuando los primeros trabajos de von Euler⁶ dieron lugar a la caracterización de unas sustancias biológicamente activas que parecían ser ácidos tipo lípidos se inició una extensa investigación sobre estos compuestos y culminó en la caracterización y determinación de sus estructuras³.

A estas sustancias se les dio el nombre de prostaglandinas y su nomenclatura está basada en la de un ácido hipotético, "el ácido prostanico" I.

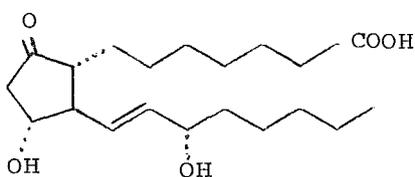


I

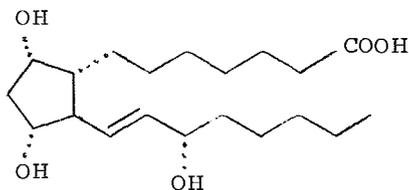
Existen dos grupos principales de prostaglandinas, las de la "serie E" y las de la "serie F". Las primeras tienen un grupo cetónico en la posición C-9, a diferencia de las F que tienen un grupo α -OH en la misma posición, las dos series tienen grupos α -OH en C-11 y C-15. A-

cada una de las series pertenecen tres prostaglandinas que son diferenciadas por un número que indica cuantas dobles-ligaduras tienen las cadenas (Esquema I).

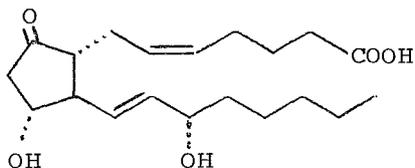
ESQUEMA I



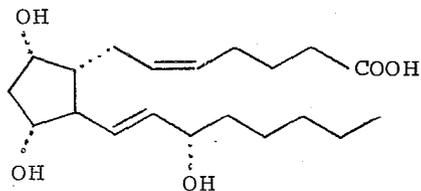
PGE₁



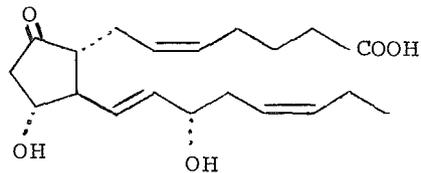
PGF₁α



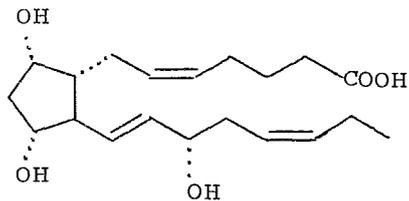
PGE₂



PGF₂α

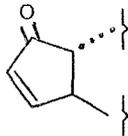


PGE₃

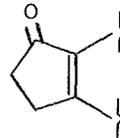


PGF₃α

Estas seis prostaglandinas son llamadas prostaglandinas primarias, también existen las prostaglandinas secundarias así llamadas porque derivan de las primarias. A las prostaglandinas secundarias se les ha designado como PGA y PGB.

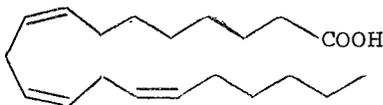


PGA

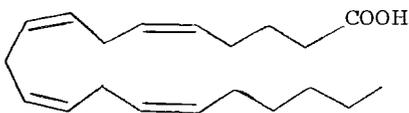


PGB

Se han realizado varios trabajos sobre la biosíntesis ⁷ y el metabolismo ⁸ de las prostaglandinas. De estos estudios se sabe ahora que éstas son sintetizadas enzimáticamente a partir de ácidos carboxílicos insaturados de veinte átomos de carbono. Así el ácido 8,11,14-trien araquidónico II produce las PGE₁ y PGF_{1α} y el ácido 5,8,11,14-insaturado correspondiente III produce los PGE₂ y PGF_{2α}.



II

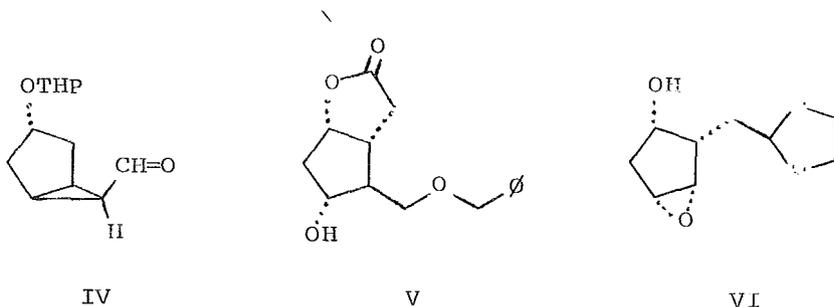


III

El hecho de que hasta 1968 la única fuente de prostaglandinas fueran fluidos y tejidos humanos y animales obligó a los investigadores a intentar obtener estas sustancias por métodos químicos. Así desde la primera síntesis de un ácido prostanoico ⁹, hasta las síntesis totales de las seis prostaglandinas primarias, han sido informados en la literatura muchos trabajos sobre la síntesis de estos compuestos.

Sin embargo, son solamente tres síntesis que llevan a las seis prostaglandinas primarias: la del grupo Upjohn ¹⁰, la del grupo de la Universidad de Harvard ⁴ y la del grupo de la Universidad de Chicago ¹¹.

Las tres síntesis tienen la característica de llegar a un intermediario común IV, V, y VI respectivamente a partir del cual se obtienen todas las prostaglandinas primarias.



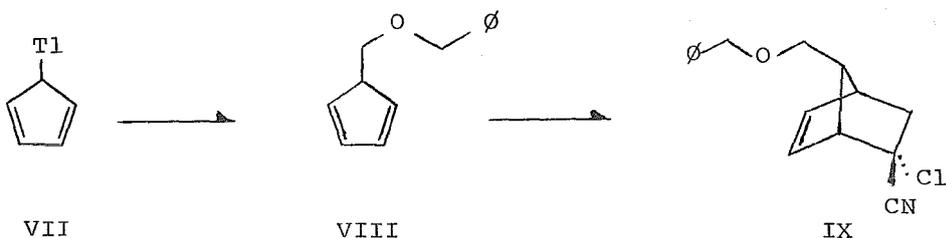
Aunque estas síntesis constan de muchos -
pasos, parece ser que la más fácil de desarrollar es la del
grupo de la Universidad de Harvard, pues no se tienen pro--
blemas en la separación de isómeros, debido a que la estereo
química de todos los centros asimétricos está controlada.
Además, el intermediario (V) es bastante versátil ya que se
pueden preparar de él algunas prostaglandinas modificadas -
como son las 11-desoxi, las 9,11-bisdesoxi ¹² y las 5-ale-
nil prostaglandinas ¹³.

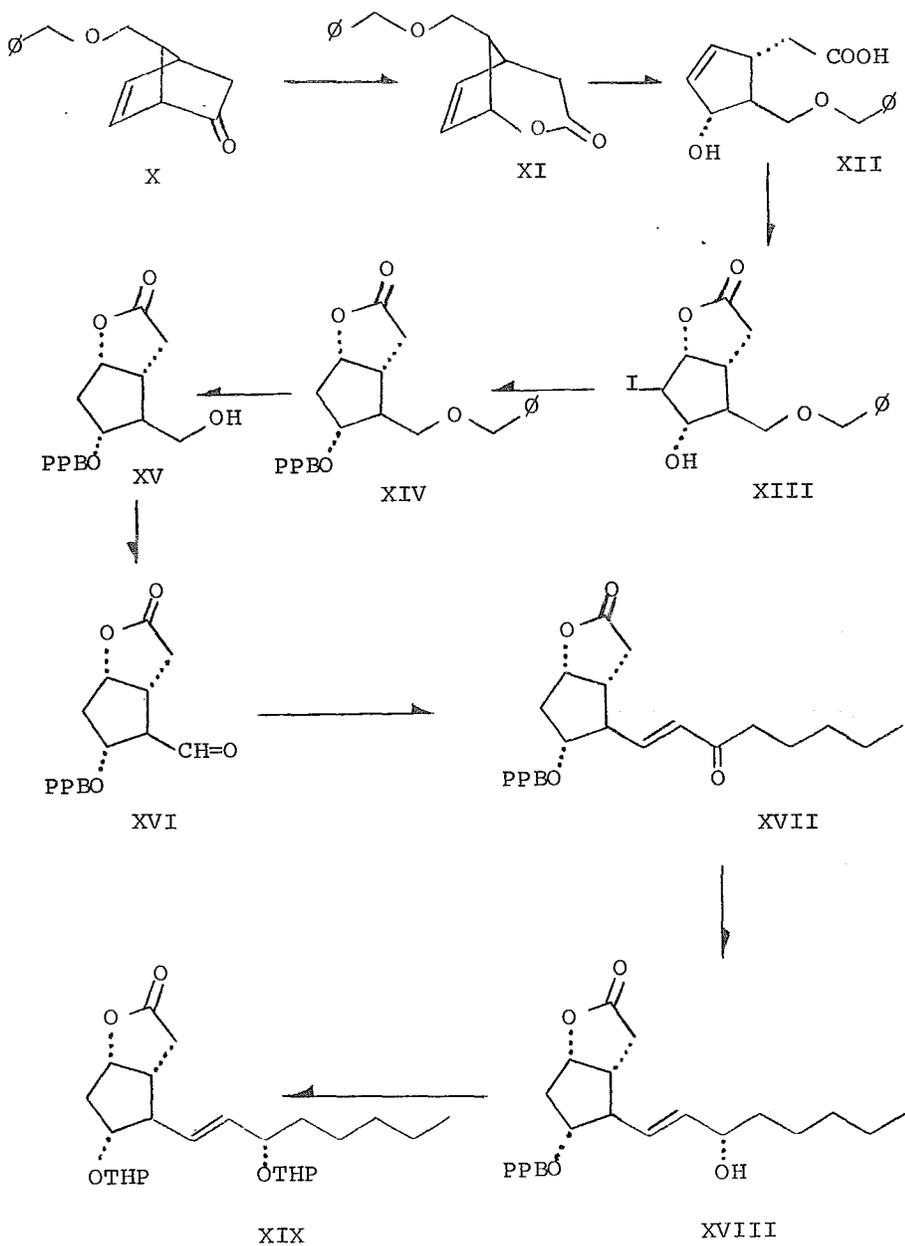
Existen métodos sintéticos muy prometedo-
res los cuales disminuyen grandemente el número de pasos.
Estos se basan en reacciones de adición 1,4 a un anillo ci-
clopenténico sustituido, (ver por ejemplo los trabajos de -
C.J. Sih y colaboradores ¹⁴), sin embargo, todavía están en
proceso de desarrollo, ya sea para mejorar rendimientos, o-
para poder elaborar todas las prostaglandinas primarias.

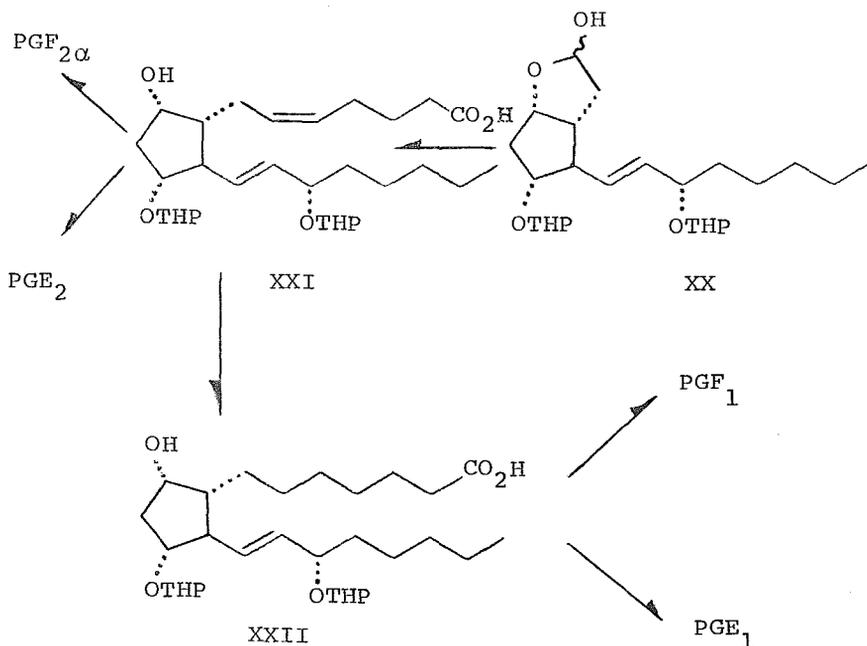
Cuando se inició este trabajo de tesis, la síntesis que estaba más desarrollada y que era más accesible a nosotros era la del mencionado grupo de Harvard, así que parece interesante describirla porque se utilizó para la preparación de algunos intermediarios mencionados en nuestro trabajo, y porque es la más elegante y versátil.

El ciclopentadieno VII es alquilado con cloro-metil-bencil-éter vía la sal de talio para dar VIII el cual se condensa inmediatamente con 2-cloro-acrilonitrilo produciéndose el biciclo [2,2,1] hepteno sustituido IX (ver esquema II). La hidrólisis básica con hidróxido de potasio en dimetil sulfóxido, lleva a la cetona X, la cual por una reacción de Baeyer Villiger con ácido m-cloro perbenzoico produce la lactona bicíclica XI.

ESQUEMA II







Saponificación de esta lactona seguida de cuidadosa neutralización produce el hidroxí-ácido XII, el cual se separa en sus isómeros ópticos por tratamiento con (+)-efedrina. Se obtiene así el hidroxí-ácido dextro-rotatorio, el cual tiene la configuración correcta de las prostaglandinas naturales. Yodolactonización de XII, con I₂-KI produce la yodolactona XIII, la cual por esterificación con cloruro de p-fenil benzoilo y deyodación con hidruro de tri^ñbutil estaño produce la lactona clave XIV. Hidrogenólisis del éter bencílico con hidrógeno y Pd/c da el alcohol XV, -

el cual es oxidado con el complejo $\text{CrO}_3\text{-Py}$ al aldehído XVI. Este aldehído es inmediatamente alquilado con el anión del 2-oxoheptil fosfonato de dimetilo para dar la enona XVII, - la cual por reducción con borohidruro de zinc ó con un alquil borano altamente impedido da los dos alcoholes epiméricos en C-15 en una relación $\alpha:\beta$ de 1:1 ó 4.5:1 respectivamente. Estos alcoholes se pueden separar por cromatografía para tener el alcohol puro XVIII. Hidrólisis básica del éster seguida por protección del diol resultante con dihidropirano conduce al éter bistetrahidro piranílico XIX, cuya lactona es reducida al lactol XX con hidruro de diisobutilaluminio e inmediatamente alquilado, con el iluro del ácido 5-trifenil fosfonio-pentanoico, para dar el compuesto XXI. De este ácido XXI se pueden obtener cuatro de las seis prostaglandinas primarias:

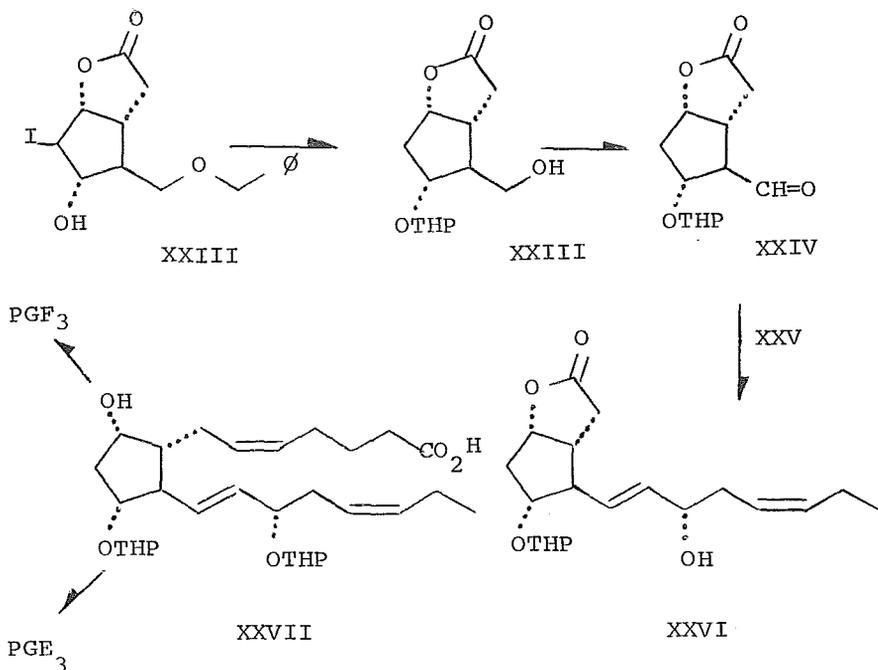
- a). Por hidrólisis ácida de los grupos tetrahidropirano -- se obtiene la $\text{PGF}_{2\alpha}$;
- b). Si primeramente se realiza una oxidación con reactivo de Jones y después se hidrolizan los grupos tetrahidropirano, se obtiene PGE_2 ;
- c). Si se reduce selectivamente con $\text{H}_2\text{-Pd-C}$ la doble ligadura 5,6 se llega al derivado bistetrahidropiranílico-

de la $\text{PGF}_{1\alpha}$ XXII que por hidrólisis de estos grupos protectores da la $\text{PGF}_{1\alpha}$;

d). Por oxidación de XXII y posterior hidrólisis se llega a la PGE_1 .

Para las síntesis de las prostaglandinas PGE_3 y $\text{PGF}_3\alpha$ se parte del compuesto XIII (Esquema III) el cual es transformado al alcohol XXIII por tratamiento sucesivo con hidruro de tributil-estaño, dihidropirano y H_2 -Pd/C.

ESQUEMA III



Oxidación con el reactivo de Collins ¹⁶ produce el aldehído XXIV el cual es alquilado con el iluro del 1-trifenil fosfonio, 2 (S)-hidroxi, cis- Δ^4 -hepteno XXV para dar la lactona - XVI en la que se encuentra incorporada la que será la doble ligadura 17-18. Reacciones similares a las de las otras series conducen al ácido XXVII el cual se puede transformar a la $\text{PGF}_{3\alpha}$ por hidrólisis ó a la PGE_3 por oxidación e hidrólisis.

Como se mencionó anteriormente, uno de los principales intereses en este campo es el de obtener prostaglandinas modificadas, con el objeto de hacer más específica su actividad biológica; y aunque este campo es relativamente nuevo, muchos de los laboratorios de investigación en el mundo están trabajando en este último objetivo - habiéndose informado muchos trabajos sobre prostaglandinas modificadas hasta el momento.

Así pues se planeó la elaboración de unas prostaglandinas modificadas tanto por síntesis total (con base a la síntesis antes mencionada), como a partir de prostaglandinas obtenidas de fuentes naturales.

Tal modificación consiste en la obtención de prostanoides con un anillo de cuatro miembros fundido al

anillo ciclopentánico. La obtención de estos ciclobutanos se hizo por irradiación fotoquímica, siendo este el primer trabajo en prostaglandinas en que se emplean este tipo de reacciones.

DISCUSSION

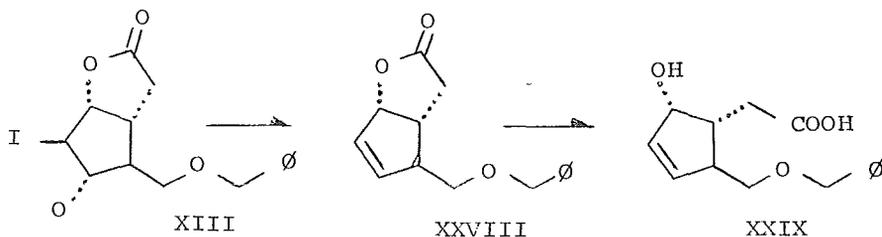
La primera parte de esta discusión consistirá en la descripción de la obtención de las prostaglandinas modificadas por síntesis total, mientras que en la segunda parte se hará la descripción del mismo tipo de modificaciones pero a partir de prostanoïdes obtenidos de fuentes naturales.

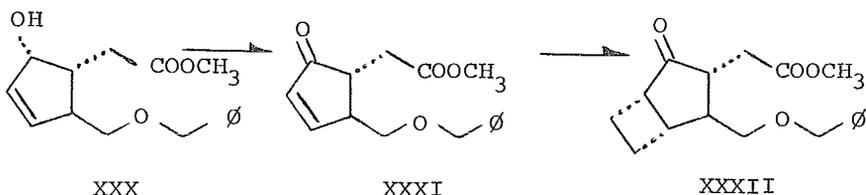
Síntesis de cicloetilen prostanoïdes por síntesis total.

Puesto que la generación del anillo de ciclobutano se iba a hacer por adición fotoquímica, la primera fase de la síntesis consistió en la preparación de un sustrato apropiado para esta reacción.

Esta oportunidad se presentó cuando a partir de la yodolactona XIII se logró obtener la lactona etilénica XXVIII con magníficos rendimientos ¹², pudiéndose entonces visualizar una manera de obtener la enona cíclica XXIX (ver esquema IV).

ESQUEMA IV





La lactona etilénica XXVIII se puede obtener fácilmente y en rendimiento cuantitativo por la adición de oxiclорuro de fósforo a una solución fría (0°) de la yodhidrina XIII en piridina ¹².

En el mismo artículo ¹² se describe la obtención del hidroxí ácido XXIX por tratamiento de la lactona XXVIII con hidróxido de sodio en metanol acuoso seguido de cuidadosa neutralización con ácido clorhídrico en acetato de etilo a 0°C. Este ácido es bastante inestable e inmediatamente tiende a regenerar la lactona por lo que se pensó en protegerlo como su éster metílico. Así, el tratamiento de éste con una solución etérea de diazometano a temperatura menor de -5°C, produce el hidroxí-éster XXX (p.f. 45°) en rendimiento de 98% cuya estructura está de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas. Su espectro en el I R. -

presenta bandas a 3350 y 1730 cm^{-1} debidas a las vibraciones longitudinales de los grupos -OH y carbonilo del éster metílico respectivamente. En la resonancia magnética nuclear (R.M.N.) presenta un espectro sencillo cuyas bandas aparecen en: 1.92 ppm señal sencilla que desaparece por intercambio con D_2O asignada al grupo alcohólico en C-9 ^{*}; 3.42 ppm una señal doble $J=6$ Hz que integra para dos hidrógenos, que corresponde a los protones del metileno unido al éter bencílico; dos señales sencillas en 3.66 y 4.50 ppm con área bajo la curva de 3 y 2 hidrógenos respectivamente que se han asignado al metilo del éster y al metileno bencílico; la base del alcohol da lugar a un doblete de dobletes por acoplamiento con los hidrógenos en 8 y 10 ($J = 7$ y 2 Hz respectivamente); los protones vinílicos aparecen como una señal sencilla un poco ancha a 5.93 ppm y finalmente la señal de los 5 hidrógenos aromáticos aparece en 7.33 -ppm como una señal simple. El espectro de masas no muestra el pico del ión molecular ($m/e = 276$) sino un pico de m/e igual a 244 correspondiente a la pérdida de Me-OH.

* La numeración de los átomos de carbono del anillo ciclopentánico y posteriormente de las cadenas, está hecha considerando el número que les corresponderá cuando esté completo el esqueleto de la prostaglandina.

Esto es una comprobación adicional de la inestabilidad de este compuesto, pues con el tiempo ó en solución pasa a formar la lactona XXVIII por eliminación de metanol. Esta transformación es todavía más rápida si la solución contiene pequeñas cantidades de ácidos ó de bases.

Por las razones anteriores se procedió a oxidar inmediatamente el grupo alcohólico con reactivo de Jones a baja temperatura obteniéndose la cetona α,β insaturada XXXI en un rendimiento de 97%. Es importante hacer notar que si la adición del reactivo de Jones no se hace lo más rápidamente posible, el rendimiento de XXXI decrece, pues en el medio ácido que se tiene en la reacción, la lactonización ocurre muy rápidamente. Sin embargo, este subproducto se puede separar fácilmente por cromatografía en placa delgada.

La enona XXXI es un aceite que analiza para $C_{16}H_{18}O_4$ y que presenta absorción en la región de ultravioleta a 209 nm. ($\epsilon = 12880$) típica de cetona conjugada en anillo de cinco miembros.

Su espectro en el I.R. presenta ahora dos bandas en la región de los carbonilos, una en 1740 cm^{-1} y otra en 1710 cm^{-1} correspondientes a la vibración longitu-

dinal de los carbonilos del éster y la cetona conjugada --
respectivamente.

El espectro de R.M.N. en CDCl_3 presenta un multiplete en 3.56 ppm (integra para dos hidrógenos) -- que corresponde al metileno unido al éter bencílico; en -- 3.6 ppm aparece la señal simple del metilo del éster; en - 4.52 ppm aparece el metileno del éter bencílico como una - señal sencilla; en 6.21 ppm se encuentra un doblete de do-
bletes asignado al hidrógeno en C-10 con un acoplamiento con H-11 de 6 Hz y con el H-12 de 2 Hz, la señal simple - de los cinco hidrógenos aromáticos aparece en 7.3 ppm y-
por último aparece otro doblete de dobletes en 7.61 ppm que corresponde al protón vinílico en C-11 y cuyo acoplamiento con el H-10 y H-12 es de 6 y 2.5 Hz respectivamente. La - estructura quedó finalmente confirmada por su espectro de-
masas, el cual mostró un pico m/e igual a 274 que corres--
ponde al ión molecular. Además, un pico m/e de 243 debido a la pérdida de un grupo metoxi, el pico 100% corresponde a m/e de 91 que se debe al ión tropilio ($\text{C}_7 \text{H}_7^+$) resultante de la ruptura del éter bencílico.

Una vez obtenido el compuesto XXXI, el -
cual tiene la función necesaria para hacer reacciones de -

cicloadiciones, el siguiente punto consistió en escoger el alqueno que se iba a adicionar. Las adiciones fotoquímicas de alquenos a enonas han sido estudiadas ampliamente en los últimos años ¹⁷, sin embargo, una gran mayoría de los trabajos sobre esta área han tratado la adición de enonas sobre alquenos sustituidos y son pocas las adiciones de etileno hasta ahora realizadas ¹⁸. Siendo la molécula de etileno el alqueno más sencillo y por sus propiedades físicas la más apropiada para nuestras condiciones de reacción (vide infra), nos pareció conveniente hacer la reacción con dicho alqueno.

La adición de alquenos simples a cetonas α,β insaturadas se ha realizado en disolventes no polares como benceno ¹⁸, pentano, éter de petróleo y tetrahidrofurano a temperaturas que fluctúan desde -80°C hasta temperatura ambiente y con rendimientos que van de 10% a 65%. Sin embargo recientemente se informó en la literatura ¹⁹ la adición fotoquímica de etileno a ciclohexanona en cloruro de metileno a -70°C con un rendimiento de 90%.

Por la primera ley de la fotoquímica, para que una reacción de este tipo proceda, se debe usar luz cuya longitud de onda sea igual a la que el compuesto ab--

be, y así en esta reacción se utilizó una lámpara de mercurio de alta presión que produce radiación casi continua desde 2450 Å. Por otro lado, puesto que de las dos posibles transiciones de una enona es la $n \rightarrow \pi^*$ la principal causante de la reacción ²⁰, esta se llevó a cabo a través de un filtro de vidrio Pyrex, el cual absorbe toda la radiación a bajo de 3000 Å, eliminando así la transición $\pi \rightarrow \pi^*$. Como disolvente se utilizó cloruro de metileno a una temperatura de -70°.

El tiempo de reacción óptimo fue de 2 horas para una concentración de 7 mg/ml, obteniéndose en 71% de rendimiento el aducto XXXII. Como se puede recuperar alrededor de 20% de materia prima el rendimiento en base a recuperado es de 96%. Mayores tiempos de reacción resultan en la formación de subproductos que posiblemente provengan de posterior descomposición del aducto inicialmente formado.

La reacción se puede controlar por I.R. - observando desaparición del carbonilo de 1710 cm^{-1} y aparición de una banda ancha centrada en 1735 cm^{-1} debida a los carbonilos del éster metílico y a la cetona en el anillo de cinco miembros.

El aducto así obtenido es un aceite incoloro que, como ya se mencionó, presenta en su espectro de I.R. una banda de 1735 cm^{-1} debida a los dos carbonilos presentes, además de las bandas características del grupo aromático. La característica principal del espectro de R.M.N. de esta substancia es que ya no aparecen los protones vinílicos; las señales principales que se observan son una señal doble a 3.53 ppm ($J = 5 \text{ Hz}$) debida al metileno C-13; el metilo del éster aparece en 3.63 ppm como una señal sencilla al igual que el metileno bencílico que se encuentra en 4.5 ppm , los protones aromáticos dan como siempre un singulete en 7.33 ppm .

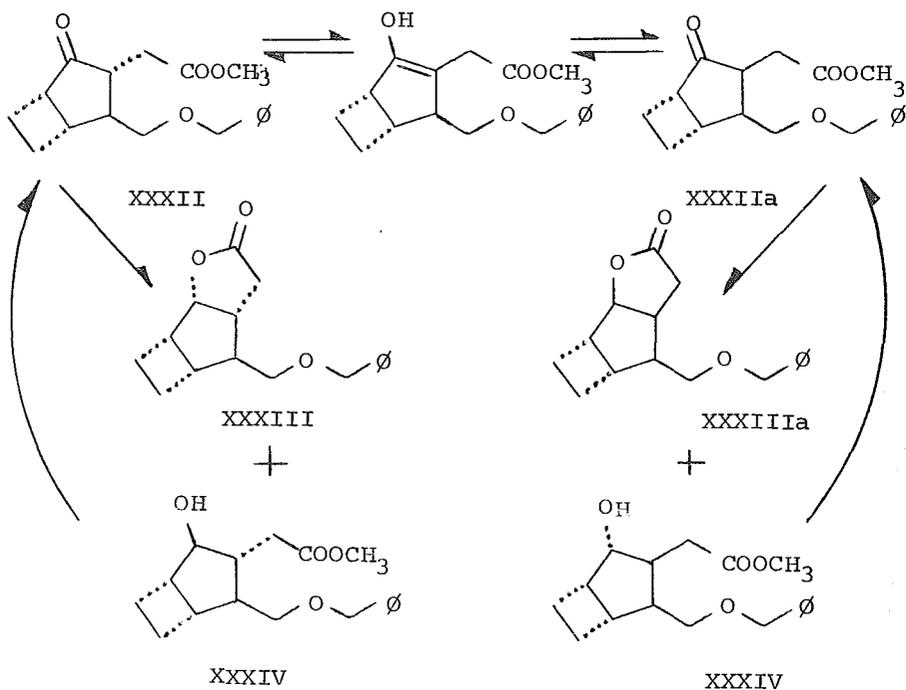
El espectro de masas del ciclo aducto XXII presenta un pico de m/e igual a 302 que corresponde al ión molecular, presenta además un pico de m/e igual a 271 que corresponde a la pérdida del metóxilo del éster, m/e igual a 211 asignado a la pérdida del grupo bencílico y finalmente el pico padre da una relación m/e igual a 91 que se debe al ión tropilio.

(La estereoquímica α, α del aducto es discutida en la pág. 28)

Es interesante mencionar que esta cetona-

bicíclica presentó un caso típico de quilibración cis-trans de los sustituyentes del anillo ciclopentánico vía el enol- (Esquema V).

ESQUEMA V



Esta quilibración se observó cuando una muestra del aducto XXXII, que tenía tres o cuatro días de haberse obtenido presentó una mancha menos polar en cromato

grafía en placa fina. Aunque se intentó separar los dos --
compuestos por cromatografía en placa, las dos fracciones --
mostraron las mismas dos manchas con predominio aparente de
la más polar, en una relación de 7:3 por R.M.N. El espec--
tro de R.M.N. de la mezcla muestra un grupo de señales con--
el mismo patrón de las señales antes mencionadas para el --
compuesto XXXII, es decir, una señal doble a 3.38 ppm --
 $J = 4$ Hz, para el metileno C-13 (en 3.53 ppm para XXXII); --
dos señales simples en 3.66 y 4.36 ppm para el metilo del --
éster y el metileno bencílico respectivamente (3.63 y 4.5 --
ppm para XXXII) finalmente en la región de los protones aro--
máticos se puede ver otra señal simple en 7.28 junto con la
de 7.33 ppm del compuesto XXXII. De los datos anteriores --
se puede concluir que este segundo producto es un isómero --
de XXXII en el que los diferentes desplazamientos químicos--
en R.M.N. se deben a la diferente configuración del sustitu--
yente sobre C-8, en otras palabras mientras que en el com--
puesto XXXII ese sustituyente es α , en XXXIIa es β .

En vista de que esta equilibración se lle--
va a cabo aún en condiciones neutras, tan pronto como se ob--
tiene el producto de irradiación se somete a la siguiente --
reacción.

El siguiente paso de la síntesis consistía en la introducción de las cadenas para terminar la construcción del sistema prostanoide. A priori existen dos posibilidades, según el orden que se elija para introducirlas. Si se reduce primero el éster metílico al aldehído y este se -- alquila con el reactivo de Wittig apropiado, se introduce la cadena α que por conversi3n del éter bencílico al alcohol, - oxidaci3n de éste al aldehído y alquilaci3n con el anión del 2-oxo-heptil fosfonato introduciría la cadena β (vide supra) La otra posibilidad sería exactamente el proceso inverso. Co- mo en ambos casos se tenía el problema de que la cetona en - C-9 es susceptible a la alquilaci3n, se hacía necesario pro- \ tegerla antes de realizar las alquilaciones y finalmente qui- tar dicha protecci3n. Sin embargo, para poder obtener las - prostaglandinas de la serie F sería necesario reducir el car- bonilo, lo que traería consigo el inconveniente de separa- - ci3n de isómeros. Por lo tanto se buscó otra alternativa -- que consistió en la reducci3n del carbonilo en C-9 que aún - cuando produce los dos isómeros posibles uno de ellos debía- lactonizarse mientras que el otro se podía reciclar por oxi- daci3n y nueva reducci3n.

Por lo tanto, el siguiente paso de la sín- tesis consistió en tratar una soluci3n metanólica del com---

puesto XXXII con borohidruro de sodio para dar dos compuestos que se separaron por cromatografía en placa fina. Al compuesto más polar obtenido en 37% de rendimiento se le asignó la estructura XXXIV de acuerdo a sus propiedades físicas y espectroscópicas. Es un sólido cristalino de p.f. 49°C que analiza para $C_{18}H_{24}O_4$, su espectro de masas dio picos cuya relación m/e son 304 (ión molecular), 286 y 273 que corresponden a $M^+ - H_2O$ y $M^+ - OCH_3$ respectivamente y el ya acostumbrado pico padre debido al ión tropilio ($m/e = 91$). Su espectro en el I.R. mostró señales a 3450- para el grupo oxhidrilo y en 1725 cm^{-1} para el grupo éster. La R.M.N. presenta la señal característica del metileno en C-12 como un doblete en 3.5 ppm ($J = 7\text{ Hz}$), una señal sencilla en 3.66 asignada al metilo del éster; la base del alcohol da un multiplete en 4.0 ppm y por último señales sencillas en 4.45 y 7.33 ppm para el metileno bencílico y los protones aromáticos respectivamente.

El compuesto menos polar de la cromatografía es un aceite que se obtuvo en un rendimiento de 36% y al que se asignó la estructura XXXIII en base a lo siguiente: el espectro de masas dió un ión molecular de 272 su espectro en el I.R. presenta una banda de carbonilo en-

1770 cm^{-1} típica de una lactona de 5 miembros. El espectro de R.M.N. de esta substancia es especialmente interesante. Primeramente muestra que los protones del metileno en C-12 no son equivalentes dando lugar a la señales características de la parte AB de un sistema ABC, es decir, un doblete de dobletes para cada protón del metileno. Uno se encuentra a 3.39 ppm y otro a 3.59 ppm con acoplamientos de 9 y 6 Hz y de 9 y 5.5 Hz respectivamente; en 4.53 ppm se observa la señal sencilla del metileno bencílico; la base de la lactona es decir el H-9 da lugar a un triplete en 4.83 ppm -- ($J = 7 \text{ Hz}$); por último los protones vinílicos aparecen en 7.33 ppm como una señal sencilla.

Es importante detenerse aquí para discutir dos puntos derivados de la reacción anterior. El primero se refiere al hecho de que durante la reducción se aísla directamente la lactona XXXIII y no se detecta nada del hidroxí-éster del cual proviene, lo cual indica que tan pronto como se va generando el grupo alcohólico con la configuración α , va ocurriendo la transesterificación con interna-eliminación (lactonización) de metanol y formándose la lactona. Hay que hacer notar que transesterificaciones intramoleculares durante la reducción de un grupo carbonilo ya se-

han informado en la literatura ²¹.

El segundo punto, que es el de mayor importancia, se refiere a la asignación de la configuración α a la unidad ciclobutánica de la lactona XXXIII (y por consiguiente del aducto XXXII). El hecho de que el protón sobre C-9 (base de la lactona) de lugar a un triplete con una constante de acoplamiento de 7 Hz es la base de esa asignación ya que nos dice la configuración de los hidrógenos vecinales a ese protón. Es conocido que la magnitud de la constante de acoplamiento de dos hidrógenos adyacentes depende principalmente del ángulo diedral que forman dichos hidrógenos ²². Así en sistemas rígidos los mayores valores de las constantes de acoplamiento se presentan cuando los ángulos que forman los hidrógenos vecinales son de 0° ($J \approx 8$ Hz) y de 180° ($J \approx 9$ Hz) mientras que cuando el ángulo se acerca a 90° ($J \approx 0$ cps) se tienen los valores mínimos. En el caso de la lactona XXXIII que es una molécula bastante rígida, el ángulo formado por los H-9 y H-10 es muy cercano a 0° si el ciclobutano es α y muy cercano a 90° si el ciclobutano es β (por examen sobre modelos moleculares). Por lo tanto la constante de acoplamiento observada de 7 Hz sólo se puede acomodar con una estructura-

en la que los hidrógenos H-8 y H-10 formen un ángulo muy -- cercano a 0° con el H-9, es decir, que los tres hidrógenos en la posición C-8, C-9 y C-10 se encuentren en una rela-- ción cis. Por lo tanto si el anillo de ciclobutano en la lactona XXXIII posee la configuración α , necesariamente en la cetona XXXII debe presentar la misma configuración.

También es importante mencionar que cuan-- do la reducción con borohidruro de sodio se realiza sobre una muestra equilibrada de la cetona XXXII (ver página 23) se obtiene el hidroxí-éster XXXIVa, además de los compues-- tos XXXIII y XXXIV antes mencionados. Este nuevo compues-- to es un sólido cristalino de punto de fusión 65°C que ana-- liza para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$, su espectro de masas da señales para -- una relación m/e igual a 286 y 273 que corresponden a la -- pérdida de agua y metoxi de la molécula respectivamente. Su espectro en el I.R. presenta bandas en 3450 y 1730 cm^{-1} debidas al grupo alcohólico y al carbonilo del éster res-- pectivamente. Su espectro de R.M.N. presenta un doblete -- ($J = 5.5\text{ Hz}$) en 3.3 ppm asignada al metileno C-13, una se-- ñal simple en 3.66 ppm para el metilo del éster; la base -- del alcohol da lugar a un multiplete en 4.0 ppm , y final-- mente señales sencillas en 4.43 y 7.33 ppm asignadas al me

tileno bencílico y los protones aromáticos respectivamente. La asignación de la configuración en este compuesto se hizo en base a que no se lactoniza ni aún en mucho ácido y que - además sólo se obtiene cuando la reducción se hace con una muestra equilibrada de la cetona XXXII. La lactona XXXIIIa que debía formarse en la reacción anterior, no se pudo detectar, posiblemente porque presenta el mismo R.f. que la lactona XXXIII.

Hay que hacer notar que el rendimiento de la lactona XXXIII en la reacción de reducción aumenta si se toma en cuenta que el compuesto XXXIV se puede reconvertir a XXXII por oxidación de Jones y éste a su vez reducirse para obtener más lactona XXXIII. Por otro lado el compuesto XXXIVa se puede oxidar de la misma manera para producir la mezcla de XXXII y XXXIIIa.

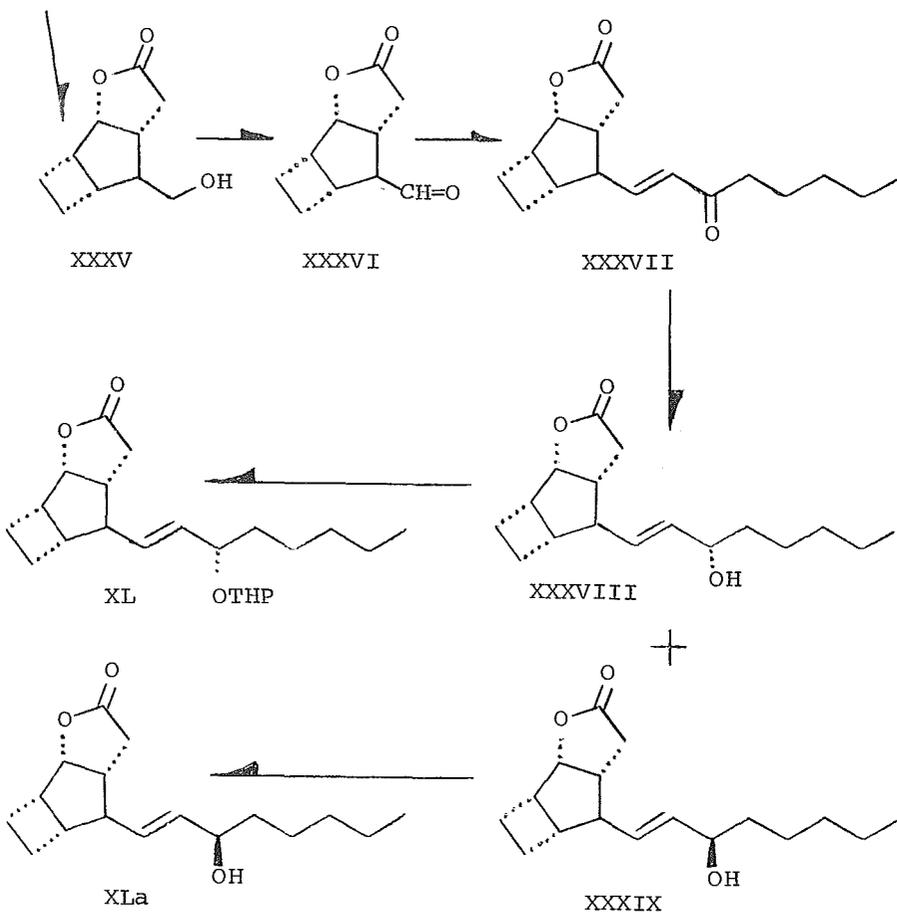
Continuando con la síntesis, para completar el esqueleto prostanoide, falta introducir las cadenas al compuesto XXXIII.

Para introducir la cadena β hay que convertir el éter del metileno C-13 al respectivo alcohol, oxidarlo al aldehído y este alquilarlo apropiadamente (esquema VI).

La hidrogenólisis del éter bencílico se hizo con hidrógeno en presencia de Pd/C al 10% usando unas gotas de ácido perclórico como catalizador; la reacción es bastante rápida (15-20 minutos) y eficiente ya que el alcohol XXXV se obtiene en rendimiento de 95%.

XXXIII

ESQUEMA VI



El alcohol XXXV es un aceite que da un pico m^e de 182 en su espectro de masas (ión molecular); en I.R. presenta la banda del grupo oxhidrilo en 3400 cm⁻¹ y la del carbonilo de la lactona en 1770 cm⁻¹. El espectro de R.M.N. es ahora más sencillo, pues presenta una señal simple a 2.7 ppm para el alcohol (desaparece con D₂O); el metileno base del alcohol produce otra señal simple en 3.6 ppm y el cierre de la lactona vuelve a dar el mencionado triplete en 4.91 ppm (J = 7 Hz).

La transformación de este alcohol al aldehído XXXVI fue hecho bajo condiciones muy suaves con el complejo trióxido de cromo-dipiridina¹⁶ a 0°C en cloruro de metileno. Este aldehído XXXVI no se aisló, sino que directamente se sometió a la reacción de alquilación.

La alquilación se hizo utilizando la modificación de Horner²³, a la reacción de Wittig, con la sal de sodio del 2-oxo-heptil fosfonato de dimetilo. Este reactivo se obtiene a partir de la sal de litio del metilfosfonato de dimetilo con hexanoato de etilo²⁴ y posterior tratamiento con hidruro de sodio en dimetoxi-etano bajo atmósfera de argón.

De esta manera se obtiene la enona ---

XXXVII como un sólido cristalino que funde a 38°C , analiza correctamente para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$ y tiene un máximo en el U.V. a 228 nm ($\log \epsilon = 4.19$) típico para este tipo de sistemas. El espectro en el I.R. presenta ahora dos bandas de carbono, una a 1770 para la lactona y otra a 1690 cm^{-1} para la cetona α,β insaturada a 1625 cm^{-1} aparece la banda de la vibración longitudinal de la doble ligadura carbono-carbono. La R.M.N. comprueba la estructura de este compuesto mostrando una señal triple ($J = 7\text{ Hz}$) para el metilo-20 en 0.88 ppm ; en 4.85 ppm aparece ahora un doblete de doblete para el protón H-9 del cierre de la lactona con acoplamiento de 6 y 8 Hz , posiblemente el acoplamiento mayor sea con el H-10; el protón vinílico en C-14 da lugar a una señal doble ($J = 16\text{ Hz}$) en 6.12 ppm y en 6.66 ppm aparece un doblete de doblete para el protón vinílico en C-13 y cuyas constantes de acoplamiento son de 8 Hz con H-12 y 16 Hz con H-14. El acoplamiento de 16 Hz entre los protones vinílicos no deja lugar a dudas de la geometría trans de la doble ligadura C-13, C-14, lo cual es normal para iluros estabilizados como es este caso de alquilación de Horner.

Puesto que todas las prostaglandinas primarias tienen un grupo alcohólico en C-15, el siguiente pa-

so de la síntesis fue la reducción de la cetona conjugada--
XXXVII. Aunque a priori esta reducción se podría efectuar
con cualquier hidruro que no reduzca a la lactona, hidruros
comunes como el borohidruro de sodio presentan problemas --
tanto por la basicidad que le comunican al medio como por -
la parcial reducción la doble ligadura C-13, C-14; por lo -
que se utilizó borohidruro de zinc, el cual recién prepara--
do solamente reduce la cetona ⁴. La reducción se realizó -
en dimetoxi-etano bajo atmósfera inerte obteniéndose los --
dos alcoholes epímeros XXXVIII y XXXIX en una relación 1:1,
los cuales se separaron por cromatografía en placa fina.

Al alcohol de mayor R.f. se fue asignada--
la configuración 15-(S) por analogía con los R.f. informa--
dos para intermediarios similares ⁴ en síntesis de prosta--
glandinas naturales a través de esta ruta ^{12a}. Aunque no -
es una asignación bien fundamentada, posteriormente se pudo
comprobar que fue correcta (vide infra).

Los dos alcoholes presentan propiedades -
espectroscopicas idénticas con excepción de los espectros -
de masas que presentan los picos de fragmentación con dife--
rentes intensidades relativas; así, ambas producen picos --

con relación m/e igual a 278 (M^+), 250 ($M^+-C_2H_4$) y 207 -- ($M^+-C_5H_{11}$). Sus espectros en el I.R. presentan bandas a - 3450, 1770 y 1666 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones-longitudinales O-H del alcohol, carbonilo de la lactona y carbon-carbono de la doble ligadura. Los espectros de -- R.M.N. también son iguales para los dos isómeros presentan do señales a: 0.88 ppm el triplete $J = 7$ Hz del metilo -- -20; 4.07 un multiplete para el H-15 alílico; un doblete - de doblete para el protón cierre de la lactona en 4.81 ppm con acoplamientos de 6 y 8 Hz y una señal múltiple en 5.52 ppm para los dos protones vinílicos.

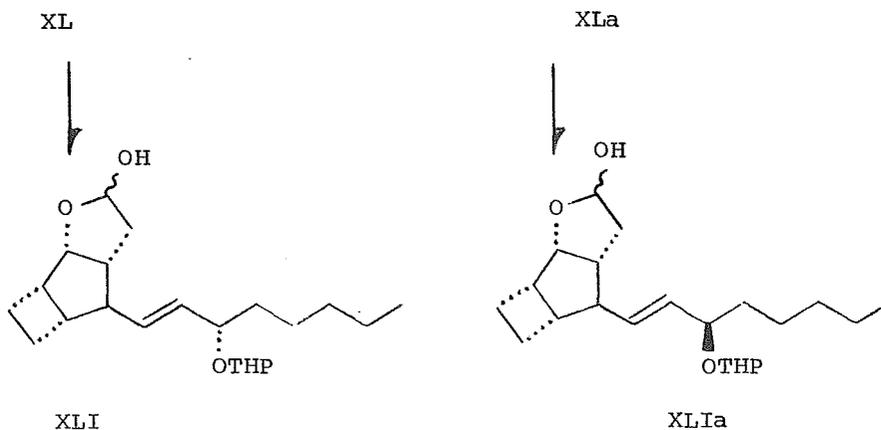
Para poder distinguir el alcohol en C-15 del alcohol potencial en C-9, se hizo la protección de a-- qué l con dihidropirano en cloruro de metileno como disol-- vente y catalizando con ácido p-toluensulfónico en tetra-- hidrofurano. En estas condiciones la reacción es completa entre 5 y 10 minutos, y para obtener rendimientos excelentes (95%) del éter tetrahidropiranílico libre de subproductu tos, se debe hacer la reacción con todos los disolventes y reactivos completamente anhidros.

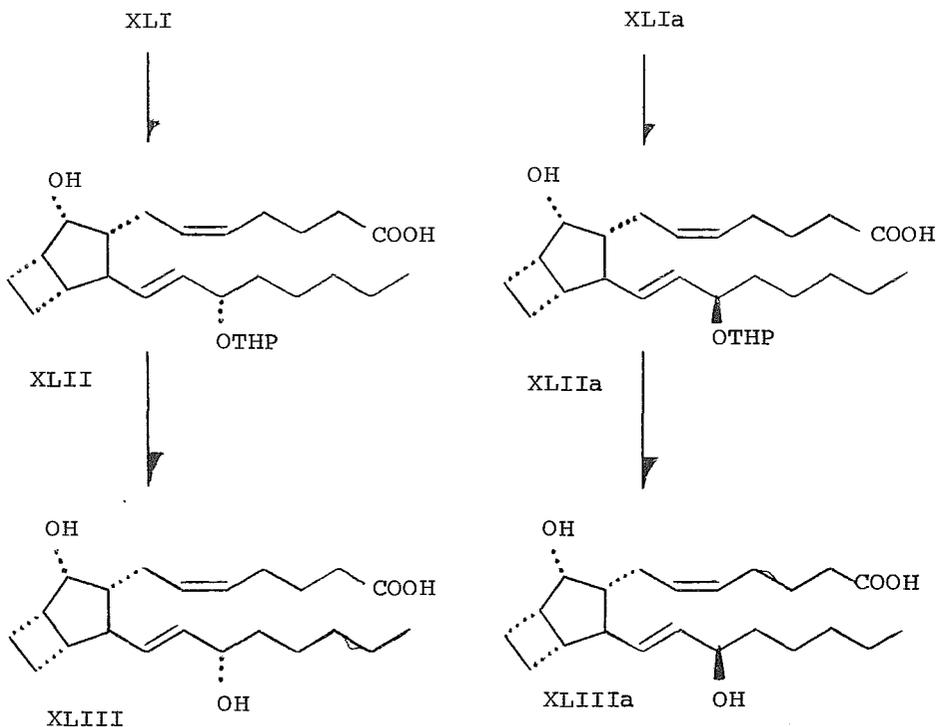
El compuesto XL es un líquido viscoso cu yo espectro en el I.R. ya no presenta la banda de alcohol-

y solamente está la banda a 1770 cm^{-1} del carbonilo de lactona. La R.M.N. muestra un espectro complejo en el que solamente se observan multipletes entre 3.6 y 4.2 ppm para el H-15 alílico y el metileno unido al oxígeno del grupo tetrahidropiraniilo, entre 4.5 y 4.9 ppm otro multiplete que integra para dos protones el H-9 y el hidrógeno del acetal formado por el tetrahidropiraniilo; los protones vinílicos aparecen como un multiplete en 5.5 ppm.

El derivado tetrahidropiraniílico XLa, -- que corresponde al alcohol XXXIX se preparó en las mismas condiciones que su isómero XL, siendo sus propiedades espectroscópicas idénticas.

ESQUEMA VII





En la secuencia sintética representada - en el esquema VII se muestran los pasos necesarios para -- llegar a la prostaglandina final modificada XLIII.

La reducción del carbonilo de la lactona en el compuesto XL por el hidruro de diisobutil aluminio²⁵ produce el hemiacetal XLII. La reacción se llevó a cabo en tolueno a -60°C durante 15 minutos y procede en excelente- rendimiento (96%).

La prueba de que este compuesto se encuentra como hemiacetal cíclico y no en su forma abierta, es decir, como el hidroxialdehído, nos la da su espectro en el I.R. que no muestra ninguna señal en la región de 1700 cm^{-1} y las bandas de absorción que aparecen en 3450 y 1666 cm^{-1} se deben a las vibraciones longitudinales O-H del hemiacetal y de la doble ligadura C-13, C-14 respectivamente.

La alquilación de Wittig, en dimetilsulfóxido, del lactol XLII con el iluro derivado del bromuro de 5-pentan-1-oico trifenilfosfonio (preparado del ácido 5-bromo-pentanoico por reacción con trifenilfosfina, seguido de tratamiento con la sal de sodio del dimetilsulfóxido) produce XLIII en 60% de rendimiento después de purificarlo por cromatografía en placa delgada. La hidrólisis del grupo tetrahidropiraniilo en C-15 con ácido acético acuoso a temperatura ambiente da en 98% de rendimiento la dl. $10\alpha, 11\alpha$ -etilen-11-desoxi-PGF_{2 α} XLIII.

Es importante que la hidrólisis se haga en estas condiciones, porque con ácidos minerales fuertes se obtienen mezclas complicadas de productos debido posiblemente a la deshidratación y/o transposición del alcohol

en C-15 que es muy lábil por su naturaleza alílica.

Las propiedades espectroscópicas de XLIII están de acuerdo con su estructura. El espectro de masas presenta picos cuya relación m/e son 346 ($M^+ - H_2O$), 328 ($M^+ - 2 H_2O$) y 293 ($M^+ - C_5H_{11}$) o sea la pérdida de los átomos de carbono de C-16 a C-20 (fragmentación típica de prostanoides ²⁶). El espectro en el I.R. es típico de un ácido y presenta una banda muy ancha desde 3450 cm^{-1} hasta 2600 cm^{-1} correspondiente a los alcoholes en C-19 y C-15 y al oxhidrilo del carboxilo; además presenta la banda del carbonilo del ácido en 1710 cm^{-1} . La R.M.N. presenta el triplete ($J = 7 Hz$) del metilo 20 en 0.88 ppm, en 4.12 ppm se encuentra un multiplete que integra para cinco protones y que se ha asignado a los H-9, H-15, HO en C-9, HO en C-15 y el oxhidrilo del ácido; y por último en 5.46 ppm se observa un multiplete que integra para cuatro hidrógenos que corresponden a los cuatro protones vinílicos de las dobles ligaduras entre C-5, C-6 y C-13, C-14.

Cuando se aplicó la misma secuencia sintética anterior sobre el compuesto XLa se obtuvieron así los compuestos XLIIa, XLIIIa y XLIIIIa en rendimientos esencialmente idénticos.

Las propiedades espectroscópicas de la dl-10 α ,11 α -etilen-11-desoxi-15-iso-PGF_{2 α} XLIIIa, son casi iguales que las de XLIII. Así, el espectro de masas presenta picos en m/e igual a 346 (M⁺- H₂O), 328 (M⁺-2H₂O)- y 293 (M⁺-C₅H₁₁). En el I.R. presenta una banda ancha que empieza en 3350 cm⁻¹ debido a la vibración oxígeno-hidrógeno de los alcoholes y del ácido, el carbonilo del ácido -- aparece en 1710 cm⁻¹.

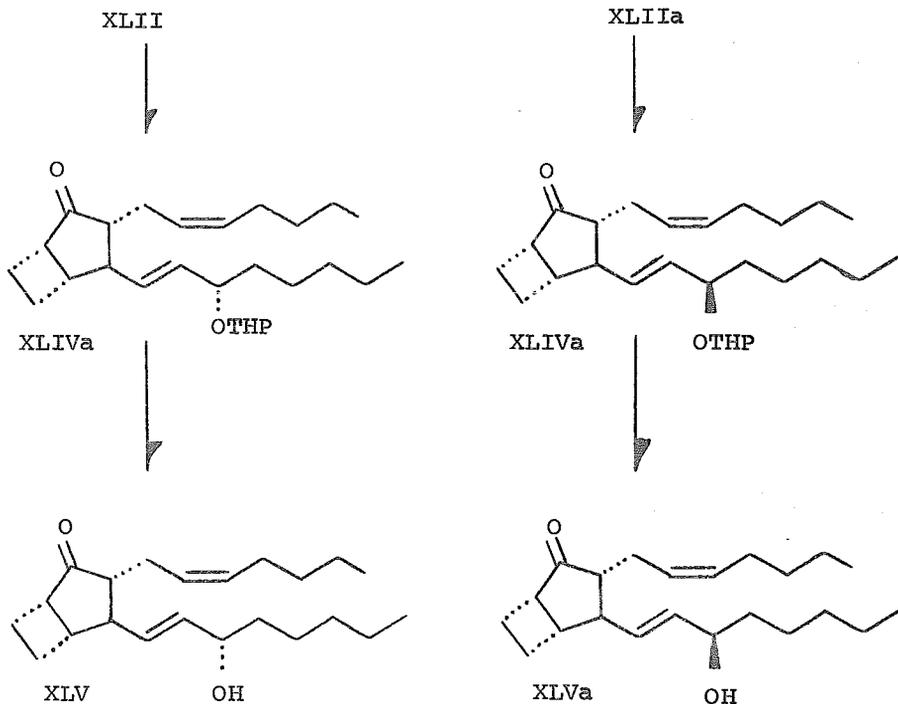
La R.M.N. se presenta un poco diferente- que para el isómero XLIII: triplete (J = 7 Hz) en 0.88 para el metilo -20; multiplete en 4.14 ppm para las H-9 y -- H-15; una señal ancha centrada en 4.56 ppm debida a los -- dos alcoholes y al ácido y finalmente los cuatro protones- vinílicos dan lugar a una señal en 5.45 ppm.

Para la síntesis de las prostaglandinas- modificadas de la serie E era necesario oxidar primero el alcohol sobre C-9 de los compuestos XLII y XLIIa para posteriormente hidrolizar el grupo protector tetrahidropirani lo (Esquema VIII).

La oxidación se hizo con el reactivo de Jones a una temperatura cercana a -10°C controlando el curso de la reacción por placa. La cetona XLIV una vez aisla

da se hidrolizó inmediatamente (ácido acético acuoso 7:3) - para dar en un rendimiento total de 75% la dl-10 α ,11 α -etilén-11-desoxi-PGE₂ XLV.

ESQUEMA VIII



El compuesto XLV, presenta un espectro - de masas con picos cuya relación m/e son de 344 ($M^+ - H_2O$) 291 ($M^+ - C_5H_{11}$). Su espectro en el I.R. presenta una banda ancha de 3400 a 2600 cm^{-1} debida al alcohol en C-15 y - al ácido carboxílico; y otras dos bandas en 1735 cm^{-1} y --

1710 cm^{-1} debidas al grupo carbonilo en C-9 y del ácido --
respectivamente. El espectro de resonancia magnética nu--
clear es ahora un poco más claro: presenta un triplete ---
($J = 7 \text{ Hz}$) en 0.88 ppm para el metilo -20, en 4.1 ppm se -
observa un multiplete que integra para un hidrógeno y se -
debe al hidrógeno base del alcohol en C-15; los protones -
vinílicos de la doble ligadura cis dan un multiplete en --
5.44 ppm mientras que los protones de la doble ligadura --
trans aparecen como una señal múltiple en 5.58 ppm, final-
mente, protones del alcohol y del ácido carboxílico dan lu
gar a una señal muy ancha que apenas se despega de la lí--
nea base del espectro y va desde 3.5 ppm hasta 7.0 ppm.

La misma secuencia de oxidación e hidró-
lisis se siguió con el compuesto XLIIa para obtener prime-
ro XLIVa y finalmente la di-10 α ,11 α -etilen-11-desoxi-15---
iso-PGE₂ XLVa en 63% de rendimiento total para los dos úl-
timos pasos.

Su espectro de masas presenta los mismos
picos principales que su isómero XLV es decir: m/e 344 ---
($M^+ - \text{H}_2\text{O}$) y 291 ($M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$) el espectro en el I.R. pre--
senta la banda ancha para el grupo oxhidrilo y el ácido -
carboxílico desde 3350 cm^{-1} , las bandas de los carbonilos-

de la cetona en C-9 y del ácido carboxílico se juntan en una sola banda ancha centrada en 1725 cm^{-1} . Sin embargo, es en el espectro de R.M.N. donde se encuentran las mayores diferencias con el del compuesto isómero XLV: en 0.88 ppm aparece el triplete ($J = 7\text{ Hz}$) del metilo -20; en 4.08 ppm se encuentra la señal de H-15 como un multiplete; y en 5.44 ppm una señal ancha que integra para 6 hidrógenos que incluye el protón del 15-OH, el del ácido carboxílico y los cuatro protones vinílicos.

Así, el hecho de que los protones de la doble ligadura trans en XLVa no dieron lugar a una señal separada de las de la doble ligadura cis es la principal diferencia con respecto al espectro del compuesto XLV, y puesto que en todos los espectros de R.M.N. de prostaglandinas de la serie E_2 se observan dos señales separadas para los protones vinílicos cis y trans, cuando la configuración en C-15 es (S), esto se podría tomar como una buena indicación de que fue correcta la elección y asignación de estructura de los compuestos XXXVIII y XXXIX en la reducción de la enona XXXVII (vide supra). Sin embargo, se pudo encontrar una mejor prueba para esta asignación, no basada en analogías, con los resultados obtenidos de las

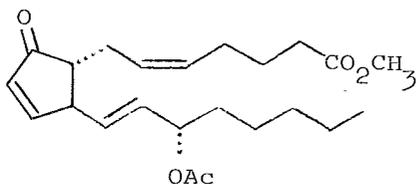
irradiaciones sobre PGA_2 y cuya discusión constituye la se
gunda parte de esta tesis.

Obtención de cicloetilen prostanoides por síntesis parcial

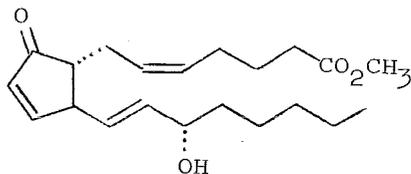
Hasta el año de 1968 la única fuente natural de prostaglandinas eran tejidos de animales superiores, pero las concentraciones son muy bajas y es difícil su extracción.

En ese mismo año Weinheimer y Spraggins ^{5a}, - encontraron que en cierto tipo de animales marinos parecidos a los corales del orden de las Gorgonaceas y en particular el género *Pleuxaura* especie *homomalla*, que se encuentran en las costas del Caribe, había una fracción de lípidos que después de un cuidadoso análisis resultaron ser prostaglandinas de la serie A_2 . El componente principal de esta --- fracción fue el éster metílico 15-acetato de PGA_2 , con la - diferencia de que la configuración en C-15 es (R), mientras que en las prostaglandinas aisladas de mamíferos es (S). Muy probablemente fue este descubrimiento lo que inició --- la búsqueda de estas sustancias en otro tipo de animales - marinos con la posibilidad de que se encontraran con la --- configuración apropiada en C-15. Recientemente Schneider- y colaboradores ^{5b} informaron que en otras variedades de la misma *Pleuxaura homomalla* se encontraron prostaglandinas --

con la misma configuración que la encontrada en los mamíferos. Los compuestos aislados fueron el éster metílico del-15-acetato de PGA₂ (1.4%) XLVI, éster metílico de PGA₂ (0.4%) XLVII y PGE₂ en 0.06% de rendimiento en base al peso de coral húmedo. Los rendimientos son excelentes si se toma en cuenta la facilidad de la extracción que sólo consiste en agitar el coral con cloruro de metileno a temperatura ambiente, filtrar, evaporar y separar por cromatografía.



XLVI



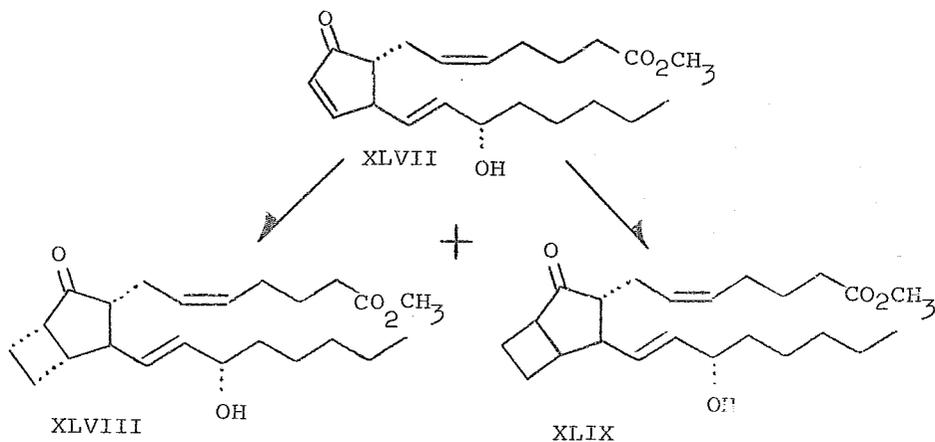
XLVII

Observando las estructuras de los compuestos XLVI y XLVII se puede notar que tienen en el anillo ciclopentánico el sistema carbonílico α, β -insaturado apropiado para las reacciones de fotoadición. Así, la adición-fotoquímica de etileno sobre el compuesto XLVII debe dar el éster metílico del compuesto XLV obtenido por síntesis to--

tal, lo cual sería una prueba inequívoca de su estructura. Además, esto comprobaría que la asignación de la configuración a C-15 en el producto sintético fue correcta.

La adición fotoquímica de etileno a XLVII en las condiciones antes descritas, es decir, en solución de cloruro de metileno a -70°C con una lámpara de mercurio de alta presión, dio los productos XLVIII y XLIX (Esquema IX), que se separaron por cromatografía en placa delgada. En esta reacción se recuperó un 35% de materia prima lo que junto con el 46% de productos hace que el rendimiento de esta reacción sea de 70% en base a recuperado.

ESQUEMA IX



El producto más polar de la cromatografía, que se obtiene en 30% de rendimiento, es el éster metílico de la 10 α ,11 α -etilen-11-desoxi-PGE₂ XLVIII, como lo indican sus datos espectroscópicos. Presenta en un espectro de masas picos a m/e de 376 (M⁺), 358 (M⁺-H₂O) y 345 (M⁺-OCH₃).

Como el compuesto XLVII fue obtenido de fuentes naturales, todos sus derivados presentan actividad óptica. Así el compuesto XLVIII presenta una rotación específica $[\alpha]_D = + 23^\circ$. En dicroísmo circular presenta un efecto de Cotton negativo débil a 302 nm con una absorción diferencial dicroica (ΔE) igual a -0.62 que corresponde a una elipticidad molecular $[\Theta]$ igual a -2050. El espectro de I.R. presenta una banda a 3400 cm⁻¹ para el alcohol a C-15, y una banda ancha en 1735 cm⁻¹ correspondiente a los carbonilos en C-1 y C-9. La resonancia magnética nuclear nos da un espectro con señales en 0.87 ppm, triplete (J = 7 Hz) para el metilo -20, señal simple en 3.64 ppm para el metilo del éster; un multiplete en 4.06 ppm para el hidrógeno en C-15 y multipletes en 5.41 y 5.54 ppm para los protones vinílicos de la doble ligadura cis 5,6 y el doble enlace trans entre C-13, C-14 respectivamente.

El producto menos polar de la cromatografía que se obtiene en 16% de rendimiento, es el éster metílico de la 10 β ,11 β -etilen-11-desoxi-PGE₂ XLIX. El espectro de masas de este compuesto presenta los mismos picos que su isómero XLVIII solamente con pequeñas diferencias en las intensidades relativas entre ellos. Así, los picos en m/e igual a 376 (M⁺), 358 (M⁺-H₂O) y 345 (M⁺-OCH₃) también se encuentran presentes. La rotación específica es ahora de -51° y en el espectro de dicroísmo circular se presenta un fuerte efecto de Cotton negativo a 304 nm cuya absorción diferencial dicroica (ΔE) es de -3.27, que corresponde a una elipticidad molecular [θ] de -10790. En I.R. presenta bandas en 3450 cm⁻¹ para el grupo O-H en C-15 y alrededor de 1730 cm⁻¹ para los carbonilos del éster y del anillo ciclopentánico. El espectro de R.M.N. es un poco diferente a la del isómero XLVIII, sobre todo en la posición de las señales de los protones vinílicos. El metilo -20 da lugar al triplete acostumbrado en 0.87 ppm (J = 7 Hz), el metilo del éster produce una señal sencilla en 3.64 ppm, en 4.08 ppm aparece un multiplete debido al protón en C-15; finalmente los protones del doble enlace cis producen una señal múltiple en 5.36 ppm. y los protones vinílicos trans, dan lugar-

a una señal múltiple en 5.58 ppm.

Como se podrá observar de los datos anteriores, las diferencias, tanto en actividad óptica como en los espectros de resonancia magnética nuclear, entre los compuestos XLVIII y XLIX son suficientes para establecer sus configuraciones como se indica a continuación. (Al mismo tiempo se comparan estos datos con los del compuesto XLV obtenido por síntesis total).

Analizando en primer lugar los espectros de R.M.N., se puede observar que con excepción de la señal del metilo del éster, los espectros de los compuestos XLVIII y XLV son casi idénticos sobre todo en lo que corresponde a las señales de los protones vinílicos. Así, mientras que la señal de los protones vinílicos del doble enlace cis en el espectro del compuesto XLV aparece en 5.44 ppm y la de los protones del doble enlace trans en 5.58 ppm; las señales correspondientes para el compuesto XLVIII están en 5.41 y 5.54 ppm (Tabla I).

T A B L A I

COMPUESTO	POSICION EN PPM PARA 5-H y 6H	13H y 14H	SEPARACION EN PPM
XLV	5.44	5.58	0.14
XLVa	5.44	5.44	0
XLVIII	5.41	5.54	0.13
XLIX	5.36	5.58	0.22

Las diferencias que se observan de 0.03 y 0.04 ppm entre XLV y XLVIII para estas señales así como la separación de las mismas que es de 0.14 ppm para XLV y 0.13 para XLVIII, hace pensar que estas pequeñas discrepancias se puedan deber al error experimental (\approx 0.02 ppm) ó a que existan influencias diferentes del éster metílico y del ácido en XLVIII y XLV respectivamente. En la misma Tabla I se observa que las diferencias con los compuestos -- XLVa y XLIX son mucho mayores.

Una prueba inequívoca sobre la identidad de los compuestos XLV y XLVIII es la que se obtiene cuando se realiza una esterificación del ácido XLV, con una solución etérea de diazometano para dar el correspondiente és-

ter y el compuesto obtenido presenta el mismo R.f. que el compuesto XLVIII, en cromatografía en placa fina con diferentes eluyentes.

Si ahora analizamos las propiedades ópticas de los compuestos XLVIII y XLIX y en particular los espectros de dicroísmo circular, encontramos que también están de acuerdo con las configuraciones asignadas.

El dicroísmo circular de varias prostaglandinas ya ha sido informado ²⁷ habiéndose discutido las posibles causas de que el efecto de Cotton de todas ellas sea negativo. Puesto que se conoce que la conformación más favorecida para una ciclopentanona trisustituida es la de semi-silla, (porque en esta conformación los sustituyentes tienden a quedar en posiciones pseudo ecuatoriales si la configuración lo permite), es explicable el fuerte efecto de Cotton negativo para las prostaglandinas de la serie E de acuerdo con la regla de las octantes ²⁹.

En el caso del compuesto XLVIII el anillo ciclobutánico tiene la configuración α , lo que lo hace quedar dentro de un octante positivo y por lo tanto debe contrarrestar parte del fuerte efecto de Cotton negativo característico de las prostaglandinas con un grupo carboni

lo en C-9 y la cadena de configuración α en C-8. En efecto el compuesto XLVIII exhibe solamente un efecto de Cotton negativo débil a 302 nm $[\theta] = -2050$.

Por lo contrario, en el compuesto XLIX la configuración β de la unidad ciclobutánica hace que ésta quede dentro de un octante negativo debiendo mantenerse el fuerte efecto de Cotton negativo de las prostaglandinas. La elipticidad molecular $[\theta]$ observada a 304 nm de -10790 se ajusta a estas consideraciones.

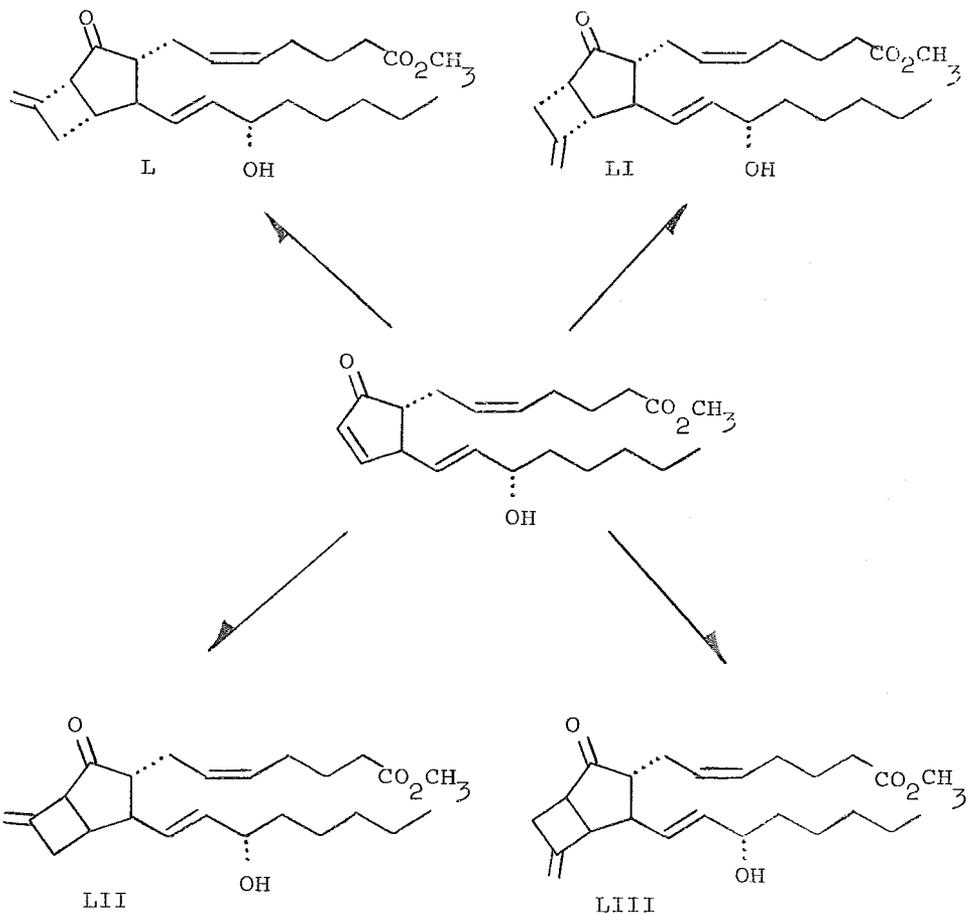
Es importante hacer notar que ninguno de los cicloaductos XLVIII y XLIX presentaron la isomerización que se observó con el cicloaducto XXXII (vide supra) puesto que si se hubiera isomerizado la cadena en C-8 (vía el enol) se tendrían efectos de Cotton positivos, ya que es conocido el efecto de Cotton de la 8-iso-PGE₁ es positivo $[\theta]_{296} = 8920^{30}$.

Una vez aclaradas las estructuras de los compuestos resultantes de la adición fotoquímica de etileno al éster metílico de PGA₂, pareció interesante hacer la reacción fotoquímica del mismo éster de PGA₂ con una molécula más complicada.

La molécula que se escogió fue el aleno

y la irradiación se hizo en las mismas condiciones que antes, es decir, en cloruro de metileno, a -70°C con la misma lámpara de mercurio de alta presión. Se obtuvo así en 41% de rendimiento (62% en base al 34% de materia prima recuperada), una mezcla de dos productos que se pueden separar por cromatografía en placa fina. Al compuesto más polar - obtenido en 34% en base recuperado, se le ha asignado la estructura LI (Esquema X) en base a sus propiedades espectroscópicas. El espectro de masas presenta picos cuya relación m/e es de 370 y 357 corresponden a $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ y a $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ respectivamente. en dicroísmo circular presenta un efecto de Cotton débil y negativo con una elipticidad molecular $[\theta]$ a 302 nm igual a -5570 . En I.R. se observan bandas en 3400 cm^{-1} para el alcohol en C-15, 1730 cm^{-1} para los carbonilos de la ciclopentanona y del éster metílico, y a 1660 cm^{-1} debida a la vibración longitudinal carbono-carbono doblemente unido. El espectro de R.M.N. presenta la señal del metilo -20 en 0.88 ppm como un triplete ($J = 7\text{ Hz}$), en 3.62 ppm se observa un multiplete que es debido al protón alílico en C-11; en 3.65 aparece la señal simple del metilo del éster; en 4.1 ppm un multiplete asignado al protón sobre C-15; dos señales múltiples en 4.9 y -

ESQUEMA X



5.02 ppm se han asignado a los protones del metileno exocíclico sobre C-11' y por último los protones vinílicos en C-5, C-6 y C-13, C-14 dan señales múltiples que aparecen en 5.35 y 5.56 ppm respectivamente. Aunque este compuesto presenta la señal del protón alílico en C-11, a un campo bastante bajo (3.65 ppm) que no es característico de este tipo de protones, experimentos de doble irradiación comprobaron que la asignación es correcta.

Al compuesto menos polar de la cromatografía se le asignó la estructura LIII en base, principalmente, a sus propiedades espectroscópicas. El espectro de masas presenta los mismos picos que su isómero LI siendo los de mayor relación m/e: 370 ($M^+ - H_2O$) y 357 ($M^+ - OCH_3$). El espectro de U.V. presenta un máximo a 302 nm con un $\log \epsilon = 2.39$ característico de cetonas β, γ insaturadas. El espectro de dicroísmo circular presenta un fuerte efecto de Cotton negativo cuya elipticidad molecular $[\theta]$ a 304 nm es de -14850. En el infrarrojo se observan bandas a 3450 cm^{-1} (OH en C-15), a 1735 cm^{-1} (carbonilo de la ciclo-pentanona y del éster metílico) y a 1660 aparece una banda debida en parte a la doble ligadura exocíclica.

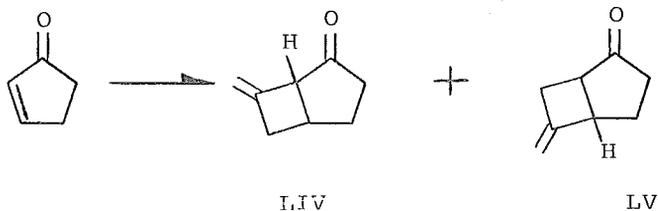
El espectro de resonancia magnética nuclear aunque es parecido al del isómero LI muestra diferencias significativas que apoyan la estructura LII. En 0.89 ppm aparece el triplete ($J = 7$ Hz) del metilo -20; en 3.4 ppm se observa un multiplete para un protón debida al H-10, esta asignación está basada en experimentos de doble irradiación; en 3.66 ppm aparece el singulete del metilo de éster; en 4.1 ppm un multiplete asignado al protón sobre C-15; los protones del metileno exocíclico aparece como dos multipletes en 4.79 y 4.95 ppm y finalmente los protones vinílicos de los dobles enlaces cis y trans aparecen como multipletes en 5.36 y 5.61 ppm respectivamente.

Aunque los datos anteriores, y en especial las de R.M.N., están de acuerdo con las estructuras asignadas, son sus propiedades ópticas las que apoyan con más fuerza estas proposiciones. La magnitud y signo del efecto de Cotton observado en el espectro de dicroísmo circular de LII $[\theta]_{304} = -14850$ está de acuerdo con la configuración β de la unidad ciclobutánica (por las consideraciones hechas con los compuestos XLVIII y XLIX ver página 51), también está de acuerdo con las magnitudes observadas

para sistemas homoconjugados³¹ (cetonas β,γ insaturadas) y finalmente con los datos obtenidos para cicloaductos del mismo tipo ^{18a}. Por lo que respecta al ultravioleta; el aumento en la extinción molecular de la transición $n \rightarrow \pi^*$ ($\epsilon = 246$) es común para cetonas homoconjugadas.

La elipticidad molecular del compuesto LI $[\theta]_{302} = -5570$ es baja por lo que la configuración α -asignada al anillo de ciclobutano parece correcta. Sin embargo, la R.M.N. es más decisiva para el compuesto LI, observando principalmente la señal a 3.62 ppm para el protón alílico en C-11, tal posición, se asemeja bastante a la posición del protón alílico (3.5 ppm) del compuesto LV obtenido por Eaton³² por medio de la reacción fotoquímica de aleno y ciclopentenona (Esquema XI)

ESQUEMA XI



Así también la posición del protón alí-
lico 10-H del compuesto LII (3.4 ppm) se asemeja o guarda-
la misma relación con el protón alílico de LIV (3.2 ppm)

Aunque se esperaban teóricamente cuatro
productos de acuerdo con el esquema X, solamente se pudie-
ron aislar dos productos que aparentemente son los únicos-
que se forman en estas condiciones de reacción.

Es difícil encontrar una explicación --
bien fundamentada que diera las razones por las cuales no-
se forman los compuestos I y LIII (Esquema X), sin embargo,
probablemente se deba al impedimento estérico que se gene-
ra entre el metileno exocíclico que proviene del aleno y -
las cadenas en C-8 y C-12. Así, la formación del compuesto
I se ve impedida por la cadena α en C-8, mientras que la-
cadena β en C-12 debe impedir la formación del compuesto-
LIII.

Finalmente parece interesante hacer no-
tar como varía la relación de las adiciones, por el lado -
"α" de la molécula con respecto al lado "β" de la misma,-
por la influencia de los sustituyentes en los carbonos-8 y
12.

En la adición de etileno a la enona -

XXXI, solamente se obtiene el producto de adición por el lado " α " de la molécula, aparentemente debido al gran impedimento estérico que representa el grupo bencílico. En la adición de etileno al éster metílico de la PGA_2 XLVII, la relación de adición " α " XLVIII a adición " β " XLIX es - aproximadamente 2:1, mientras que en el caso de la adición de aleno a XLVII la relación del producto " α " a producto - " β " es aproximadamente de 1:1.

PARTE EXPERIMENTAL

Esterificación del hidroxí ácido XXIX. XXX

500 mg. (1.9 mmol) de hidroxí-ácido XXIX, - suspendidos en 2 ml. de éter se enfrían a -10°C y se les - adiciona una solución etérea de diazometano hasta persis-- tencia del color amarillo, a medida que el producto se va formando se va disolviendo en el éter.

La solución etérea se lava con solución de NaHCO_3 al 10% y después con solución saturada de NaCl, se

Los microanálisis fueron hechos en Midwest Microlab. Inc., Indianapolis Indiana E. U. A. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher-Johns y no están corregidos. Las rotaciones fueron hechas a temperatura ambiente en un tubo de 1 dm a 589 nm en cloroformo como disolvente. Los espectros en el ultravioleta U.V. se determinaron en un espectrofotómetro Beckman modelo DU. Los espectros en el infrarrojo I.R. se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 21 empleando cloroformo - como disolvente a menos que se indique lo contrario. Las curvas de dispersión óptica rotatoria D.O.R. fueron hechas en un espectropolarímetro automático JASCO UV-5. Las curvas de dicroísmo circular DC se determinaron en un dicrógrafo Bendix. Los espectros de resonancia magnética -- nuclear R.M.N. se determinaron en un aparato Varian -- H-100 ó T-60, usando deuteriocloroformo como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna, los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón ppm -- en unidades . Las técnicas de doble irradiación se -- llevaron a cabo utilizando audioosciladores Hewlett-Packard 200 AB y 200 CD. Los espectros de masas se determinaron -- en un espectrómetro Atlas CH-4. Las irradiaciones fotoquí -- micas fueron hechas en cloruro de metileno a -70°C con una lámpara de mercurio de alta presión 70 w Hanau Q-81 a tra-

ves de un filtro pyrex. Las cromatografías en placa delgada preparativas se hicieron utilizando silica gel G.F.-254 (Merk). La pureza de las sustancias se verificó por cromatografía en placa delgada utilizando el mismo tipo de adsorbente y vapores de yodo como revelador.

Agradezco al Químico E. Díaz su valiosa ayuda por la determinación de la mayor parte de los espectros de resonancia-magnético nuclear.

seca con $MgSO_4$ y se evapora el disolvente, se obtienen --
520 mg. (98%) de producto el cual se recristaliza de --
éter-hexano y se obtienen cristales blancos con p.f.=45°C.

I.R. (KBr) : $\nu_{\text{máx.}}$ 3350 (O-H), 1730 ($>C=O$) 1600 cm^{-1}

R. M. N. ($COCl_2$): señal sencilla en 1.92 ppm (O-H);
doblete ($J = 6$ Hz) en 3.42 ppm. ($-CH_2-O$)
singulete en 3.66 ppm (CO_2CH_3); singulete
en 4.50 ppm ($O-CH_2-C_6H_3$); doblete de
doblete ($J = 7$ Hz y 2 Hz) en 4.83 ppm.
($>CH-OH$); multiplete en 5.93 ppm ----
(2 H vinílicas); y señal simple en --
7.33 ppm (5 H aromáticos).

Espectro de masas: m/e 245 (M^+-OCH_3); m/e 244 (M^+-CH_3-OH);
m/e = 91 ($C_7H_7^+$).

Oxidación del alcohol XXX a la enona XXXI

A una solución del alcohol XXX (2.4 g. -
8 mmol), enfriada a -5°C, en 100 ml. de acetona se le a--
grega gota a gota reactivo de Jones (≈ 2 ml) 8N en oxígeno
y la reacción se controla por placa, cuando se observa ter--
minada la reacción se agregan unas gotas de isopropanol pa--
ra eliminar el exceso de reactivo, se filtran las sales, -
se evapora a pequeño volumen la acetona, se diluye la solu

ción con 150 ml. de éter y se lava 3 veces con 15 ml. de agua -NaCl saturada, se seca con $MgSO_4$ y se evapora el disolvente. Se obtienen 2.33 g. de la cetona XXXI (97.4%). Se purifica por cromatografía en placa delgada preparativa (CH_2Cl_2 : AcOEt 95:5) de la pequeña impureza (lactona XXVIII) que se forma durante la reacción. Aceite.

Análisis calculado para: $C_{16}H_{18}O_4$:

C = 70.07% H = 6.57%

Encontrado: C = 70.35% H = 6.71%

U.V. (MeOH): $\lambda_{m\acute{a}x}$ = 209 nm (ϵ = 12880)

I.R. ($CHCl_3$): $\nu_{m\acute{a}x}$ 1735 ($>C=O$ del éster),
1710 ($>C=O$ no saturado) y --
1600 cm^{-1} ($>C=C<$)

R.M.N. ($CDCl_3$): Una señal múltiple en 3.56 ppm ($\underline{CH_2}$ -O- $\underline{CH_2}$ - C_6H_5); señal simple en 3.6 ppm ($CO_2\underline{CH_3}$); señal simple en 4.52 ppm (O- $\underline{CH_2}$ - C_6H_5); un doblete de doblete ($J = 6$ Hz y 2 Hz) en 6.21 ppm (\underline{H} vinílico en C-10); señal simple en 7.3 ppm ($5\underline{H}$ aromáticos); un doblete de doblete ($J = 6$ Hz y 2.5 Hz)

en 7.61 ppm (H vinílico a C-11).
Espectro de masas: m/e 274 (M⁺): m/e 91 (C₇H₇⁺)

Cicloadición fotoquímica de etileno a la enona XXXI
XXXII.

A la cetona XXXI (700 mg.) 2.55 mmol disuelta en 100 ml. de CH₂Cl₂ destilado y enfriado a -70°C, se le burbujea etileno durante ½ hora. Todo esto dentro de un aparatode cuarzo para irradiaciones. Se irradia la solución durante 2 horas con una lámpara de mercurio de alta presión 70-W Hanau Q-81 y a través de un filtro pyrex.

Se evapora el CH₂Cl₂ a presión reducida y el producto es cromatografiado en placa (hexano-AcOEt 7:3) para separarlo del material inicial sin reaccionar. Se obtienen 543 mg (70.4%) del aducto XXXII (aceite) y se recuperan 140 mg. de materia prima, por tanto en base al recuperado el rendimiento de la reacción es de 96%. El aducto XXXIII es inestable pues inmediatamente empieza a isomerizarse la cadena α al carbonilo, se puede observar por RMN. Así que se debe emplear inmediatamente para la siguiente reacción.

I. R. (CHCl_3): $\bar{\nu}$ máx 1735 ancha ($>\text{C}=\text{O}$ de la ciclo--
pentanona y $>\text{C}=\text{O}$ del éster);
1600 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{C}<$)

R.M.N. (CDCl_3): Señal doble ($J = 5 \text{ Hz}$) en 3.53 ppm
($-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$);
Señal simple en 3.63 ppm ($\text{CO}_2 \underline{\text{C}}\text{H}_3$);
señal simple en 4.5 ppm ($-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)
señal simple en 7.33 ppm (5 $\underline{\text{H}}$ aromá
ticos).

Espectro de masas: $m/e = 302$ (M^+); $m/e = 271$ (M^+-OME);
 $m/e = 91$ ($\text{C}_7 \text{H}_7^+$)

Reducción del ceto-éster XXXII a la lactona XXXIII y los
alcoholes XXXIV y XXXIVa.

A una solución de 1.1 g. de cetona XXXII --
(3.64 mmol) en 40 ml. de MeOH enfriada a $T < 10^\circ\text{C}$ se le agre
gan poco a poco 2 g. de NaBH_4 (53 mmol) y después se mantie
ne agitando a temperatura ambiente durante 3 horas después-
de las cuales una placa indica que ya no existe materia ini
cial. Se agrega HCl 2N hasta $\text{pH} \approx 2$ y se agita otros 10 mi
nutos a temperatura ambiente, se evapora la mezcla a peque
ño volumen, se diluye con AcOEt (100 ml), se lava con --

H₂O-NaCl 50%, se seca con MgSO₄ y se evapora a presión reducida. La mezcla se cromatografía en placa (Hex-AcOEt - 60:40). El producto menos polar (350 mg) (36%) corresponde a la lactona XXXIII, y es un aceite.

I.R. (CHCl₃): ν máx 1770 ($>C = O$ de la lactona),
1600 cm⁻¹ ($>C = C<$).

R.M.N. (CDCl₃): Un par de señales doblete de doblete -
(J = 9 Hz y 6 Hz) y (J = 9 Hz y 5.5 Hz)
en 3.39 ppm y 3.59 ppm (CH-CH₂-O-CH₂-
C₆H₅); señal simple en 4.53 ppm -----
(O-CH₂-C₆H₅); señal triple (J= 7cps) -
en 4.83 ppm (1 H en C-9 cierre de la -
lactona) señal simple en 7.33 ppm ---
(5 H aromáticos).

Espectro de masas: m/e = 272 (M⁺); m/e = 181 (M⁺ -C₇H₇);
m/e = 91 (C₇H₇⁺).

El producto XXXIV es un compuesto cristalino y se obtiene en 38% de rendimiento (400 mg) se recristaliza de éter y tiene un punto de fusión de 49°C.

Análisis calculado para: C₁₈H₂₄O₄:
C = 71.1% H = 7.82%

Encontrado: C = 71.40% H = 7.62%

I.R. (KBr): } máx. 3450 (-OH); 1730 ($>C = O$); 1600 cm^{-1}
($>C = C<$)

R.M.N. ($CDCl_3$): Señal doble ($J = 5.5$ Hz) en 3.5 ppm --
($-CH_2-O-CH_2-C_6N_5$); señal simple en 3.66 -
ppm ($CO_2 \underline{CH_3}$); señal múltiple en 4.0 ppm -
(1 H en C-9 base del alcohol); señal sim--
ple en 4.45 ppm ($-O-CH_2-C_6H_5$); señal sim--
ple en 7.33 ppm (5 H aromáticos).

Espectro de masas: m/e 304 (M^+); $m/e = 286$ ($M^+ - H_2O$);
 $m/e = 273$ ($M^+ - OCH_3$); $m/e = 213$ ($M^+ - C_7H_7$);
 $m/e = 91$ ($C_7H_7^+$).

El compuesto XXXIVa solamente se puede obtener cuando la reacción de reducción se lleva a cabo con la mezcla en equilibrio de la cetona XXXII. Se obtiene en 13% de rendimiento y es un compuesto cristalino de polaridad intermedia entre la lactona XXXIII y el alcohol ---
XXXIV. Recristalizado de éter tiene un punto de fusión de 65°C.

Análisis calculado para $C_{18}H_{24}O_4$

C = 71.1% H = 7.82%

Encontrado: C = 70.81% H = 7.91%

I.R. (KBr) : ν máx 3450 (O-H), 1730 ($>C=O$) ----
1600 cm^{-1} ($>C=C<$)

R.M.N. ($CDCl_3$) : Señal doble $J = 5.5$ Hz en 3.3 ppm ---
($-\underline{CH}_2-O-CH_2-C_6H_5$); señal simple en ---
3.66 ppm ($-CO_2 \underline{CH}_3$); señal múltiple en-
4.0 ppm (1 H en C-9 base del alcohol);
señal simple en 4.93 ppm ($-O-\underline{CH}_2-C_6H_5$);
señal simple en 7.33 ppm (5 H aromáti-
cos).

Espectro de masas: $m/e = 286$ ($M^+ - H_2O$); $m/e = 273$ ($M^+ - OCH_3$)
 $m/e = 213$ ($M^+ - C_7H_7$); $m/e = 91$ ($C_7H_7^+$)

Hidrogenólisis del éter bencílico de XXXIII. XXXV

Una solución de 460 mg. de lactona ---
XXXIII en 15 ml. de D.M.E. se agita en atmósfera de hidróge- --
no, con 15 mg. de Pd/C 10% y 2 gotas de $HClO_4$, durante --
 \approx 35 minutos, después de los cuales ya no hay consumo de hi-
drógeno. Se filtra el catalizador y se evapora el D.M.E. a
pequeño volumen, se diluye con acetato de etilo (50 ml) y -
se lava con una solución saturada de $NaHCO_3$ (1 x 10 ml) y-
después con solución saturada de $NaCl$ (2 x 5 ml) se seca--
con $MgSO_4$ y se evapora; se obtuvieron 293 mg del alcohol --

XXXV (95%) el cual es homogéneo en placa (AcOEt-Hex 80:20) Aceite.

I.R. (CHCl_3): $\bar{\nu}$ máx 3400 (O-H); 1770 cm^{-1} ---
($>\text{C} = \text{O}$ de la lactona).

R.M.N. CDCl_3 señal simple ancha en 2.7 ppm --
(-OH) desaparece con D_2O ; señal --
simple ancha en 3.6 ppm ($-\text{CH}_2-\text{O}$)
señal triple ($J = 7$ Hz) en 4.91 ppm
(1 H en C-9 cierre de la lactona)

Espectro de masas: $m/e = 182$ (M^+), $m/e = 154$ ($\text{M}^+ - \text{CO}$).

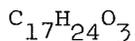
Oxidación al aldehído XXXVI y alquilación. XXXVII.

A 8 ml. de CH_2Cl_2 enfriados a 0°C se le agregan 4.5 g. de Celita y 2.73 g. (105 mmol) de complejo -- CrO_3Py ; si es necesario se agrega más CH_2Cl_2 para poder agi-
tar bien y a esta mezcla se le agregan 200 mg. (1.1 mmol) -
del alcohol XXXV disueltos en 2.5 ml. de CH_2Cl_2 y se conti-
núa la agitación durante 10 minutos a 0°C . Después se agre-
gan 5 g. de NaHSO_4 y se agita otros 10 minutos a la misma -
temperatura. Se filtra toda la mezcla a través de una capa
de MgSO_4 anhidra, se lava con CH_2Cl_2 y la solución se con--
centra al vacío a una temperatura $\approx 0^\circ\text{C}$. Se obtiene el --

aldehido XXXVI como un aceite obscuro el cual sin purificación se mete a la siguiente reacción:

67.4 mg. de NaH al 50% en aceite (1.9 mmol) se lavan 2 veces con hexano para eliminar el aceite (bajo atmósfera inerte) se agregan 14 ml. de D.M.E. anhidro y se adicionan 308 mg. de dimetil-2-oxo-heptil-fosfonato en 6.5 ml. de D.M.E. se agita la mezcla durante 1/2 hora, después de la cual se forma una gelatina y a esta se le agrega el aldehido XXXVI obtenido anteriormente, disuelto en 6.5 ml. de D.M.E. se agita en atmósfera inerte durante 2 horas. Se neutraliza el exceso de base con 2 gotas de AcOH glacial y se evapora el disolvente sin calentar. El producto se purifica por t.l.c. (hexano:AcOEt 7:3). Se obtienen 180 mg. (60% en los dos pasos), de un sólido cristalino, punto de fusión de 37-39°C (Acetato de etilo-hexano).

Análisis Calculado para:



C = 73.94% H = 8.69%

Encontrado:

C = 73.81% H = 8.8%

U.V. (MeOH): λ máx. 228 nm ($\epsilon = 15500$)

I.R. (KBr): ν máx. 1770 ($>C=O$ de la lactona), --
1690 ($>C=O$ α, β no saturado), 1625 cm^{-1}
($>C=C<$).

R. M. N. (CDCl₃): Señal triple (J = 7 Hz) en 0.88 ppm -
(Me-20); doblete de doblete (J = 8 Hz
y 6 Hz) en 9.85 ppm (1 H en C-9 cie--
rre de la lactona); señal doble (J = 16
Hz) en 6.12 ppm (1 H vinílico en C-14)
doblete de doblete (J = 16 Hz y J = 8-
Hz) en 6.66 ppm (1 H vinílico en C-13)
Espectro de masas: m/e = 276 (M⁺): m/e = 221 (M⁺-C₄H₇)
m/e = 205 (M⁺- C₅H₁₁).

Reducción de la enona XXXVII a los alcoholes XXXVIII y --
XXXIX.

A 530 mg. de enona XXXVII (1.89 mmol) di--
sueitos en 4 ml. de D.M.E. anhidro se agregan 2.0 ml. de -
una solución de Zn(BH₄)₂ en D.M.E. (≈ 2 mmol) y se agita
a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción se
puede seguir por cromatografía en placa fina (hexano-AcOEt
6:4) y se puede agregar un poco más de hidruro si se observa
que la reacción ya no progresa.

La mezcla de reacción se trata con unas --
gotas de solución saturada de bitartrato de sodio hasta --
que ya no se desprendan gases, se diluye con CH₂Cl₂ y se -

seca con MgSO_4 anhidro, se evapora y se obtienen 480 mg.- (90%) de mezcla de alcoholes epímeros en 15 XXXVIII y XXXIX que pueden ser observados por cromatografía en placa fina (AcOEt-hexano 55:45).

Se separan los alcoholes de esta manera y se obtienen 200 mg. de cada alcohol y además una fracción \approx 50 mg. de mezcla de alcoholes.

El alcohol menos polar corresponde al compuesto XXXVIII y es un aceite.

I.R. (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ 3450 (O-H), 1770 ($>\text{C} = \text{O}$ de la lactona); 1666 cm^{-1} ($>\text{C} = \text{C}<$)

R. M. N. (CDCl_3): Señal triple ($J = 7$ Hz) en 0.88 ppm - (Me-20); señal múltiple en 4.07 ppm - (1 H en C-15); doblete de doblete -- ($J = 8$ Hz y $J = 2$ Hz) en 4.81 ppm (1 H en C-9 cierre la lactona); señal múltiple en 5.52 ppm (2 H vinílicos).

Espectro de masas: $m/e = 278$ (M^+); $m/e = 250$ ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$)
 $m/e = 205$ ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$).

El compuesto más polar corresponde al alcohol XXXIX y es también un aceite con las mismas propiedades espectroscópicas que el alcohol XXXVIII.

El borohidruro de zinc se preparó de la --
manera siguiente: a 1.95 g. de NaBH_4 en 50 ml. de dimetoxi
etano destilado, se le agregan 3.4 g. de cloruro de zinc
recién fundido. La mezcla de reacción se agita durante -
12 horas a temperatura entre 0-5°C y se filtra el residuo
bajo atmósfera inerte y la solución transparente es aproxi
madamente 0.5 molar y debe ser usada inmediatamente.

Obtención del éter tetrahidropiránflico del alcohol XXXVIII
XL.

A una solución del alcohol XXXVIII (98 mg.
0.352 mmol) en 1 ml. de CH_2Cl_2 anhidro se le agregan --
0.046 ml. (0.529 mmol) de dihidropirano recién destilado-
y 0.2 ml. de una solución de ácido ptsOH (50 mg/10 ml. -
de T.H.F.). Se agita a temperatura ambiente durante ---
15-20 minutos (se puede controlar la reacción por placa -
hexano-AcOEt 6:4). Se agregan 2 gotas de piridina, se di
luye la mezcla con éter (40 ml), se lava con solución de-
cloruro de sodio (50%) 5 ml. una vez y otra vez con solu-
ción saturada de cloruro de sodio 5 ml. Se seca con ---
 MgSO_4 y se evapora. Se obtienen 120 mg. (94.5%) del ---
éter XL que es un aceite homogéneo en placa.

La reacción se realiza en atmósfera inerte y todos los disolventes anhidros. La solución se agita durante 15 minutos a -60°C y posteriormente se destruye el exceso de reactivo con unas gotas de metanol hasta que no se desprenda gas; se mantiene la agitación durante otros 20 minutos a temperatura ambiente, después de los cuales se forma una gelatina, se diluye la masa con 40 ml. de éter y se filtra se lava con más éter y las fracciones etereas se juntan y se lavan con solución saturada de cloruro de sodio (2x5ml) se seca con MgSO_4 y se evapora a presión reducida. Se obtienen 96 mg (96%) del hemiacetal XLI homogéneo en placa.

I.R.: $\nu_{\text{máx}} 3450$ (OH) 1666 cm^{-1} ($>\text{C} = \text{C}<$)

Reducción de la γ -lactona XLa al hemiacetal XLIa

En las mismas condiciones anteriores se redujo la lactona XLa (170 mg) y se obtuvieron 140 mg. del hemiacetal XLIa que presenta en el I.R. las mismas bandas que su isómero XLI.

Alquilación del hemiacetal XLI. XLIa

A 0.326 g (0.737 mmol) del bromuro de 4-carbohidroxi-n-butil -trifenilfosfonio (secado al vacío durante 3 horas) disuelto en 0.6 ml. de dimetil sulfóxido (recién destilado de CaH_2) se le agregan 0.65 ml. (1.3 mmol) de solución de sal de sodio del dimetil sul-

fóxico (preparado a partir de 880 mg. de NaH en 10 ml. de DMS y calentado 1 hora a 75°C). La solución toma una coloración rojo intenso. A esta solución se le agregan -- 97 mg (0.273 mmol) del lactol XLI disueltos en 0.6 ml. de dimetil sulfóxido a temperatura ambiente. La reacción se mantiene agitando durante \approx 15 horas después de las cuales se evapora el D.M.S. al vacío a 35°C y el residuo se diluye con H₂O (5 ml.) y se lava con AcOEt-éter 1:1 --- (4 x 2 ml) con el objeto de eliminar las impurezas neutras. Se acidula la fase acuosa con ácido oxálico hasta pH 2 y entonces se extrae con pentano-éter 1:1 5 veces con 3 ml. cada vez. Los extractos se lavan con solución saturada - de cloruro de sodio (3 x 2 ml) y se seca con MgSO₄ y se - evapora. Se obtienen 80 mg (\approx 60%) del compuesto XLII -- el cual tiene una pequeña impureza más polar.

Puesto que el compuesto XLII es una mezcla de isómeros del éter tetrahydro piranílico, no fue purificada sino que inmediatamente se sometió a la siguiente -- reacción.

Obtención de la dl- 10 α , 11 α -etilen-11-desoxi-PGF₂ XLIII

Una solución de 10 mg. del derivado tetra hidropiranílico XLII en 1 ml. de ácido acético-agua (7:3)

se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, después de las cuales una placa (CHCl_3 -MeOH 9:1) indica que ya no hay material inicial, se evapora al vacío las materias volátiles, se agrega acetato de etilo (1 ml) y se vuelve a evaporar, se repite la operación hasta que no se perciba olor de ácido acético, se seca la muestra con tolueno y se mantiene en la bomba durante 1 hora. Se obtienen 8 mg del compuesto XLIII (\approx 98%) homogéneo en placa. Aceite.

I.R. (CHCl_3): ν máx. banda ancha de 3450 a 2600 cm^{-1} (O-H y COOH); 1710 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{O}$ del ácido).

R.M.N. (CDCl_3) Señal triple ($J = 7$ Hz) en 0.88 ppm (Me - 20); señal múltiple centrada en 4.12 ppm ($\underline{\text{H}}$ en C-9, $\underline{\text{H}}$ en C-15, O- $\underline{\text{H}}$ en C-15, y COOH); señal múltiple en 4.56 ppm (4 $\underline{\text{H}}$ vinílicos H-5, H-6, H-13, H-14).

Obtención de la dl-15-iso-10 α ,11 α -etilen-11-desoxi-PGF₂ XLIIIa.

El hemiacetal XLIIa (170 mg) se alquiló en las mismas condiciones que su isómero XLII y se obtuvieron 140 mg. del derivado tetrahidropiranílico XLIIIa el cual -

fue inmediatamente sometido a hidrólisis (25 mg), bajo --
las condiciones antes mencionadas, produciendo 19 mg. del
compuesto XLIIIIa purificado por cromatografía en placa --
delgada.

I.R. (CHCl_3) ν máx. 3350 (ancha OH y COOH) 1710 cm^{-1} --
($>\text{C} = \text{O}$ del ácido).

R. M. N. (CDCl_3) Señal triple ($J = 7 \text{ Hz}$) en 0.88 ppm --
(Me-20); señal múltiple centrada en ---
4.14 ppm (H en C-9 y H en C-15); señal -
múltiple y ancha centrada en 4.56 ppm --
(-OH en C-9, O-H en C-15 y COOH); señal -
múltiple en 5.45 ppm (4 H vinílicos: H-5,
H-6, H-13 y H-14).

Espectro de masas: $m/e = 346$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$); $m/e = 328$ ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$)
 $m/e = 293$ ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$).

Obtención de la dl-10 α ,11 α -etilen-11-desoxi-PGE₂ XLV

A una solución de 10 mg. del compuesto -
XIVa, disueltos en 1 ml. de acetona enfriada a -13°C se -
le agrega 0.02 ml. de reactivo de Jones y se agita duran-
te 1.5 horas (se controla por placa CHCl_3 -MeOH 9:1). Se-
agrega isopropanol para destruir el exceso de reactivo y-
se diluye con acetato de etilo (15 ml), se lava con agua-

y después con solución saturada de cloruro de sodio, se seca y evapora, se obtienen 9 mg. de la cetona XLIV la cual inmediatamente se somete a hidrólisis del éter tetra hidropiránílico en las condiciones anteriores, es decir, ácido acético-agua (7:3) durante 4 horas, se controla por placa, se evaporan los compuestos volátiles, se disuelven en AcOEt y se vuelve a evaporar dos veces y por último se seca con tolueno. Se obtienen 6 mg. de XLV (70% de rendimiento) que es homogéneo por cromatografía en placa. Aceite.

I.R. (CHCl_3): γ máx 3400 (O-H); 3350-2600 (ancha-COOH); 1735 ($>\text{C} = \text{O}$ de la ciclo-- pentanona); 1710 cm^{-1} ($>\text{C} = \text{O}$ del ácido).

R. M.N. (CDCl_3): Señal triple ($J = 7$ cps) en 0.88 - ppm (Me-20); señal múltiple en -- 4.1 ppm (1 H en C-15); señal múlti- ple en 5.44 ppm (2 H vinílicos -- cis: H-5 y H-6); señal múltiple en 5.58 ppm (2 H vinílicos trans: -- H-13 y H-14); señal muy ancha de - 3.5 a 7.0 ppm que desaparece cuan-

do se adiciona D_2O ($O-H$ en C-15 y $-COOH$).

Espectro de masas: $m/e = 344 (M^+ - H_2O)$; $m/e = 291 - (M^+ - C_5H_{11})$.

Obtención de la dl-15-iso-10 α ,11 α -etilen-11-desoxi-PGE₂

Una solución de 25 mg. del derivado XLIIa en 1 ml. de acetona se trató con 0.04 ml. de --- reactivo de Jones a $-10^\circ C$ durante 90 minutos. Después -- del procedimiento de extracción descrito anteriormente, -- se obtuvieron 15 mg. del compuesto XLIVa el cual inmediatamente se sometió a las condiciones de hidrólisis descri- tas para XLIV, produciendo 10 mg. (62% de rendimiento) -- del compuesto XLVa. Aceite.

I.R. ($CHCl_3$): \checkmark máx 3450-2600 (ancha $-OH$ y $COOH$)
1735 ($>C = O$ de la ciclopentanona)
y 1710 cm^{-1} ($>C = O$ del ácido).

R.M.N. ($CDCl_3$): Señal triple ($J = 7\text{ Hz}$) en 0.88 -- ppm (Me-20); señal múltiple en -- 4.08 ppm (1 H en C-15); señal múltiple ancha en 5.44 ppm (6 H : H_5 , H_6 , H_{13} , H_{14} , $-OH$ en C-15 y $COOH$)



cuando se adiciona D_2O disminuye en área bajo la curva equivalente a dos hidrógenos.

Espectro de masas: $m/e = 344 (M^+ - H_2O)$; $m/e = 291$ --
 $(M^+ - C_5H_{11})$

Cicloadición fotoquímica de etileno al éster metílico de
PGA₂ XLVII. XLVIII XLIX.

A una solución de 200 mg. del éster metílico de PGA₂ XLVII en 60 ml. de cloruro de metileno se le burbujea etileno a una temperatura de $-70^\circ C$ durante 15 minutos y posteriormente se irradia la solución con una lámpara de luz ultravioleta durante dos horas, (manteniéndose el burbujeo de etileno). La reacción se puede controlar por placa. El disolvente se evapora a presión reducida y los productos son separados por cromatografía en placa delgada usando una mezcla de hexano-acetato de etilo (6:4) de mezcla de aductos además de 70 mg. (35%) de materia prima.

La mezcla de aductos se separan por cromatografía en placa delgada usando cloruro de metileno-acetato de etilo (90:10) como eluyente.

El compuesto más polar de la cromatografía co--
rresponde al éster metílico del (+)-10 α ,11 α -etilen-11-des-
oxi-PGE₂ XLVIII y se obtuvo en 30% de rendimiento (65 mg).

Aceite.

$[\alpha]_D$ (CHCl₃): + 23°

D.C. (MeOH): $[\epsilon]_{302} = -2050$

I.R. (película): λ máx 3400 (OH); 1730 ancha (C = O
de la ciclopentanona y C = O del
éster).

R.M.N. (CDCl₃) Señal triple (J = 7 Hz) en 0.87 ppm
(Me-20); señal simple en 3.64 ppm -
(CO₂ CH₃); señal múltiple en 4.06 -
ppm (1 H en C-15); señal múltiple -
en 5.41 ppm (2 H vinílicos cis: H-5
y H-6;) señal múltiple en 5.54 ppm -
(2 H vinílicos: H-13 y H-14).

Espectro de masas: m/e = 376 (M⁺); m/e = 358 (M⁺-H₂O);
m/e = 345 (M⁺-OCH₃); 305 (M⁺-C₅H₁₁)

El compuesto menos polar en la cromatografía ob-
tenido en 16% de rendimiento (35 mg) corresponde al éster-
metílico del (-) 10 β ,11 β -etilen-11-desoxi-PGE₂ XLIX. Acei-
te.

- $[\alpha]_D$ (CHCl₃): -51°
- D.C. (MeOH): $[\phi]_{304} = -10790$
- I.R. (película): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3450 (O-H); 1730 cm⁻¹ ancha (>C = O de la ciclopentanona y >C = O del éster).
- R.M.N. (CDCl₃): Señal triple (J = 7 Hz) en 0.87 ppm (Me-20); señal simple en 3.64 ppm (CO₂ CH₃); señal múltiple en 4.08 ppm (1 H en C-15); señal múltiple en 5.36 ppm (2 H vinílicos cis: H-5 y H-6); señal múltiple en 5.58 ppm (2 H vinílicos trans: H-13 y H-14).
- Espectro de masas: m/e = 376 (M⁺); m/e = 358 (M⁺-H₂O); m/e = 345 (M⁺-OCH₃); m/e = 305 (M⁺-C₅H₁₁).

El más polar de los productos, corresponde al compuesto LI y se obtiene en un 22% de rendimiento (72 mg) es un aceite y las siguientes propiedades espectroscópicas.

- U.V. (MeOH): $\lambda_{\text{máx}}$ 295 nm ($\epsilon = 155$)
- D.C. (Me OH): $[\phi]_{302} = -5570$
- I.R. (película): $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ 3400 (OH); 1730 ancha (>C=O)

de la ciclopentanona y $>C=O$ del éster); 1660 cm^{-1} ($>C=C<$).

R.M.N. ($CDCl_3$)

Señal triple ($J = 7\text{ Hz}$) en 0.88 ppm (Me-20), señal múltiple en 3.62 ppm (1 H en C-11); señal simple en 3.65 ppm ($CO_2\text{-CH}_3$); señal múltiple en 4.1 ppm (1 H en C-15); dos señales múltiples en 4.9 y 5.02 ppm ($=C<\frac{H}{H}$); señal múltiple en 5.35 ppm (2 H vinílicos cis: H-5 y H-6) señal múltiple en 5.56 ppm (2 H vinílicos trans: H-13 y H-14).

Espectro de masas:

$m/e = 370$ ($M^+ - H_2O$); $m/e = 357$ ($M^+ - OCH_3$); $m/e = 339$ ($M^+ - H_2O - OCH_3$).

El menos polar de los productos corresponde al compuesto III y se obtuvieron 62 mg (19%). Aceite.

U.V. (Me OH): $\lambda_{\text{máx}} 302\text{ nm}$ ($\epsilon=245$).

D. C. (Me OH): $[\alpha]_{304} = -14850$

I.R. (película) $\nu_{\text{máx}} 3450$ (O-H), 1735 ancha ($>C=O$ de la ciclopentanona y $>C=O$ del éster); 1660 cm^{-1}

(>C = C<).

R.M.N. (CDCl₃):

Señal triple (J = 7 Hz) en 0.89 ppm (Me-20); señal múltiple en 3.4 ppm (1 H en C-10); señal simple en 3.66 ppm (CO₂ CH₃); señal múltiple en 4.1 ppm (1 H en C-15); dos señales múltiples en 4.79 y 4.95 ppm (= C $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$); señal múltiple en 5.36 ppm (2 H vinílicas cis: H-5 y H-6), señal múltiple en 5.61 ppm (2 H vinílicos trans: H-13 y H-14).

Espectro de masas:

m/e = 388 (M⁺); m/e = 370 (M⁺-H₂O);
m/e = 357 (M⁺-OCH₃); m/e = 339
(M⁺ - H₂O-OCH₃).

BIBLIOGRAFIA

1. S. Bergström and J. Sjövall, Acta Chem. Scand., 14, -
1693 (1960)
2. a) S. Abrahamsson, S. Bergström and B. Samuelsson, -
Proc. Chem. Soc., 332 (1962)
b) B. Samuelsson, J. Am. Chem. Soc., 85, 1878 (1963)
3. U.S. von Euler, Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 175, -
78 (1934)
4. a) E. J. Corey, R. Noyori, T.K. Schaaf J. Am. Chem.-
Soc., 92, 2586 (1970)
b) E. J. Corey, U. Koelliker and J. Neuffer, J. Am. -
Chem. Soc., 93, 1489 (1971)
c) E. J. Corey, H. Shirahama, H. Yamamoto, S. Terashi
ma, A. Venkateswarlu and T.K. Schaaf. J. Am. Chem.
Soc., 93, 1490 (1971) y referencias ahí citadas.
5. a) A. J. Weinheimer and R. L. Spraggins Tetrahedron -
Letters, 5183 (1969)
b) W. P. Schneider, R. D. Hamilton, L. E. Rhuland --
J. Am. Chem. Soc., 94, 2122 (1972)
6. U. S. von Euler. J. Physiol. Lond , 83, 213 (1937)
7. B. Samuelsson, J. Am. Chem. Soc., 87, 3011 (1965)
8. B. Samuelsson, Annals of N. Y. Acad. of Sci., 180, -
138 (1971)

9. B. Samuelsson and G. Ställberg, Acta Chem. Scand., 17
810 1963
10. a) U. Axen, F. H. Lincoln and J. L. Thompson, Chem.-
Comm., 303 (1969)
b) W. P. Schneider, Chem. Comm., 304 (1969)
c) G. Just, C. Simonovich, F. H. Lincoln, W. P. Schnei
der, U. Axen, G. B. Spero and J. E. Pike. J. Am. --
Chem. Soc., 91, 5364 (1969)
d) U. Axen, J. L. Thompson, J. E. Pike Chem. Comm. --
602 (1970) y referencias ahí citadas.
11. J. Fried, C. H. Lin, J. C. Sih, P. Dalven and G. F. --
Cooper, J. Am. Chem. Soc., 94, 4342 (1972) y referen-
cias ahí citadas.
12. a) P. Crabbé and A. Guzmán, Tetrahedron Letters, 115 -
(1972)
b) P. Crabbé, A. Cervantes and A. Guzmán, Tetrahedron-
Letters 1123 (1972)
13. P. Crabbé and H. Carpio, Chem. Comm., 904 (1972)
14. C. J. Sih, P. Price, R. Soon, R. G. Salomon, G. Peru--
zzotti and M. Casey, J. Am. Chem. Soc., 94, 3643 (1972)

15. E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Shaaf and R. K. Varma, J. Am. Chem. Soc., 93, 1491 (1971)
16. J. C. Collins, W. W. Hess and F. J. Frank, Tetrahedron Letters, 3363 (1968)
17. a) P. G. Bauslaugh, Synthesis, 287 (1970)
b) P. E. Eaton, Accounts Chem. Research, 1, 50 (1968)
c) P. de Mayo, Accounts Chem. Research, 4, 41 (1971)
18. a) P. Sunder-Plassman, P. H. Nelson, P. H. Boyle, A.-Cruz, J. Iriarte, P. Crabbé, J. A. Zderic, J. A. -Edwards and J. H. Fried, J. Org. Chem., 34, 3779 (1966)
b) Y. Yamada, H. Uda, and K. Nakanishi, Chem. Comm., 423 (1966)
19. D. C. Owsley, and J. J. Bloomfield J. Chem. Soc., 3445 (1971)
20. Ver por ejemplo J. G. Calvert and J. N. Pitts "Photochemistry" pág. 528 John Willey & Sons Inc.
21. Ver por ejemplo: J. A. Marshall and N. Cohen, J. Am. Chem. Soc., 87, 2773 (1965)
22. M. Karplus, J. Chem. Phys., 30, 11 1959 ; J. Am. Chem. Soc., 85, 2870 (1963)
23. L. Horner, H. Hoffman and H. C. Wippel, Ber., 91, 61

(1958)

24. E. J. Corey and G. T. Kwiatkowski, J. Am. Chem. Soc., 88, 5654 (1966)
25. J. Schmidlin and A. Wettstein, Helv. Chim. Acta, 46 - 2799 (1963)
26. J. E. Pike, F. H. Lincoln and W. P. Schneider, J. Org. Chem. 34 3552 (1969)
27. O. Korner, Rec. Trav. Chim., 88, 1070 (1969)
28. C. Onannes and J. Jacques, Bull. Soc. Chim. France, - 3611 (1965)
29. W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscovitz, W. Klyne, - and C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., 83, 4013 (1961)
30. E. G. Daniels, W. C. Krueger, F. P. Kupiecki, J. E. - Pike, and W. P. Schneider, J. Am. Chem. Soc., 90, -- 5894 (1968)
31. E. Bunnenberg, C. Djerassi, K. Mislow and A. Moscovitz J. Am. Chem. Soc., 84, 2823 (1962)
32. Ph. E. Eaton, Tetrahedron Letters, 3695 (1964) y comunicación personal.