

2 Ej



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores "CUAUTITLAN"

## SINTESIS DE PROSTANOIDES ALENICOS

# T E S I S

Que para obtener el Título de  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P r e s e n t a

**MARIA ELENA GONZALEZ MORA**

Director de tesis: Q.F.B. Esperanza Velarde V.

Asesores de tesis: Q. René Miranda R.

Q. Guillermo Penieres C.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E .

I.	INTRODUCCION	1
II.	GENERALIDADES	3
	a) Antecedentes	4
	b) Estructura y Nomenclatura	5
	c) Origen y Actividad Fisiológica	9
	d) Usos Farmacológicos	13
	e) Propiedades Químicas	16
III.	PORTE TEORICA	17
	a) Síntesis de Corey	19
	b) Objetivos	23
IV.	RESULTADOS Y DISCUSION	26
V.	PORTE EXPERIMENTAL	39
VI.	CONCLUSIONES	54
VII.	APENDICE	56
VIII.	BIBLIOGRAFIA	58

## **INTRODUCCION**

Realmente, una nueva clase de sustancias naturales con actividad biológica, las prostaglandinas, han llamado la atención de científicos de disciplinas muy distintas, como los químicos, biólogos y médicos.

Durante los últimos años, se ha trabajado en México en un programa de investigación, teniendo como principal objetivo la síntesis química de prostaglandinas modificadas, porque como en el caso de los esteroides y antibióticos, se espera que algunas entidades modificadas exhiban gran actividad biológica y más selectiva que sus analogos en la naturaleza.

Un número ilimitado de entidades modificadas pueden ser por supuesto contempladas. Esto incluye prostaglandinas análogas - conteniendo heteroátomos, cadenas más largas o más cortas en C-8 y C-12 y sistemas cíclicos diferentes del anillo del ciclopentano. - Además, a priori, la molécula de las prostaglandinas puede ser modificada cambiando la naturaleza y la estereoquímica de los grupos funcionales y substituyentes localizados en ambas cadenas, así como en el anillo.

En el presente trabajo de tesis, se realizaron algunas modificaciones en la unidad de los siete carbonos anexos al ciclopentano en posición 8. Modificaciones que consisten en la adición de un doble enlace en C-3, C-4, formando de esta manera un aleno con el doble enlace en C-4, C-5; para introducir posteriormente la cadena inferior, en base a la síntesis de Corey, (23).

## **GENERALIDADES**

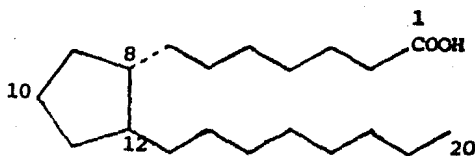
## ANTECEDENTES.

El primer trabajo reportado acerca de las prostaglandinas (PG) es el de los Ginecólogos KurzorK y Lieb que en 1950 observaron que el sémén fresco de humano en contacto con tiras del tejido uterino de mujeres fértiles y estériles, inducía al relajamiento y contracción respectiva de éstas tiras, (1). En 1933 - 1935, von Euler y Goldblatt mostraron independientemente la presencia de un agente-vasodilatador y un factor estimulante del músculo liso, en plasma seminal humano y glándulas vesiculares de carnero, (2). Von Euler (1939) mostró que la actividad biológica era debida a un material soluble en lípidos con propiedades ácidas, por lo que llamó al principio activo "Prostaglandinas" (3), (por provenir de próstata de carnero).

Cerca de 30 años transcurrieron entre el descubrimiento de la actividad biológica de las prostaglandinas y la elucidación de la estructura de dos de ellas. Así fué, como Bergström continuó con los estudios de von Euler, pero debido a la Segunda Guerra Mundial y a las dificultades técnicas no fué sino hasta 1957, cuando Bergström y Sjovall, a partir de varias toneladas de vesículas seminales de carnero, aislaron dos prostaglandinas: la  $PGE_1$  (II) y la  $PGF_{1\alpha}$  (III) (4).

Cinco años después Bergström, Sjovall y Samuelsson en una serie de investigaciones establecieron su composición y estructura, así como el aislamiento y diferenciación de 13 substancias diferentes, correspondientes a la familia de las prostaglandinas, todas derivadas de un "compuesto aparente" llamado ácido prostanóico (I) (5). (Figura No. 1)

## EL HIPOTETICO ACIDO PROSTANOICO.



(I) ACIDO PROSTANOICO

Figura No. 1

### ESTRUCTURA Y NOMENCLATURA.

Las prostaglandinas, son ácidos carboxílicos de 20 carbonos, conteniendo su anillo de 5 miembros, formado por la unión de los carbonos 8 y 12, varias funciones de oxígeno entre las que se encuentra un hidroxilo en C-15 $\alpha$  y cuando menos un doble enlace entre C-13 y C-14. En función al tipo de sustituyentes del anillo, las prostaglandinas se han dividido en 8 tipos.

Las tipo E y las tipo F, se han llamado prostaglandinas primarias, porque no derivan de las demás, ambas tienen hidroxilo en C-11 $\alpha$  y C-15 $\alpha$  además de otros oxígenos en C-9, que las diferencian debido a el grupo carbonilo en las E y el grupo -hidroxilo en las F (II y III); las de la serie E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>, tienen un doble enlace "cis" entre C-5 y C-6 (IV y V) y los de la serie E<sub>3</sub> y F<sub>3</sub> otro doble enlace "cis" adicional, entre C-17 y C-18 (VI y VII). (Figura - No. 2).



PROSTAGLANDINAS PRIMARIAS

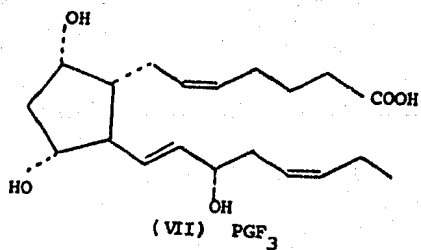
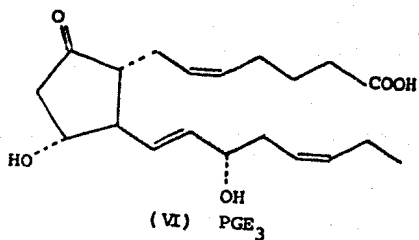
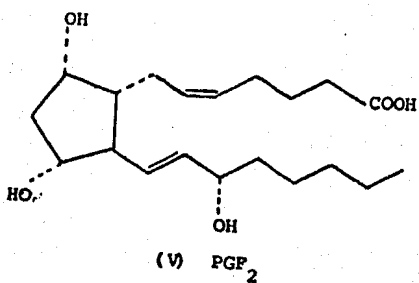
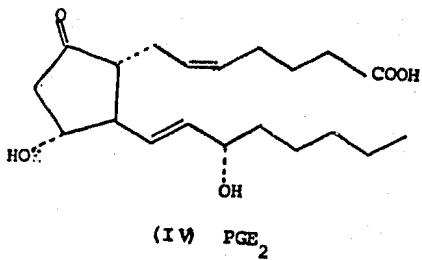
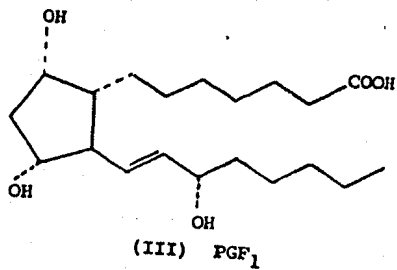
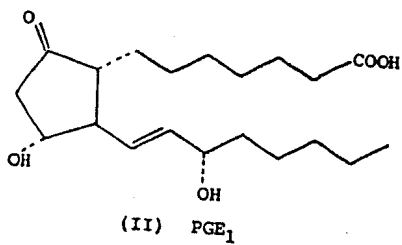


Figura No. 2

Las prostaglandinas secundarias, son del tipo A, B, C, - D, e I, son formadas a partir de deshidrataciones, oxidaciones e in terconversiones de dobles ligaduras a partir de las primarias (E y F), también se hallan en la naturaleza, poseen un grupo carbonilo - en C-9, y una doble ligadura en el anillo, las "A" la tienen entre C-10 y C-11 (VIII), las "B" entre C-8 y C-12 (IX), las "C" entre - C-11 y C-12 (X), y las del tipo "D" que poseen hidroxilo alfa en - C-9 y carbonilo en C-11 (XI), (6, 7, 8). (Figura No. 3)

PROSTAGLANDINAS SECUNDARIAS

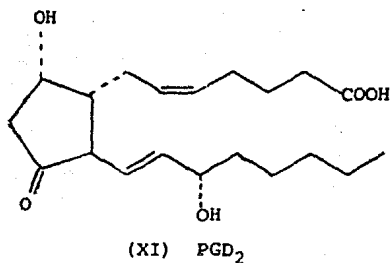
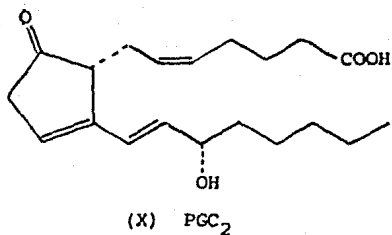
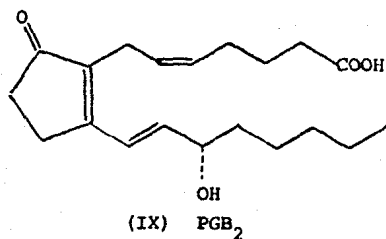
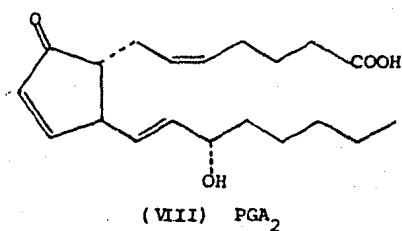


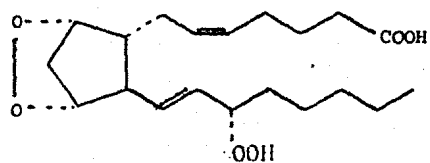
Figura No. 3

El tipo "G" y "H" (XII y XIII) (6,7,8) forman la familia de los endoperoxidos. Presentan un grupo peróxido entre los átomos C-9 y C-11, difieren entre sí por la presencia en C-15, de un grupo hidropéroxido en las del tipo "G" (XII) y de un grupo hidroxilo en las del tipo "H" (XIII), este tipo de prostaglandinas son fácilmente metabolizadas, dando una nueva entidad, conocidas como Tromboxano A<sub>2</sub> (XIV) y Tromboxano B<sub>2</sub> (PHD) (XV), (9).

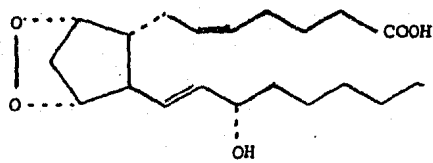
Se han reportado un grupo adicional de prostaglandinas - biológicamente importantes, las 19-hidroxi-prostaglandinas (XVI) de las tipo A y E, (10).

Más reciente aún, es el aislamiento y determinación de la estructura de la prostaglandina del tipo "I" (XVII), llamada por un tiempo prostaglandina "X" por desconocerse su estructura y cuyo nombre trivial es prostaciclina (9, 11). (Figura No. 4)

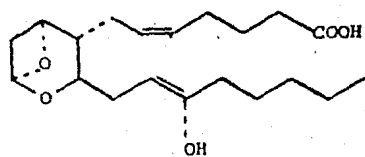
#### PROSTAGLANDINAS SECUNDARIAS NUEVAS.



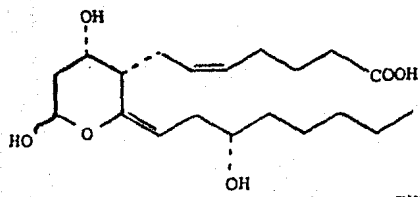
(XII) PGG<sub>2</sub>



(XIII) PGH<sub>2</sub> = R<sub>2</sub> = LASS



(XIV) TROMBOXAN A<sub>2</sub>



(XV) TROMBOXAN B<sub>2</sub> = PHD

Figura No. 4

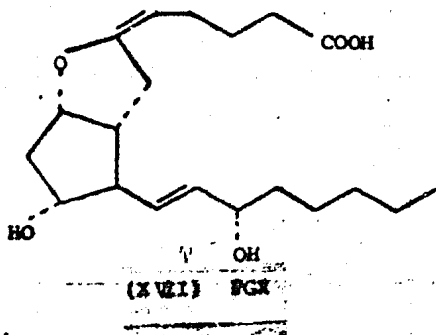
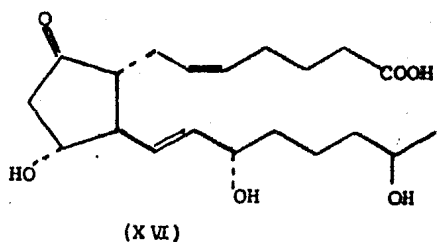


Figura No. 4

### ORIGEN Y ACTIVIDAD FISIOLÓGICA.

Se han realizado trabajos sobre la biosíntesis (8) y el metabolismo 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-trienaraquidónico (XVIII) produce las  $PGE_1$  y  $PGF_{1\alpha}$  (1964 — Bergström y Samuelsson) (12, 13, 14, 15). En 1965 Anggard y Samuelsson, estudiaron la biosíntesis de  $PGF_{2\alpha}$  (V), por incubación de ácido araquidónico (XXI), son pulmon de cerdo de guinea homogenizado (16). Estudios subsecuentes demostraron que varias PG de la serie E y F, pueden ser biosintetizadas, bajo estimulación virtualmente en todos los tejidos de mamíferos (17).

El mecanismo de la transformación de los ácidos grasos en prostaglandinas, se lleva a cabo en tres pasos principales, primeramente el ácido 8, 11, 14-eicosatrienónico (XVIII) es liberado por una "lipasa", este sustrato es atacado por un par de moléculas de oxígeno, en la posición C-11 y C-15 respectivamente, después del cual ocurre una ciclización enzimática para formar el intermedio "peróxido cíclico" (XX), finalizando con la apertura del anillo de este endoperóxido por una isomerasa para dar la  $PGE_1$  (II), o por una reductasa para dar la  $PGF_{1\alpha}$  (III).

BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

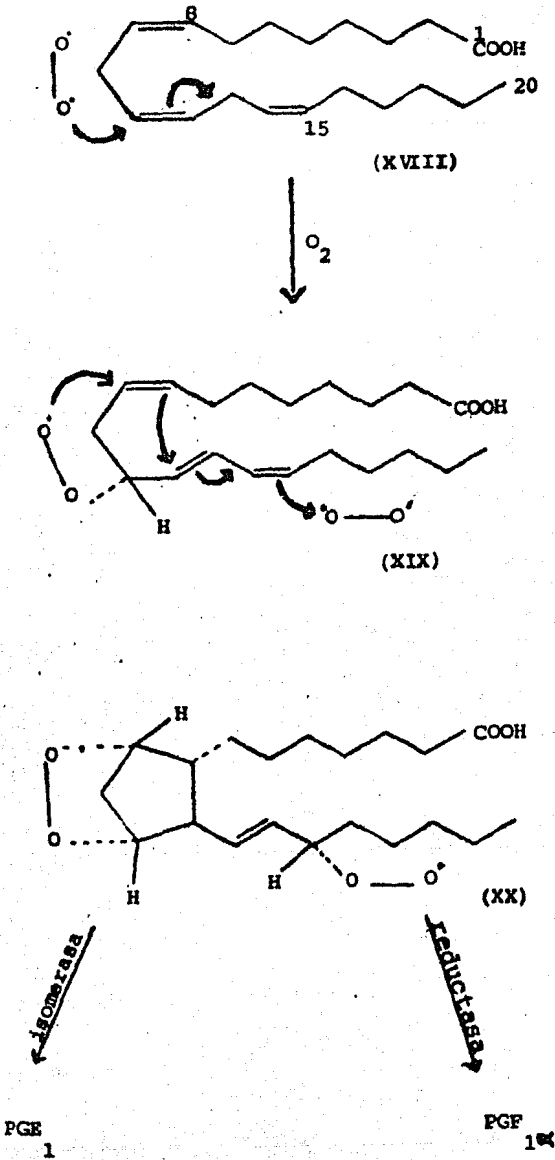


Figura No. 5

Rutas similares se siguen en la biosíntesis de  $\text{PGE}_2$  y  $\text{PGF}_{2\alpha}$  a partir del ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraénico (ácido araquidónico) (XXI) y en la de  $\text{PGE}_3$  y  $\text{PGF}_{3\alpha}$  a partir del ácido 5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaénico, (XXII). (Figura No. 6)



Figura No. 6

Las prostaglandinas no son producidas por glándulas, ni órganos especiales, sino que son biosintetizadas en el lugar y al tiempo que son necesarias, cumplen su función y son de inmediato inactivadas o metabolizadas, por reacciones enzimáticas (18). Por lo que se han hecho extensos estudios del metabolismo de las prostaglandinas (Figura No. 7), lo cual es de gran ayuda para el diseño de análogos que sean más difícilmente metabolizados y por lo tanto de efectos más prolongados. (Conversión de  $\text{PGE}_2$  al ácido 7 $\alpha$ -hidroxi-5,11-diceto-tetranorprosta-1,16-diicoico, en el hombre).

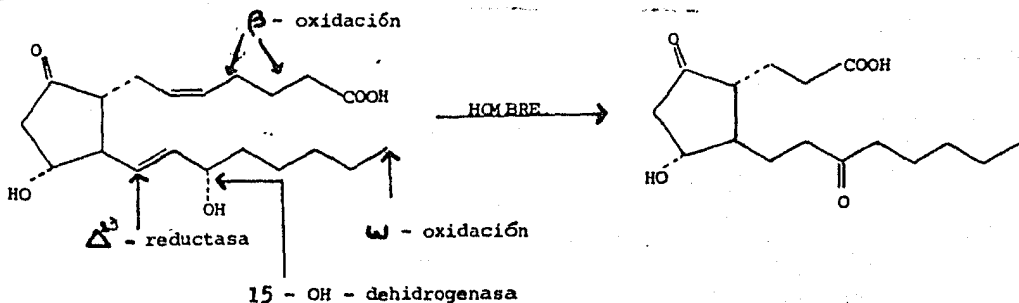


Figura No. 7

En 1969, Weinheimer y Spraggins descubrierón en un coral suave de la familia de los Gorgonios, el Plexaura homomalla, cantidades apreciables de dos derivados de la prostaglandina natural —  $\text{PGA}_2$  (19), ambos con configuración 15R, contrarios a la de las prostaglandinas activas que es 15S.

Para 1972, investigadores de los Laboratorios Upjohn, aislaron, también a partir del P. homomalla prostaglandinas del tipo  $\text{A}_2$  (VIII) y  $\text{E}_2$  (IV), con configuración correcta. Las hallaron además en algunos especímenes simples de los gorgonios, en las formas 15R y 15S (20). Ellos mismos idearon rutas químicas para transformar las (15R) y (15S) -  $\text{PGA}_2$ , en prostaglandinas  $\text{E}_2$  y  $\text{F}_2\alpha$  (21), y aislaron a partir de los extractos de la P. homomalla una prostaglandina no conocida hasta entonces, la 5-trans- $\text{PGA}_2$ , (XXIII), (22). - (Figura No. 8)

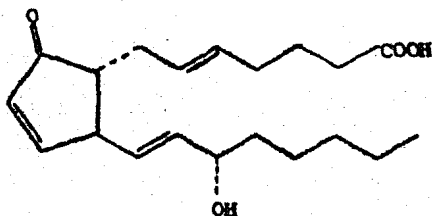


Figura No. 8

Al mismo tiempo en que se encontraron estos "sintetizados naturales", fueron publicadas en la literatura numerosas síntesis totales, que por muy variadas rutas llegaban a la obtención de prostanoideos naturales, (23, 24).

## USOS FARMACOLOGICOS.

Desde el punto de actividad fisiológica parece ser que las prostaglandinas se encuentran involucradas en la regulación del sistema cardiovascular-renal (presión sanguínea, excreción de agua y electrolitos); sistema pulmonar (broncodilatación); sistema respiratorio superior (sistema nasal); sistema gastro-intestinal (actividad anti-secretoria gástrica); sistema hemostático (inhibición de la agregación plaquetaria); sistema nervioso central, y por último son esenciales para los sistemas endócrinos y reproductivos del hombre y la mujer (25, 26).

Algunas de las numerosas posibilidades terapéuticas de las prostaglandinas se encuentran dentro de la tabla No. 1.

TABLA No. 1

### Algunas Aplicaciones Clínicas.

SISTEMA	MODO DE ACCION	APLICACION
Reproductivo	Estimulación del músculo liso uterino, — Luteolisis.	Inducción del parto, — término del embarazo, regulación menstrual, — control del ciclo de — el estres.
Respiratorio	Inhibe las contrac — ciones del músculo <u>li</u> <u>so</u> , broncodilatador.	Tratamiento del asma y broncoconstricción.
Gastrointestinal	Inhibición de secre — ción del ácido gástri <u>co</u> .	Tratamiento de úlcera péptica.



SISTEMA	MODO DE ACCION	APLICACION
Cardiovascular	Vasodilatación, incremento cardiaco, vasoconstricción.	Tratamiento de hipertensión, ataque, congestión cardiaca.
Renal	Regulación del flujo sanguíneo renal y excreción de $\text{Na}^+$ .	Falta y debilitamiento de la función renal.
Plaquetas	Inhibición de la agregación de plaquetas.	Tratamiento y prevención de trombosis.

Ahora bien, se han clasificado estas sustancias en base a los efectos farmacológicos que presentan y esta es mostrada en la tabla No. 2, (27).

TABLA No. 2

Clase I (Actividad no polar de prostaglandinas - $A \geq E \gg F$ )	Clase II (E específica: $E > A \gg F$ )	Clase III (Acción mixta E-F: $E > F > A$ )	Clase IV (Actividad polar de prostaglandinas $F \geq E \gg A$ ).
Inhibición de secreción gástrica. Acción hipotensora. Efecto natrurético.	Acción hipotensora. Aumento de AMP cíclico Liberación de hormona de crecimiento y tirotrópina. — Inhibición de la lipólisis — estimulada por hormona. Broncodilatación.	Estimulación de la actividad del útero Inducción del parto.	Efecto antifertilidad (Luteolítico). Hipertensiva (presión arterial de la rata) Broncoconstricción.

Se ha demostrado que al igual que la PGE, la PGX también es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria.

Sin embargo, el modo de acción de las prostaglandinas no se encuentra claramente definido, aunque parece ser que involucra la formación de AMP cíclico.

Biológicamente, parece que las prostaglandinas son sustancias de control que regulan la función de la célula, activado probablemente bajo la influencia de una enzima-membrana celular. Razón por la cual, las prostaglandinas son consideradas como Reguladores o Moduladores del metabolismo intracelular. Estas sustancias actúan local y rápidamente, son activadas en dosis extremadamente pequeñas, y su tiempo de vida es sumamente corto, degradándose rápidamente en oxidados o hidroxilados más pequeños. La diferencia entre Hormonas y las Prostaglandinas, es que las primeras se elaboran por glándulas específicas, y son enviadas al organismo, donde son necesarias. En cambio, las prostaglandinas parecen ser sintetizadas en el mismo lugar, por los mismos tejidos, no circulan y se metabolizan rápidamente.

En virtud de que las prostaglandinas tienen la facultad de afectar un gran número de funciones fisiológicas, presentan un potencial grande en terapia. Los investigadores abrigan la esperanza de que las prostaglandinas llegarán a ser drogas útiles para bajar la presión sanguínea, evitar la formación de coágulos de sangre, tratar el asma, actuar como agentes de descongestión nasal, controlar la secreción gástrica y curar úlcera gástrica, como tratamiento contra la trombosis, y también para regular la fertilidad, entre otras posibilidades.

## PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS

Las principales prostaglandinas son sólidas cristalinas, con puntos de fusión definidos. Por ser las prostaglandinas ácidos carboxílicos; son solubles en álcali y forman sales minerales alcalinas solubles en agua.

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

**. PARTE TEORICA**

El hecho de 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 (28), hasta - la síntesis total 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 (29), la del grupo de la Universidad de Harvard (23) y la del grupo de la Universidad de Chicago (24).

Las tres síntesis tienen la característica de llegar a un intermediario (XXIV), (XXV), (XXVI) respectivamente, a partir del - cual se obtienen todas las prostaglandinas primarias. (Figura - No. 9)

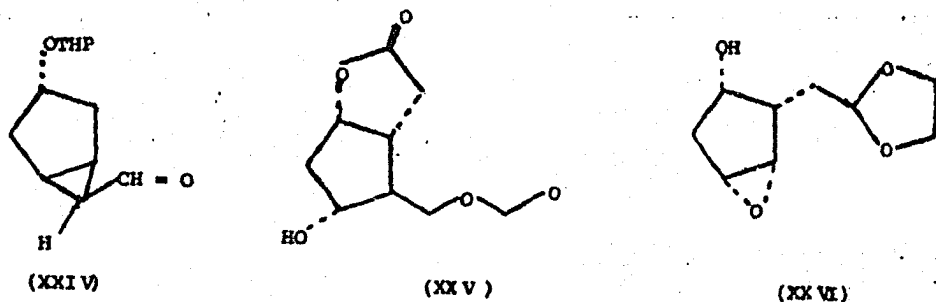


Figura No. 9

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 problemas en la separación de isóme - ros, debido al control absoluto de cuatro de los cinco centros asi - métricos. Además, el intermedio (XXV) es bastante versátil ya

que se pueden preparar de él las seis prostaglandinas primarias y un sin número de analógos y no como racemato, sino a la forma natural - (dextrorrotatorio). Por lo cual es importante detallar esta síntesis, y debido a que, uno de los productos obtenidos en ella es el punto de partida para la preparación de nuevos prostanoídes modificados.

#### SÍNTESIS DE COREY.

(Esquema No. 1)

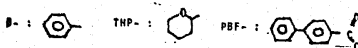
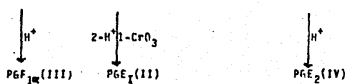
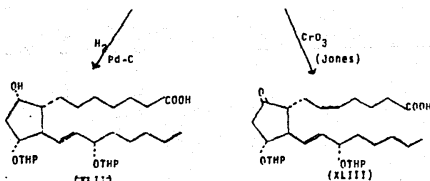
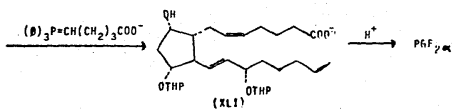
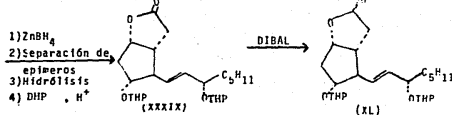
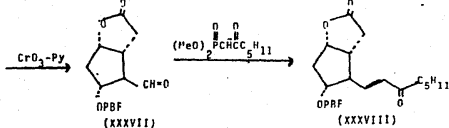
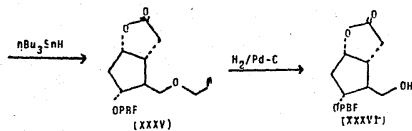
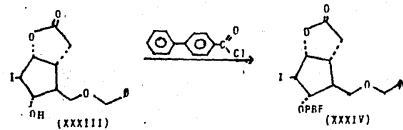
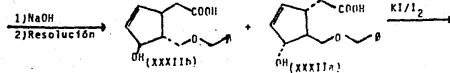
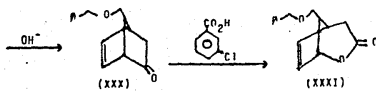
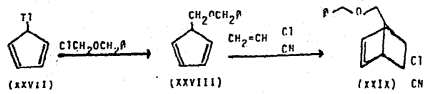
El material inicial es el ciclopentadieno, cuya sal de talio, (XVII) es alquilada, con bencil cloro-metiléter. El dieno (-XXVIII) es inmediatamente tratado con 2-clorocacrilonitrilo, (Adición de Diels-Alder), para generar el aducto (XXIX), a partir del cual se es formada la cetona (XXX) con hidroxido de potasio en DMSO. Esta cetona, mediante una oxidación de Baeyer Villiger, con ácido *m*-cloroperbenzoico, produce la lactona bicyclica (XXXI), que al saponificarse y luego neutralizada cuidadosamente, da el hidroxilácido (XXXII) (única reacción de esta síntesis no estereoespecífica) (31); este ácido puede ser separado en sus isómeros ópticos, mediante tratamiento con (+) efedrina. Obteniéndose así el hidroxilácido dextrorrotatorio (XXXIIa), el cual tiene configuración correcta de las prostaglandinas naturales. Yodolactonización de (XXXIIa) con KI-I<sub>2</sub> produce la yodolactona (XXXIII), la cual por esterificación con cloruro de ácido *p*-bifenil-carboxílico, desyodación con hidruro de tri-*n*-butil estaño e hidrogenólisis catalítica dan por resultado el alcohol (XXXVI), el cuál mediante oxidación a 0°C, con el complejo trióxido de cromodipiridina, -Reactivo de Collins- (32), da el aldehído (XXXVII) este es inmediatamente alquilado, usando la reacción de Horner-Emmons-Wittig, con el anión del 2-oxo-heptil-fosfonato de dimetilo para darnos la enona (XXXVIII), la cual es reducida con hidruro de boro y zinc, (los alcoholes epimericos resultantes se separan por cromatografía), se hace hidrólisis básica del *p*-bifenil y los hidroxilos del diol son protegidos usando dihidropirano en medio ácido, obte -

niéndose el éster bistetrahidropiránflico (bis-THP) (XXXIX). La lactona de este bis THP, es reducida a  $-78^{\circ}\text{C}$  con hidruro de diisobutil-aluminio, (DIBAL), el hemiacetal (XL), que inmediatamente se alquila con el anión del ácido 5-trifenil-fosfonio-pentanóico, para dar la sal del ácido (XLI) a partir del cual se pueden obtener cuatro prostaglandinas primarias:

a) Haciendo la hidrólisis ácida de los grupos protectores tetrahidropiránflicos, se obtiene la  $\text{PGE}_2$  (V).

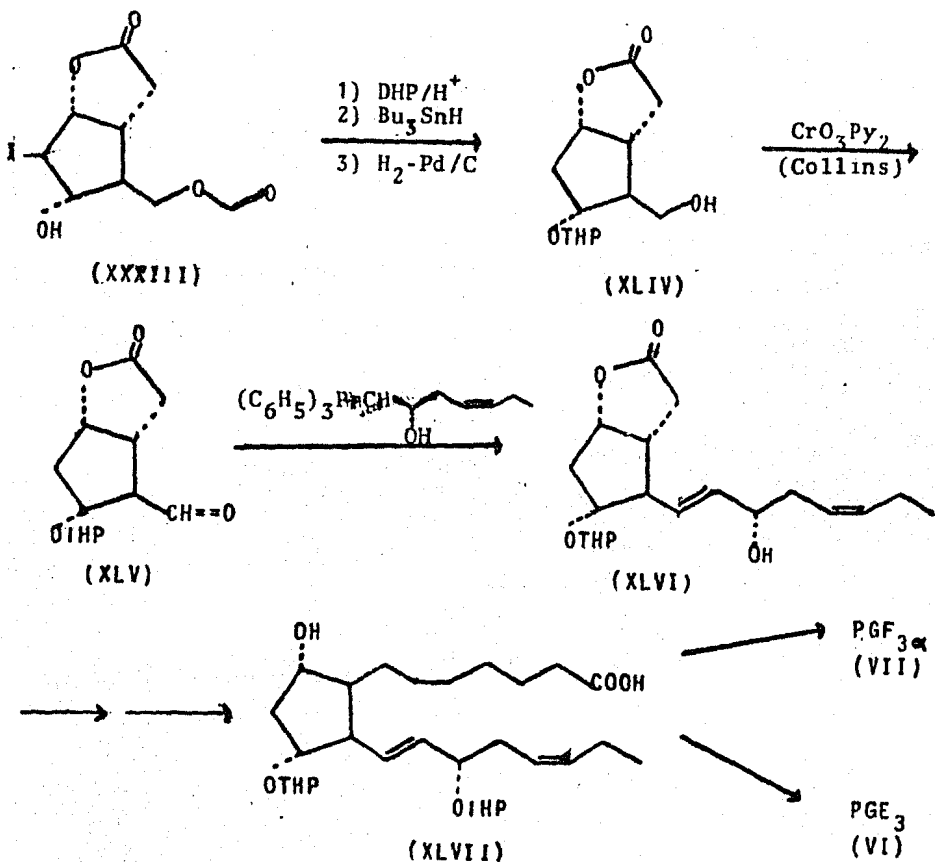
b) Oxidando el hidroxilo C-9, con reactivo de Jones e hidrólisis después del THP, tenemos la  $\text{PGE}_2$  (IV).

c) Si se hace una hidrogenación selectiva de la doble ligadura cis 5-6 con  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$  (33), se produce el compuesto (XLII), a partir del cual, hidrolizando los grupos protectores se obtiene la  $\text{PGE}_1$  (III), o primeramente oxidándolo con reactivos de Jones (XLIII) y después desprotegiendo la  $\text{PGE}_1$  (II).





Para sintetizar las prostaglandinas  $\text{PGE}_3$  (IV) y  $\text{PGF}_{3\alpha}$  (VII) se parte de la yodolactona (XXXII), mediante tratamiento sucesivo con dihidropirano, hidruro de tri-*n*-butil estaño e hidrógeno -Pd-C. (Esquema No. 2)



Esquema No. 2

El alcohol (XLIV), es oxidado con reactivo de Collins (32) obteniéndose así el aldehído (XLV), el cual es alquilado con el iluro del 1-trifenil-fosfonio, 2(S)-hidroxi, cis-  $\Delta^4$ -heptano- para dar la lactona (XLVI), que posee la doble ligadura cis 17-18, característica de las prostaglandinas de la serie tres; esta lactona es tratada de igual manera que en la síntesis de las  $PGE_2$  y  $PGF_{2\alpha}$ , obteniéndose así el compuesto (XLVII), que por hidrólisis de los grupos protectores de la  $PGF_{3\alpha}$  (VII), u oxidando previamente con Jones e hidrolizando después da la  $PGE_3$ , (VI).

Por lo descrito anteriormente se puede considerar que los problemas científicos básicos de la síntesis total de prostaglandinas han sido resueltos. Actualmente se encuentran en desarrollo la base biológico-molecular, iniciada en 1964 (34) e intensificada en 1970, dando lugar al conocimiento de las propiedades fisiológicas múltiples y aparentemente contradictorias de las prostaglandinas, que empiezan a ser entendidas a través de reconocimientos de su papel biológico-molecular en la naturaleza (35).

Otra fase que también se encuentra en desarrollo y que es de vital importancia para la medicina, es la producción de análogos, que mejoren en todos los aspectos, los efectos de las prostaglandinas naturales.

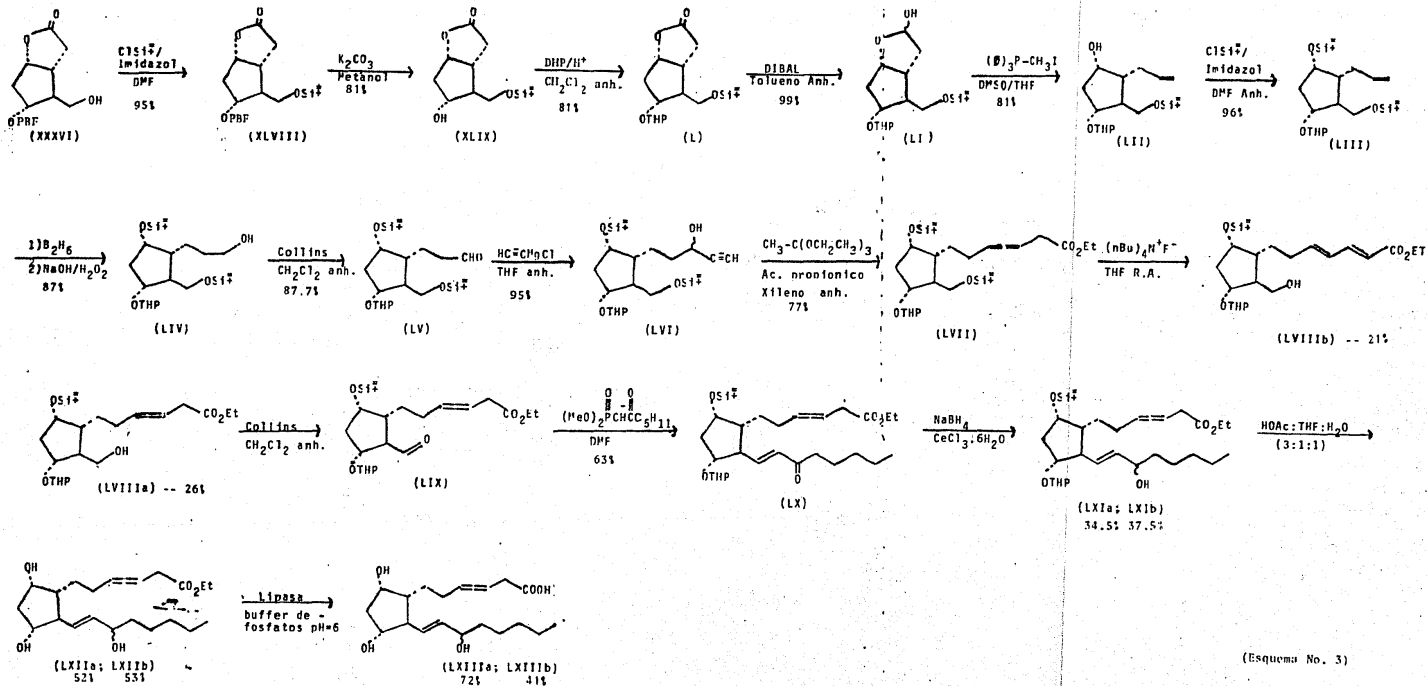
Así pues, este trabajo de tesis consiste en la elaboración de una prostaglandina modificada, por síntesis total (con base a la síntesis antes mencionada). Tal modificación consiste en:

a) La adición de un doble enlace en la posición C-3, C-4 formando de esta manera un aleno con el doble enlace C-4, C-5.

b) Síntesis total de una prostaglandina, teniendo como -

primer paso la formación del intermediario alénico -3,4,5- en la oadena superior, partiendo de la estructura bawe o intermediario de Corey (XXXV). Obteniéndose así el intermediario sintético (LVIIIa) a partir del cual se pueden obtener las prostaglandinas básicas ( - PGE y PGF).

Estas modificaciones, se realizarón tomando en consideración la actividad biológica presentada por las prostaglandinas alénicas, sintetizadas por primera vez, por P. Crabbé y H. Carpio (36). Trabajo que siguió H. Carpio y D. Valdés y otros más.



(Esquema No. 3)

## **RESULTADOS Y DISCUSION**

Para la síntesis de los prostanoïdes antes mencionados se siguió la ruta ideada por E. J. Corey (Esquema No. 1) usando, el 2-oxo heptil fosfonato de dimetilo, en la incorporación de la cadena inferior, en los intermediarios (LVIIIa — LXIIa, LXIIb) y la cadena superior se introdujó en una serie de 10 pasos, en la que incluye la formación de aleno -3,4,5-, partiendo del intermediario (XXXVI) de la síntesis de Corey, (23).

La síntesis se empezó a partir del alcohol (XXXVI) el cual fué protegido con cloruro de tetrabutyl-dimetil-silano, usando dimetilformamida como disolvente e imidazol como catalizador, obteniéndose el compuesto (XLVIII) en un rendimiento del 95%, después de haberlo recristalizado, con un p.f. de 105 - 106°C. El espectro de infrarrojo mostró bandas en 1780, 1720 y 1615  $\text{cm}^{-1}$ , debidas a las vibraciones de los grupos: carbonilo de la cetona, grupo carboxílico y grupo bifenilo, respectivamente. El espectro de RMN mostró — señales en: 0.06ppm un singulete que integra para 6 protones correspondientes a los metilos del tertbutil-dimetil silano ( $\text{Si}^{\text{IV}}$ ), en 0.96ppm un singulete que integra para 9 protones correspondientes a al tertbutilo del  $\text{Si}^{\text{IV}}$ , en 1.40-3.08ppm un multiplete que integra — para 6 protones correspondientes a los hidrógenos de las posiciones C-7, C-10 y C-13 (númeración de prostaglandinas), en 3.65-3.83ppm un multiplete que integra para 2 protones correspondientes a los hidrógenos de la posición C-8 y C-12, en 4.98-5.20ppm un multiplete — que integra para un protón correspondiente al hidrógeno de la posición C-9, en 5.27-5.46ppm un multiplete que integra para un protón correspondiente al hidrógeno de la posición C-11, en 7.23-7.80ppm — un multiplete que integra para 7 protones aromáticos del p-bifenil y en 8.00-8.20ppm un multiplete que integra para dos protones aromáticos correspondientes a los hidrógenos más cercanos al grupo carbonilo del PBF.

De este compuesto (XLVIII), es hidrolizado el grupo protector p-bifenil carbóxico, para obtener el alcohol correspondiente (XLIX) en la posición C-11, esta reacción se hizo con carbonato de potasio y metanol como disolvente; todo en condiciones anhidras, después de trabajada la reacción y purificado el producto, se obtuvo el alcohol en un rendimiento del 81%. Este es un sólido cristalino, con p.f. de 94 - 95°C. En la región del infrarrojo absorbe en 3410 y 1770  $\text{cm}^{-1}$  debido al estiramiento del grupo hidróxilo y del carbonilo de la cetona, respectivamente; en el espectro de RMN se nota un cambio en: 4.58-5.05ppm un multiplete que integra para un protón correspondiente al del grupo hidroxilo, así como la desaparición de los multipletes correspondientes a los hidrógenos aromáticos, con respecto al espectro del compuesto (XLVIII).

Con el fin de evitar su oxidación y destrucción de reactivos de Grignar y Wittig, se procedió a proteger el alcohol (XLIX), con THP, debido a que esta protección resiste mejor la reacción con DIBAL, cosa que no sucede con el PBF, lo cual se hizo con dihidropirano, recién destilado, usando cloruro de metileno anhidro como disolvente y ácido p-toluen sulfónico como catalizador, el rendimiento es bueno después de haber recristalizado el producto (81%), (L). Es importante que tanto los reactivos como el disolvente esten completamente anhidros. El compuesto (L) en el infrarrojo mostró la banda correspondiente al estiramiento del carbonilo en 1770  $\text{cm}^{-1}$ , desapareciendo la banda correspondiente al estiramiento de los OH; en el espectro de RMN se noto un cambio en: 1.22-1.90ppm un multiplete que integra para 8 protones correspondientes a los hidrógenos del THP, y en 4.55-4.77ppm un multiplete que integra para un protón correspondiente a la base del THP, con respecto al espectro del compuesto (XLIX).

La reducción del carbonilo de la lactona en el compuesto

(I), por el hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL) produce el hemiacetal (LI). La reacción se llevó a cabo en tolueno a  $-70^{\circ}\text{C}$ , durante 15 min., se desactivó con metanol produciéndose isobutano, y procede en excelente rendimiento, (aprox. 99%).

La prueba de que este compuesto se encuentra como hemiacetal ciclico y no en su forma abierta, (el hidroxialdehido), nos la da su espectro de IR que no muestra ninguna señal en la región de  $1700\text{ cm}^{-1}$  y la banda de absorción que aparece en  $3420\text{ cm}^{-1}$ , se debe a las vibraciones del "OH" del hemiacetal; el espectro de RMN mostró un cambio en: 2.83-3.06ppm un multiplete que integra para un protón correspondiente al grupo hidroxilo, con respecto al espectro del compuesto (I).

La alquilación de Wittig, en dimetilsulfóxido, del lactol (LI) con el iluro derivado del yoduro de metil trifenil fosfonato (preparado del yoduro de metileno por reacción con trifenil fosfina, seguido de tratamiento con la sal del dimetilsulfóxido), produce (LII) en 81% de rendimiento después de purificarlo por cromatografía en columna.

La apertura del hemiacetal es dada por el IR que nos muestra las señales en  $3560$  y  $1650\text{ cm}^{-1}$ , debidas a las vibraciones longitudinales de O-H, de la posición C-9 y de la doble ligadura en C-5, C-6, respectivamente. Así como la RMN muestra cambio en: 3.24-4.33ppm un multiplete que integra para 6 protones correspondientes a los hidrógenos de la posición C-9, C-11, C-12, C-13 y OH, y en 4.86-5.28ppm un multiplete que integra para 2 protones vinílicos correspondientes a los hidrógenos terminales en C-5, y en 5.63-6.19 ppm un multiplete que integra para un protón vinílico correspondiente al hidrógeno en C-6, con respecto al espectro del compuesto (LI). En el espectro de masas del compuesto (LII) muestra unos fragmentos



de  $m/z = 371$  y  $m/z = 388$  correspondientes al  $M^{+} + 1$  y al  $M^{+} + NH_4^{+}$ , respectivamente.

El compuesto (LII) es protegido con cloruro de tertbutil-dimetil-silano, usando como disolvente MMF anhidra, e imidazol como catalizador, obteniéndose el producto (LIII) en 96% de rendimiento-después de purificarlo por cromatografía en columna. El espectro de infrarrojo muestra la desaparición de la banda en  $3560\text{ cm}^{-1}$  del estiramiento del OH y muestra exclusivamente una banda en  $1650\text{ cm}^{-1}$  característica de las vibraciones del doble enlace. En el espectro de RMN se notó un cambio en: 0.06ppm un singulete que integra para 12 protones correspondientes a los metilos de los  $Si^+$ , en 0.93ppm un singulete que integra para 18 protones correspondientes a los tertbutilos de los  $Si^+$ , así como la desaparición de la señal correspondiente al protón del grupo hidróxilo, con respecto al espectro del compuesto (LII). En el espectro de masas muestra un ion  $m/z = 485$  correspondiente al  $M^{+} + 1$  del compuesto (LIII).

La hidratación del doble enlace del compuesto (LIII), se llevó a cabo por medio de una hidrobোরación con  $B_2H_6$  en THF anhidro, seguida de la oxidación con álcali-peróxido de hidrógeno, para darnos el compuesto (LIV) (87%). Es de suma importancia que el disolvente (THF), se encuentre libre de agua y peróxido, y la hidrobোরación se haga bajo atmósfera inerte, y el producto se conserve a  $-18^{\circ}C$  con unas gotas de  $Et_3N$ .

El espectro de infrarrojo muestra una banda en  $3460\text{ cm}^{-1}$  debida a las vibraciones del O-H y desaparición de la banda en  $1650\text{ cm}^{-1}$ . El espectro de RMN mostró un cambio en: 2.90-4.27ppm un multiplete que integra para 7 protones correspondientes a los hidrógenos de la posición C-8, C-9, C-11, C-12 y C-13, y el del grupo OH, así como la desaparición de los multipletes correspondientes a los hidrógenos vinílicos, con respecto al espectro del compuesto (LIII).

El espectro de masas muestra un ion  $m/z = 503$  correspondiente al  $M^{+} + 1$  del compuesto (LIV).

El alcohol se oxidó al correspondiente aldehído (LV), usando Reactivo de Collins, en solución de cloruro de metileno anhidro, y celita, debido a que el hidróxido de cromo que se produce, formaría una mezcla imposible de trabajar, pero la presencia de celita ayuda enormemente a la extracción del producto de la mezcla de reacción.

Durante el tiempo que dura la oxidación y hasta que no se aísla el aldehído (LV) la temperatura se mantiene a  $0^{\circ}\text{C}$ , ya que el producto se descompone en presencia de piridina a temperaturas mayores de cero grados y sales de cromo, por tal motivo, debe ser purificado inmediatamente por cromatografía en columna con florisil, como fase estacionaria. El producto debe conservarse a  $-18^{\circ}\text{C}$ .

El espectro de infrarrojo muestra una banda característica en  $1735\text{ cm}^{-1}$  debida a las vibraciones del aldehído (CHO); el espectro de RMN mostró un cambio en:  $9.73-9.87\text{ppm}$  un multiplete que integra para un protón correspondiente al aldehído, con respecto al espectro del compuesto (LIV). El espectro de masas muestra unos fragmentos  $m/z = 501$  y  $m/z = 518$  correspondientes al  $M^{+} + 1$  y al  $M^{+} + \text{NH}_4^{+}$ , respectivamente.

El carbinol acetilénico (LVI), se obtuvo por reacción del cloruro de acetileno-magnesio (preparado a partir del cloruro de metil-magnesio y acetileno purificado, en THF anhidro), con el aldehído (LV), usando como disolvente THF anhidro, la sal de magnesio se hace precipitar con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y es filtrada sobre celita. Bajo estas condiciones la reacción se lleva a cabo fácil, rápidamente y con buen rendimiento (aproximadamente 95%). Es muy importante que la reacción se lleve a cabo en condiciones anhidras, ya que los reactivos de Grignard reaccionan con suma rapidez con cualquier traza de

humedad, y al producto puro se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$ , para evitar transposición del grupo protector THP al otro grupo OH, conservándose a  $-18^\circ\text{C}$ .

El espectro de IR muestra la desaparición de la banda en  $1735\text{ cm}^{-1}$  y se observan dos bandas en  $3640$  y  $3350\text{ cm}^{-1}$ , debidas a las vibraciones del OH y del  $-\text{C}=\text{CH}$ , respectivamente. En el espectro de RMN se nota un cambio en  $2.40\text{-}2.50\text{ppm}$  un triplete con constante de acoplamiento J de  $1.75\text{Hz}$  que integra para un protón vinílico del grupo acetilénico ( $-\text{C}=\text{CH}$ ), en  $3.32\text{-}4.45\text{ppm}$  un multiplete que integra para 7 protones correspondientes a los hidrógenos de la posición C-8, C-9, C-11, C-12, C-13 y el OH, con respecto al espectro del compuesto (LV). El espectro de masas muestra unos fragmentos  $m/z = 527$  y  $m/z = 544$  correspondientes al  $\text{M}^{++} + 1$  y al  $\text{M}^{++} + \text{NH}_4^+$ , respectivamente.

El aleno  $-3,4,5-$  (LVII) fué fácilmente obtenido, usando trietil-orto-acetato, ácido propionico como catalizador y xileno anhidro como disolvente, la reacción no mostró problema alguno y ofrece buenos rendimientos (77%). En el ultravioleta se observó una banda con  $\lambda_{\text{máx.}} = 260\text{ nm}$  y  $\epsilon = 14400$ . El espectro de infrarrojo mostró bandas de absorción en:  $1970$  y  $1740\text{ cm}^{-1}$  características de las vibraciones del grupo alénico ( $\text{HC}=\text{C}=\text{CH}$ ) y el grupo COOEt, respectivamente. En el espectro de RMN se nota un cambio en:  $2.90\text{-}3.10\text{ ppm}$  un multiplete que integra para 2 protones correspondientes a los hidrógenos de la posición C-2, en  $3.30\text{-}4.33\text{ppm}$  un multiplete que integra para 7 protones correspondientes a los hidrógenos en C-9, C-11 y el etilo terminal y en  $5.00\text{-}5.35\text{ppm}$  un multiplete que integra para 2 protones correspondientes a los hidrógenos alénicos en C-3 y C-5, con respecto al espectro del compuesto (LVI). El espectro de masas muestra un fragmento  $m/z = 614$  correspondiente al  $\text{M}^{++} + \text{NH}_4^+$ , del compuesto (LVII).

Para introducir la cadena  $\beta$  hay que convertir el éter del metileno C-13 al respectivo alcohol, oxidarlo al aldehído y este al quillararlo apropiadamente. (Figura No. 10)

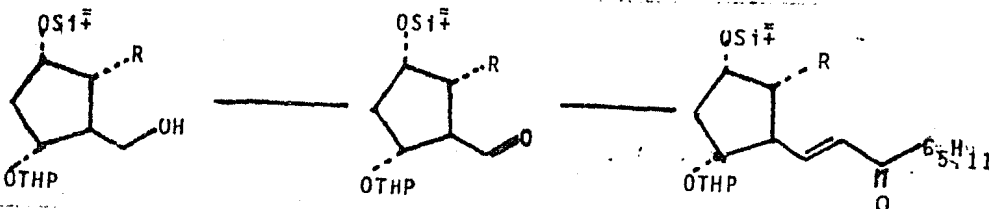


Figura No. 10

La desprotección del grupo oxhidrilo en C-13 se efectuó con fluoruro de tetrabutyl amonio, obteniéndose materia prima recuperada (36%), el alcohol esperado (LVIIIa) en un rendimiento del 26%, el conjugado del aleno (LVIIIb) en un rendimiento del 21% y la hidrólisis de los dos silanos en C-13 y C-9 en un 7% de rendimiento.

Tanto en la materia prima como en el diol, se obtuvo una mezcla del conjugado alénico (dieno). Esto es debido a la fuerte basicidad del ion fluoruro.

La diferencia entre el aléno (LVIIIa) y el dieno (LVIIIb), se observa en los resultados espectroscopicos, teniendo que:

El alcohol (LVIIIa) en el ultravioleta muestra una absorción con un  $\lambda_{m\acute{a}x.} = 262 \text{ nm}$  y  $\epsilon = 52400$ , el espectro de infrarrojo mostró bandas de absorción en  $3435 \text{ cm}^{-1}$  características del grupo hidróxilo, en  $1970 \text{ cm}^{-1}$  una banda debida a las vibraciones del grupo alénico y en  $1740 \text{ cm}^{-1}$  una banda debida a las vibraciones del grupo COOEt. El espectro de RMN mostró un cambio en: 0.06ppm un singulete que integra para 6 protones correspondientes al dimetilo del Si<sup>+</sup>, en 0.93ppm un singulete que integra para 9 protones corres

pondientes al tertbutilo del  $\text{Si}^+$ , y en 3.33-4.33ppm un multiplete - que integra para 8 protones correspondientes a los hidrógenos de - C-9, C-11, etilo terminal y el grupo OH, con respecto al espectro - del compuesto (LVII). El espectro de masas muestra unos fragmentos  $m/z = 483$  y  $m/z = 500$  correspondientes al  $M^{+} + 1$  y al  $M^{+} + \text{NH}_4^+$ , res- pectivamente.

El alcohol (LVIIIb) en el ultravioleta muestra una  $\lambda_{\text{máx.}}$  = 263 nm y  $\epsilon = 128820$ , en el espectro de infrarrojo no muestra la banda característica del aléno, observandose una banda en  $3400 \text{ cm}^{-1}$  debida a las vibraciones del grupo hidroxilo, una banda en  $1680 \text{ cm}^{-1}$  debida a las vibraciones del grupo COOEt y otra banda en  $1620 \text{ cm}^{-1}$  característica de las vibraciones de los dobles enlaces del dieno - (-HC=CH-CH=CH-). El especto de RMN mostró cambios en: 5.63-6.26ppm un multiplete que integra para 3 protones correspondientes a los - hidrógenos en las posiciones C-3, C-4 y C-5, desapareciendo las se- ñales características del aléno, con respecto al espectro del com- puesto (LVIIIa). El espectro de masas muestra unos fragmentos igua- les al del aléno (LVIIIa).

La transformación de este alcohol (LVIIIa) al aldehído - (LIX) fué hecha bajo condiciones muy suaves con el complejo de tri- óxido de cromo-dipiridina a  $0^\circ\text{C}$  en cloruro de metileno anhidro. - Este aldehído (LIX) no se aisló, sino que directamente se sometió a la reacción de alquilación, debido a la inestabilidad que presentó dicho aldehído.

La alquilación se hizo utilizando la modificación de Hor- ner, a la reacción de Wittig (Horner-Emmons-Wittig), debido a la se- lectividad estereoquímica que se logra con esta modificación, con - respecto a la doble ligadura en C-13, C-14, (37), esta se hizo con la sal de sodio del 2-oxo-heptil fosfonato de dimetilo. Este reac- tivo se obtiene a partir de la sal de litio del metil fosfonato de

dimetilo con hexanoato de etilo, y posteriormente tratamiento con hidruro de sodio en dimetoxi-etano bajo atmosfera inerte.

De esta manera se obtiene la enona (LX) como un aceite, - que en el ultravioleta muestra:  $\lambda_{\text{máx.}} = 235 \text{ nm}$  y  $\epsilon = 14100$ , el espectro de infrarrojo mostró bandas de absorción en  $3500 \text{ cm}^{-1}$  debido a las vibraciones del grupo carbonílico, en  $1970 \text{ cm}^{-1}$  una banda debida a las vibraciones del grupo alénico, en  $1740 \text{ cm}^{-1}$  la banda del grupo COOEt y una banda en  $1660 \text{ cm}^{-1}$  debida a las vibraciones de la doble ligadura en C-13, C-14. En el espectro de RMN se notan los siguientes cambios: en 0.97-1.46ppm un multiplete que integra para 7 protones correspondientes a los hidrógenos de C-12, C-17, C-18 y C-19, en 2.40-2.67ppm un multiplete que integra para 3 protones correspondientes a los hidrógenos del metilo terminal en C-20, en 6.03-6.33ppm un multiplete que integra para un protón correspondiente al hidrógeno en C-13 y en 6.53-6.93ppm un multiplete que integra para un protón correspondiente al hidrógeno en C-14, con respecto al espectro del compuesto (LVIIIa). El espectro de masas muestra unos fragmentos  $m/z = 577$  y  $m/z = 594$  correspondientes al  $M^{+} + 1$  y al  $M^{+} + \text{NH}_4^{+}$ , respectivamente.

Puesto que todas las prostaglandinas primarias tienen un grupo hidroxilo en C-15, el siguiente paso de la síntesis fué la reducción de la cetona conjugada. Esta reducción se efectuó con boro hidruro de sodio y una solución de  $\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , en alcohol metílico anhidro bajo atmósfera inerte; obteniéndose los dos alcoholes epimericos (LXIa) y (LXIb), en una relación 1:1, los cuales se separaron por cromatografía preparativa de capa fina.

Los dos alcoholes presentarán propiedades espectroscópicas muy similares, que se analizarán a continuación:

El alcohol (LXIa), es un aceite con Rf mayor que el alcohol (LXIb), por lo que se considero el menos polar. Tiene un ultravioleta que muestra  $\lambda_{\text{máx.}} = 261 \text{ nm}$  y  $\epsilon = 87100$ , en el espectro de infrarrojo mostr6 bandas en 3500, 1970, 1730 y 1670  $\text{cm}^{-1}$  debidas a las vibraciones del hidroxilo, del grupo alénico, del grupo COOEt y de la doble ligadura en C-13, C-14, respectivamente. En el caso del alcohol (LXIb), que tiene un Rf menor, por lo cuál es el más polar que el anterior, difiere un poco en cuanto a la banda en el ultravioleta, teniendo  $\lambda_{\text{máx.}} = 263 \text{ nm}$  y  $\epsilon = 13500$ , y en el espectro de infrarrojo mostr6 la banda característica del grupo hidroxilo un poco menos desplazada observandose en 3420  $\text{cm}^{-1}$ , además de las bandas en 1970, 1730 y 1660  $\text{cm}^{-1}$  debidas a las vibraciones del grupo alénico, del grupo COOEt y de la doble ligadura en C-13, C-14, respectivamente.

El espectro de resonancia magnética nuclear, mostr6 señales idénticas en ambos isómeros, notandose cambios en: 3.16-4.30ppm un multiplete que integra para 6 protones correspondientes al etilo terminal y al grupo OH, con respecto al espectro del compuesto (LX). En el espectro de masas mostrar6 unos fragmentos de  $m/z = 579$ , correspondiente al  $M^{+} + 1$  del alcohol menos polar (LXIa) y de  $m/z = 596$  correspondiente al  $M^{+} + \text{NH}_4^{+}$  del alcohol más polar (LXIb).

La síntesis se siguió para obtener los derivados alénicos de la serie PGF, para lo cuál primeramente se hidrolizar6 los oxhidrilos en C-9 y C-11, en un medio ácido suave, utilizando una mezcla de HOAc:THF:H<sub>2</sub>O (3:1:1), debido al rearrreglo que sufre el aléno en medio básico, obteniendose el ester de la prostaglandina (LXIIa) y (LXIIb), que muestran resultados espectroscopicos muy similares. En el ultravioleta muestran una banda con  $\lambda_{\text{máx.}} = 266 \text{ nm}$  y  $\epsilon = 69100$  para el isomero (LXIIa) y un  $\lambda_{\text{máx.}} = 263 \text{ nm}$  y  $\epsilon = 66600$  para el isomero (LXIIb). El espectro de infrarrojo muestra en ambos isómeros

bandas muy semejantes tanto para las vibraciones del grupo hidroxilo en  $3470\text{ cm}^{-1}$  y  $3420\text{ cm}^{-1}$  para (LXIIa) y (LXIIb) respectivamente, una banda que se encuentra desplazada hasta  $1985\text{ cm}^{-1}$  en ambos casos, para el grupo alénico, una banda debida a las vibraciones del grupo COOEt en  $1730\text{ cm}^{-1}$  en ambos isómeros y una banda en  $1680\text{ cm}^{-1}$  y  $1640\text{ cm}^{-1}$  debida a las vibraciones del doble enlace en C-13, C-14, para los isómeros (LXIIa) y (LXIIb), respectivamente.

El espectro de RMN muestra señales muy similares en ambos isómeros (LXIIa) y (LXIIb): una señal múltiple en 0.76ppm que integra para 16 protones correspondientes a los hidrógenos en C-6, C-7, C-8, C-10, C-12, C-16, C-17, C-18 y C-19, en 1.90-2.80ppm un multiplete que integra para 9 protones correspondientes a los hidrógenos en C-9, C-11, C-15, C-20 y los 3 hidrógenos de los grupos hidroxilos, en 3.76-4.33ppm un multiplete que integra para 5 protones correspondientes al etilo terminal, en 5.00-5.36ppm un multiplete que integra para 2 protones correspondientes a los hidrógenos alénicos en C-3 y C-5, y en 5.43-5.66ppm un multiplete que integra para 2 protones correspondientes a los hidrógenos vinílicos del doble enlace en C-13, C-14, observándose la desaparición de las señales correspondientes a los metilos y el terbutilo del  $\text{Si}^{\text{Tf}}$ , así como la de los hidrógenos de los metilos del THP. El espectro de masas mostró un fragmento  $m/z = 398$  correspondiente al  $\text{M}^{+\bullet} + \text{NH}_4^+$ , en ambos isómeros (LXIIa) y (LXIIb).

Debido a que todas las prostaglandinas son ácidos carboxílicos con 20 átomos de carbono, el paso final de la síntesis fué la hidrólisis enzimática del ester al ácido correspondiente, obteniéndose en buen rendimiento, 72% para el isomero (LXIIIa) y 41% para el isomero (LXIIIb). Es importante hacer notar que los productos finales, son poco solubles en cloruro de metileno, ya que todos los productos que se obtuvieron durante la síntesis, si son solubles en este disolvente.



Los resultados espectroscopicos de los isómeros (LXIIIa) y (LXIIIb) son muy semejantes, mostrando el infrarrojo 3 bandas principales, una banda ancha característica para el grupo hidróxilo en - 3390 y 3370  $\text{cm}^{-1}$  para (LXIIIa) y (LXIIIb), respectivamente, y bandas en 1985 y 1720  $\text{cm}^{-1}$  en ambos casos debidas a las vibraciones del grupo alénico y el ácido carboxílico, respectivamente. El espectro de RMN mostró señales muy similares en ambos casos, notandose un cambio en: 1.74-2.41ppm un multiplete que integra para 11 protones correspondientes a los hidrógenos de los 3 grupos hidroxilos, el ácido carboxílico, y los de las posiciones C-6, C-7, C-8 y C-10, así como la desaparición de la señal correspondiente a los hidrógenos del etilo terminal, con respecto a los espectros de los compuestos (LXIIa) y (LXIIb). Los espectros de masas mostrarán: unos fragmentos en  $m/z = 352$  y  $m/z = 335$  correspondientes al  $M^{++} + \text{NH}_4^+ - \text{H}_2\text{O}$  y al  $M^{++} + 1-\text{H}_2\text{O}$ , respectivamente, para el isómero (LXIIIa). Otro fragmento  $m/z = 370$  correspondiente al  $M^{++} + \text{NH}_4^+$ , del isomero (LXIIIb).

Las prostaglandinas finales (LXIIIa) y (LXIIIb) obtenidas por esta ruta, se enviaron a pruebas biológicas.

**PARTE EXPERIMENTAL**

Las constantes físicas de los compuestos sintetizados fueron determinados por el Departamento Analítico de Syntex, S. A.

Los espectros de absorción en el Ultravioleta (UV) se obtuvieron en un Espectrofotómetro modelo "Perkin-Elmer 402 Ultravioleta-Visible", usando como disolvente metanol.

Los espectros de absorción en el Infrarrojo (IR) se obtuvieron a partir de un Espectrofotómetro modelo "Perkin-Elmer-267", usando cloroformo como disolvente.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se determinaron en un Espectrofotómetro analítico, modelo "Varian EM-390" utilizando como referencia interna tetrametilsilano y cloroformo —deuterado como disolvente; los calores de las señales se dan en partes por millón, (ppm).

Los puntos de fusión están dados en grados Centígrados, —no están corregidos y se determinaron en un aparato Fisher-Johns.

La cromatografía en capa fina (ccf), analítica se llevó a cabo en placas de "Silice Gel GF 254, tipo 60 de Merck" de 0.20mm —de espesor; la cromatografía en capa fina preparativa, fue en placas de 0.75mm de espesor, de "Silice Gel G, tipo 60 de Merck", con 0.33% de fósforo. La visualización de los compuestos se hizo con luz ultravioleta, o revelando con vapores de yodo, o rociando las —placas con solución al 20% de cloruro de cobalto en  $H_2SO_4$  al 10%, —colocándolas después en una placa caliente (aprox. 125°C).

En la cromatografía en columna se usó: Florisil (silicato de magnesio activado) de Sigma, 100-200 mesh; Silica Gel 60 de Merck, 70-230 mesh; y Silica Gel 60 de Merck, 230-400 mesh, (para cromatografía en columna "Flash" de aire).

(2'α - hidroxyl - 4'α p - bifenilcarboxilato, 5'β - metil - tertbutil - dimetil - silil - eter - ciclopentano - 1'α - il) - ácido acético 1,2' lactona. (XLVIII)

Se disolvieron 15g (42.5mmol) del compuesto (XXXVI) en 30 ml de dimetil formamida anhidra. A ésta solución se agregaron 9.6g (63.75mmol) de cloruro de dimetil-tertbutil-silano y 7.2g (106.2 mmol) de imidazol. La reacción se agitó por 90 min. a temperatura ambiente (la reacción se siguió por ccf, en Hexano:AcOEt, 80:20), - al cabo de este tiempo la reacción fué completa, y se agregaron 50 ml de agua destilada, se extrajo con benceno (2 X 200ml), la fase orgánica se lavó con agua (1 X 50ml) y con solución saturada de cloruro de sodio (1 X 50ml), se secó con  $MgSO_4$  anhidro, filtró y evaporó a sequedad a presión reducida, (38). Obteniéndose el compuesto (XLVIII), el cuál se recrystalizó de Hexano:Eter. Rendimiento 95% (18.5g); p.f. = 105 - 106°C; (I.R.: 1780, 1720, 1615  $cm^{-1}$ ; R.M.N.: 0.06ppm (s, 6H), 0.96ppm (s, 9H), 1.40-3.08ppm (m, 6H), 3.65-3.83 ppm (m, 2H), 4.98-5.20ppm (m, 1H), 5.27-5.46ppm (m, 1H), 7.23-7.80ppm (m, 7H), 8.00-8.20ppm (m, 2H)); Análisis calculado para  $C_{27}H_{34}O_5$ : C:69.51% H:7.34%, encontrado C:69.72% H:7.35%.

(2'α - hidroxyl - 4'α - hidroxyl, 5'β - metil - tertbutil - dimetil - silil - eter - ciclopentano - 1'α - il) - ácido acético 1,2' lactona. (XLIX)

Se disolvieron 18.5g (64.58mmol) del compuesto (XLVIII) - en 182ml de alcohol metílico anhidro. A esta solución se le agregaron 5.6g (40.6mmol) de carbonato de potasio anhidro, está se agitó por 5 hrs. a temperatura ambiente (ccf: Hexano:AcOEt, 50:50). La solución se enfrió a 0°C, se llevó a neutralidad con HCl 1N, se extrajo con acetato de etilo (2 X 250ml), y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (1 X 200ml), se secó con

MgSO<sub>4</sub> anhidro, filtró y concentró a presión reducida, (39). El producto puro se obtuvo cromatografiando el crudo (22g) en 400g de sílice, se eluyó con Hexano:AcOEt 50:50. Fracciones puras (250ml) 26 a 46. El producto se recristalizó de Hexano:Cloruro de metileno. - Rendimiento 81% (9g); p.f. = 94 - 95°C; (I.R.: 3410, 1770 cm<sup>-1</sup>; - R.M.N.: 0.06ppm (s, 6H), 0.98ppm (s, 9H), 1.84-2.90ppm (m, 7H), - 3.47-3.84ppm (m, 2H), 4.00-4.24ppm (m, 1H), 4.58-5.05ppm (m, 1H)); - Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>Si: C:58.69% H:9.14%, encontrado C:58.48% H:8.82%.

(2'α - hidroxy - 4'α tetrahidro - piranil - eter, 5'β - metil - tertbutil - dimetil - silil - eter - ciclopentano - 1'α - il) - ácido acético 1,2' lactona. (I)

Se disolvieron 9g (32mmol) del compuesto (XLIX) en 75ml - de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, a ésta solución se agregarón 4.4ml (48mmol) de - dihidropirano y 44mg de ácido p-toluen sulfónico anhidro. Esta - reacción se agitó por 30 min. a temperatura ambiente (ccf: Hexano:- AcOEt, 80:20). Al cabó de este tiempo se completó la reacción, y - se agregarón 95 gotas de piridina y 50 ml de agua destilada, se extrajo con éter (2 X 150ml). La fase eterea se lavó con una solución al 50% de solución saturada de cloruro de sodio (1 X 100ml), se seccó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, filtró y evaporó a sequedad. El producto puro se obtuvo cromatografiando el crudo (12g), en 333g de florisil, - se eluyó con Hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90:10. Fracciones puras 45 a 122; fracciones impuras 13 a 44, se purificarón en cromatoplaqa preparativa, se eluyó con Hexano:AcOEt (80:20). Rendimiento 92% (11.7g); Aceite; (I.R.: 1770 cm<sup>-1</sup>; R.M.N.: 0.06ppm (s, 6H), 0.98ppm (s, 9H), 1.22-1.90 ppm (m, 8H), 2.06-2.40ppm (m, 2H), 2.60-2.93ppm (m, 3H), 3.32-4.00- ppm (m, 4H), 4.10-4.30ppm (m, 1H), 4.55-4.77ppm (s, 1H), 4.87-5.37- ppm (m, 1H)); Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Si: C:61.59% H:9.25% encontrado C:61.73% H:9.38%.

(2'α - hidroxyl - 4'α tetrahidro - piranil - eter, 5'β - metil - tertbutil - dimetil - silano - eter - ciclopentano - 1'α - il) - acetaldehído 1,2' hemiacetal. (LI)

Seis gramos (16.19mmol) del compuesto (L), (secados previamente con bomba de vacío) se disolvieron con 120 ml de tolueno anhidro y se adicionaron 23.5ml (32.38mmol) de solución de hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL), (preparada con 3ml de tolueno anhidro más 1ml de DIBAL), se agitó durante 20 min. a  $-70^{\circ}\text{C}$  (cof: Hexano:AcOEt, 80:20), al cabo de este tiempo se agregó metanol poco a poco, hasta que no se observó desprendimiento de gas. Se dejó subir la temperatura a  $0^{\circ}\text{C}$ , y se adicionaron 2 ml de solución saturada de NaCl, la solución se agitó por 45 min. más a temperatura ambiente (observándose la formación de una gelatina), después de este tiempo se adicionaron 75ml de AcOEt y se agitó por 15 min., se filtró y el filtrado se lavó con solución saturada de NaCl (2 X 50ml), se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, filtró y concentró a presión reducida, (40). Al producto crudo (6.01g) obtenido se le hicieron tres destilaciones azeótropicas con tolueno anhidro. Rendimiento producto crudo 99% (6.01g) (I.R.:  $3420\text{ cm}^{-1}$ ; R.M.N.: 0.06ppm (s, 6H), 0.93ppm (s, 9H), 1.30-2.66ppm (m, 12H), 2.83-3.06ppm (m, 1H), 3.33-4.33ppm (m, 5H), 4.49-4.86ppm (m, 2H), 4.86-5.76ppm (m, 1H)).

1α - propenil, 2α - tertbutil - dimetil - silil - eter, 5β - hidroxyl, 4α - tetrahidro - piranil - eter - ciclopentano. (LII)

Se disolvieron 7.44g (28.4mmol) de yoduro de trifenil-metil-fosfonio (previamente secada por 4 hrs. a  $70^{\circ}\text{C}$  y 4 mmHg), con 18ml de dimetil sulfóxido (DMSO) recién destilado, se le agregarán 9.6ml (19.23mmol) de solución de sal de sodio del dimetil-sulfóxido

(preparado a partir de 1.920g de hidruro de sodio (NaH) al 50% en 20ml de DMSO anhidro, se agitó por 75 min. a 60°C, observandose una solución verde transparente). La solución tomo una coloración verde, que se agitó por 10 min. a temperatura ambiente. A esta solución fueron adicionados gota a gota 6.01g (16.19mmol) del hemiacetal crudo (LI), (previamente se les hizo 2 destilaciones azeotropicas) disueltos en 18ml de tetrahidrofurano (THF) recién destilado, se agitó durante 2 hrs. a temperatura ambiente (ccf: Hexano:AcOEt, 90:10, dos veces). Al cabo de este tiempo la reacción fue completa, se enfrió a 0°C, y se agregaron 75ml de agua destilada, se extrajo con AcOEt:Ether (50:50), (4 X 250ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (1 X 200ml), se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, filtró y concentro a presión reducida, (41). El producto puro se obtuvo cromatografiando el crudo (10.6g) en una columna de 212g de sílice, se eluyó con Hexano:AcOEt 90:10. Fracciones puras (125ml) 13 a 23; fracciones impuras 11 y 12, se purificó en cromatoplaacas preparativas, eluyéndose en Hexano:AcOEt 90:10, dos veces. Rendimiento 81% (4.9g); (I.R.: 3560, 1650 cm<sup>-1</sup>; R.M.N.: 0.06ppm (s, 6H), 0.93ppm (s, 9H), 1.30-2.70ppm (m, 13H), 3.24-4.33ppm (m, 6H), 4.60-4.80ppm (m, 1H), 4.86-5.28ppm (m, 2H), 5.63-6.19ppm (m, 1H)); E.M.: 370 g/mol, m/z = 371 MH<sup>+</sup>, m/z = 388 MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> por I.Q.; Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si: C:64.82% H:10.33%, encontrado C:65.06% H:10.05%.

1 $\alpha$  - propenil, 2 $\alpha$  - tertbutil - dimetil - silil - eter,  
5/3 - metil - tertbutil - dimetil - silil - eter, 4 $\alpha$  - -  
tetrahidro - piranil - ciclopentano. (LIII)

Se disolvieron 4.7g (12.68mmol) del compuesto puro (LII) en 4.7ml de DMF anhidra, a esta solución se agregaron 3g (15.2mmol) de cloruro de dimetil-tertbutil-silano y 2,2g (31.7mmol) de imidazol se agitó durante 2 hrs. a temperatura ambiente (ccf: Hexano:AcOEt, 70:30). Al cabo de este tiempo la reacción fue completa y tratada

con 20ml de agua destilada, se extrajo con benceno (3 X 100ml), la fase bencenica se lavó con solución saturada de NaCl (1 X 50ml), se secó con  $MgSO_4$  anhidro, filtró y concentró a presión reducida, (38). El producto puro se obtuvo cromatografiando el crudo (6.84g) en una columna de 208g de sílice, se eluyó con Hexano:AcOEt, 95:5. Fracciones puras (125ml) 21 a 25. Rendimiento: 96% (5.95g); (I.R.: —  $1650\text{ cm}^{-1}$ ; R.M.N.: 0.06ppm (s, 12H), 0.93ppm (s, 18H), 1.13–2.33ppm (m, 15H), 3.30–4.27ppm (m, 5H), 4.33–4.73ppm (m, 1H), 4.83–5.17ppm (m, 1H)); E.M.: 484 g/mol,  $m/z = 485\text{ MH}^+$  por I.Q.; Análisis calculado para  $C_{26}H_{52}O_4Si_2$ : C:64.40% H:10.81%, encontrado C:64.06% H:10.49%.

1 $\alpha$  - hidroxyl - propil, 2 $\alpha$  - tertbutil - dimetil - silil - eter, 5 $\beta$  - metil - tertbutil - dimetil - silil - eter, 4 $\alpha$  - tetrahidro - piranil - eter, ciclopentano. (LIV)

Se disolvieron 3g (61.87mmol) del compuesto (LIII), (se le hicieron tres destilaciones azeotropicas) en 13ml de THF anhidro, se enfrió a 0°C y se le adicionaron 2.9ml (68.04mmol) de una solución de diborano 2.37N. Se agitó 40 min. a temperatura ambiente, (ccf: Hexano:AcOEt, 85:15). Al cabó de este tiempo la reacción se enfrió a 0°C y se agregó unas gotas de agua, hasta que cesó el desprendimiento de gas, en seguida se adicionaron 3.2ml (95.25mmol) de una solución de NaOH 3N y 3.2ml de una solución de  $H_2O_2$  al 30%, (cuidando que la temperatura no exceda de 40°C), se agitó 1 hr. a temperatura ambiente. Al cabó de este tiempo la oxidación fué completa y se trato con 90 ml de agua destilada, se extrajo con éter (4 X 220ml), la fase eterea se lavó con agua destilada (2 X 75ml) y con solución saturada de NaCl (1 X 75ml), se secó con  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida, (40). El producto puro se obtuvo cromatografiando el crudo (3.2g) en una columna "Flash" con aire de 30g de sílice, eluyendo con Hexano 100% (con unas gotas



de  $\text{Et}_3\text{N}$ ). Fracciones puras (100ml) 16 a 55; fracciones impuras 8 a 15, se purificarón en cromatoplacas preparativas, eluyendo en Hexano:AcOEt, 85:15 (con  $\text{Et}_3\text{N}$ ). El producto se conservó con  $\text{Et}_3\text{N}$  a  $-18^\circ\text{C}$ . Rendimiento 87% (2.7g); Aceite: (I.R.:  $3400\text{ cm}^{-1}$ ; R.M.N.:  $0.06\text{ppm}$  (s, 12H),  $0.93\text{ppm}$  (s, 18H),  $1.13\text{--}2.14\text{ppm}$  (m, 16H),  $2.90\text{--}4.27\text{ppm}$  (m, 7H),  $4.54\text{--}4.70\text{ppm}$  (m, 1H)); E.M.:  $502\text{ g/mol}$ ,  $m/z = 503\text{ MH}^+$  por I.Q.; Análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_2$ : C:62.10% H:10.82%, encontrado C:62.46% H:10.77%.

1 $\alpha$  - etil, 3' - formil, 2 $\alpha$  - tertbutil - dimetil - silil - eter, 5 $\beta$  - metil - tertbutil - dimetil - silil - eter, 4 $\alpha$  - tetrahidro - piranil - eter, ciclopentano. (LV)

Se suspendieron 24.48g de celita seca (a  $120^\circ\text{C}$  por 24 hrs.) con 389ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro y se agregaron 12.24g (45.64mmol) del complejo trióxido de cromo-dipiridina ( $\text{CrO}_3\text{-Py}_2$ ), se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y agregaron 2.7g (53.69mmol) del compuesto (LIV) disueltos en 68.6ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro, se agitó 20 min. a la misma temperatura (cof: Hexano:AcOEt, 80:20). Se adicionaron 24.48g de  $\text{NaHSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ , y se continuó agitando 10 min. más a  $0^\circ\text{C}$ . Se filtro sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, el sólido se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro, el filtrado se mantuvo a  $0^\circ\text{C}$ , se evaporó a sequedad a presión reducida, (32, 43). El producto crudo se purificó inmediatamente por cromatografía en columna de 80g de florisil, se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :Hexano, 70:30. Fracciones puras (100ml) 1 a 42. El producto puro se conservó a  $-18^\circ\text{C}$ . Rendimiento 87.7% (2.36g); Aceite: (I.R.:  $1735\text{ cm}^{-1}$ ; R.M.N.:  $0.06\text{ppm}$  (s, 12H),  $0.93\text{ppm}$  (s, 18H),  $1.99\text{--}2.19\text{ppm}$  (m, 14H),  $3.30\text{--}4.25\text{ppm}$  (m, 6H),  $4.50\text{--}4.70\text{ppm}$  (m, 1H),  $9.73\text{--}9.87\text{ppm}$  (m, 1H)); E.M.:  $500\text{ g/mol}$ ,  $m/z = 501\text{ MH}^+$  y  $m/z = 518\text{ LMH}_4^+$  por I.Q.

1 etil, 3' etinil carbinol, 2 $\alpha$  - tertbutil - dimetil - silil - eter, 5 $\beta$  - metil - tertbutil - dimetil - silil - eter, 4 $\alpha$  - tetrahidro - piranil - eter, ciclo-pentano. (LVI)

Se disolvieron 2.36g (47.12mmol) del compuesto (LV) (se le hizo una destilación azeotrópica), con 12.3ml de THF anhidro (recien destilado), a esta solución se adicionaron 5.5ml (70.68mmol) de cloruro de acetileno-magnesio recién preparado, bajo atmósfera inerte, se agitó por 20 min. a 0°C, (ccf: Hexano:AcOEt, 85:15). Al cabo de este tiempo la reacción fué completa y se adicionaron a la solución anterior 12.5ml de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se continuó agitando por 5 min. más a la misma temperatura. La solución se filtro sobre celita, el precipitado se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó a sequedad a presión reducida, (44). Cien miligramos de producto crudo se purificarón por cromatografía en columna con 3g de sílice, se eluyó con Hexano:AcOEt, 95:5 (con Et<sub>3</sub>N). Fracciones puras (5ml) 2 a 5, - 96mg producto puro, (se conservó con unas gotas de Et<sub>3</sub>N a -18°C). - Rendimiento aproximado 95% (2.49g); Aceite: (I.R.: 3640, 3350 cm<sup>-1</sup>; R.M.N.: 0.06ppm (s, 12H), 0.93ppm (s, 18H), 1.22-2.23ppm (m, 15H), 2.40-2.50ppm (t, 1H, J = 1.75Hz), 3.32-4.45ppm (m, 7H), 4.52-4.73ppm (m, 1H)); E.M.: 526 g/mol, m/z = 527 MH<sup>+</sup> y m/z = 544 MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> por I.Q.; Análisis calculado para C<sub>28</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>: C:63.82% H:10.33%, encontrado C:63.88%

Etil, 7 - 12' $\alpha$  - tertbutil - dimetil - silil - eter, 4' $\alpha$  - tetrahidro - piranil - eter, 5' $\beta$  - metil - tertbutil - dimetil - silil - eter I - heptadien 3,4,5 - oate. (LVII)

Se disolvieron 2.4g (4.56mmol) del compuesto crudo (LVI) en 190ml de xileno anhidro, a esta solución se agregarón 6.7ml —

(36.44mmol) de trietil-orto-acetato recién destilado y 0.6ml (8.2 mmol) de ácido propionico destilado. La reacción se reflujo (128°C) y destiló (70 - 100°C) por 2 hrs. a 150°C, (cof: Benceno:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -- 95:5, dos veces). Después de este tiempo la reacción se evaporó a sequedad (presión reducida) y el producto crudo se arrastro con tolueno anhidro (4 X 150ml), (45). El producto puro se obtuvo, cromatografiando el crudo (3.3g) en una columna "Flash" con aire, con -- 142g de sílice, se eluyó con Benceno:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98:2. Fracciones puras (75ml) 7 a 20, fracciones impuras 5 y 6, y 21 a 29, se purificaron en cromatoplasmas preparativas, eluyéndose en Benceno:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -- 95:5, dos veces. Se conservó a -18°C. Rendimiento 77% (2.1g); Aceite: (U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  = 260 nm,  $\epsilon$  = 14400; I.R.: 1970, 1740 cm<sup>-1</sup>; -- R.M.N.: 0.06ppm (s, 12H), 0.93ppm (s, 18H), 1.17-2.28ppm (m, 18H), 2.90-3.10ppm (m, 2H), 3.30-4.33ppm (m, 7H), 4.50-4.74ppm (m, 1H), -- 5.00-5.35ppm (m, 2H)); E.M.: 596 g/mol, m/z = 614 MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> por I. Q.; -- Análisis calculado para C<sub>32</sub>H<sub>60</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>: C:64.38% H:10.13%, encontrando C:64.40% H:10.09%.

Etil - 7 - I<sup>2</sup>α - tertbutil - dimetil - silil - eter, 4'α  
- tetrahidro - piranil - eter, 5'β - hidroxy - metil - -  
heptadien 3,4,5 - oate. (LVIII)

Se disolvieron 1.36g (2.18mmol) del compuesto (LVII) en -- 5ml de THF (R.A.), se agregaron 1.99g (7.62mmol) de fluoruro de tertbutil amonio (nBu)<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup> disueltos en 1.5ml de THF, se agitó a -- 45°C por 52 hrs. (cof: Hexano:AcOEt, 60:40). Se evaporó a sequedad a presión reducida, (38). El producto crudo (3.9g) se purificó por cromatografía en capa preparativa, eluyéndose en Benceno:Eter, 80:20 cuatro veces. De la hidrólisis se obtuvieron 36% de materia prima, 26% (284mg) del alcohol (LVIIIa), 21% (229mg) del conjugado (LVIIIb) y 7% del diol en C-9, C-13. Rendimiento (LVIIIa) 26%; Aceite: ( -- U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  = 262 nm,  $\epsilon$  = 52400; I.R.: 3435, 1970, 1740 cm<sup>-1</sup>; R.M.N:

0.06ppm (s, 6H), 0.93ppm (s, 9H), 1.16-2.33ppm (m, 18H), 2.90-3.12ppm (m, 2H), 3.33-4.33ppm (m, 8H), 4.53-4.89ppm (m, 1H), 5.08-5.33ppm (m, 2H)); E.M.: 482g/mol, m/z = 483 MH<sup>+</sup> y m/z = 500 MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> por I.Q.; Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>Si: C:64.69% H:9.62%, encontrado C:65.00% H:9.57%.

Rendimiento (LVIIIb) 21%; Aceite: (U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  = 263 nm,  $\epsilon$  = 128820 ; I.R.: 3400, 1680, 1620 cm<sup>-1</sup>; R.M.N.: 0.06ppm (s, 6H), 0.93ppm (s, 9H), 1.16-2.00ppm (m, 13H), 2.00-3.03ppm (m, 5H), 3.33-4.33ppm (m, 8H), 4.50-4.83ppm (m, 1H), 5.63-6.26ppm (m, 3H), 7.06-7.86ppm (m, 1H)); E.M.: 482g/mol, m/z = 483 MH<sup>+</sup> y m/z = 500 MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>; Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>Si: C:64.69% H:9.62%, encontrado C:65.04% H:9.64%.

Etil - 7 - 12'α - tertbutil - dimetil - silil - eter, 4'α  
- tetrahidro - piranil - eter, 5'β - etinil - heptadien,  
3,4,5 - oate. (LIX)

Se suspendieron 1.36g de celita seca (a 120°C por 24hrs.) en 21ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se agregaron 838mg (3.18mmol) del complejo trióxido de cromo-dipiridina, la mezcla se enfrió a 0°C y se agregaron 137.6mg (2.85mmol) del compuesto (LVIIIa), disueltos en 4ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Se agitó 20 min. a 0°C (ccf: Hexano:AcOEt, 80:20), al cabo de este tiempo se agregaron 1.68g de NaHSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, se agitó por 10min. más a la misma temperatura, la mezcla se filtró sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, los sólidos se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, el filtrado se mantuvo a 0°C y se concentró a presión reducida, (temp. 0°C), (32, 43). El producto crudo obtenido, se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa de la síntesis.

9 $\alpha$  - tertbutil - dimetil - silil - eter, 11 $\alpha$  - tetrahi-  
dro - piranil - eter, 15 - oxo - prosta, 3,4 - trans - 13  
ácido triénoico - etil - eter. (LX)

Se disolvieron 15mg (0.314mmol) de hidruro de sodio al 50% (lavado tres veces con hexano anhidro) en 3.2ml de 1,2 dimetoxi etano (DME) anhidro, y se le agregaron 89mg (0.345mmol) de dimetil-2-oxo-heptil-fosfonato, disueltos en 1.6ml de DME anhidro, se agitó 1 hr. a temperatura ambiente, bajo atmósfera inerte, luego de este tiempo se agregó el aldehído crudo (LIX) disuelto en 1.6ml de DME anhidro, se continuó la agitación a temperatura ambiente por 1 hr., (cof: Hexano:AcOEt, 80:20), al cabo de este tiempo se neutralizó el exceso de base con 0.5ml de una solución 0.2ml HOAc/10ml de DME (pH = 7), se evaporó el solvente a presión reducida, el residuo se disolvió con 10ml de Acetato de etilo, filtró sobre celita, los sólidos se lavaron con AcOEt, y la solución se concentró a presión reducida, (46). El producto se aisló purificando en cromatoplaacas preparativas de sílice gel, eluyendose en Hexano:AcOEt, 95:5, seis veces. Rendimiento 63% (104.6mg); Aceite: (U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}} = 231 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 14100$ ; I.R.: 3500, 1970, 1740, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ; R.M.N.: 0.06ppm (s, 6H), 0.93ppm (s, 9H), 0.97-1.46ppm (m, 7H), 1.46-2.40ppm (m, 19H), 2.40-2.67ppm (m, 3H), 2.86-3.03ppm (m, 2H), 3.23-4.27ppm (m, 5H), 4.33-4.63ppm (m, 1H), 4.97-5.33ppm (m, 2H), 6.03-6.33ppm (m, 1H), 6.53-6.93ppm (m, 1H)); E.M.: 576g/mol,  $m/z = 577 \text{ MH}^+$  y  $m/z = 594 \text{ MNH}_4^+$  - por I.Q.; Análisis calculado para  $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{Si}$ : C:68.70% H:9.79% - encontrado C:69.04% H:9.68%.

9 $\alpha$  - tertbutil - dimetil - silil - eter, 11 $\alpha$  - tetrahi-  
dro - piranil - eter, 15 $\beta$  - hidroxy - prosta - 3,4 -  
trans, 13 ácido triénoico - etil - eter. (LXIa; LXIb)

Se disolvieron 236mg (0.408mmol) del compuesto puro (LX) en 7.1ml de alcohol metílico anhidro, esta solución se enfrió a 0°C,

y se le agregaron 1.12ml (10% de exceso) de una solución 0.4M de  $\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , y en seguida se agregaron 16.2mg (5% de exceso) de  $\text{NaBH}_4$  se agitó 10min a  $0^\circ\text{C}$  (cof: Hexano:AcOEt, 80:20, dos veces), al cabo de este tiempo la reacción fué completa y tratada con 10ml de agua destilada, se extrajo con AcOEt (3 X 35ml), la fase orgánica se lavo con agua destilada (1 X 10ml) a neutralidad (pH = 7), se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtro y evaporo a sequedad (presión reducida). El producto puro se obtuvo cromatografiando el crudo (212mg) en 9.3g de silica gel para columna "Flash" con aire, eluyéndose con Hexano:AcOEt, 95:5. Fracciones (5ml) puras con el isómero menos polar (-P) 10 a 13; fracciones puras con el isómero más polar (+P) 23 a 40; fracciones impuras, mezcla de isómeros 14 a 22, se purificaron en cromatoplaacas preparativas de silica gel, eluyéndose en Hexano:AcOEt, 80:20, dos veces.

Isomero menos polar (-P, LXIa): Rendimiento 34.5% (81.8mg)

Aceite: (U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}} = 261 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 87100$ ; I.R.: 3500, 1970, 1730, - 1670  $\text{cm}^{-1}$ ; R.M.N.: 0.06ppm (s, 6H), 0.86ppm (s, 9H), 1.00-1.66ppm (m, 9H), 1.66-2.80ppm (m, 19H), 2.80-3.06ppm (m, 2H), 3.16-4.30ppm (m, 6H), 4.45-4.70ppm (m, 1H), 5.00-5.27ppm (m, 2H), 5.36-5.60ppm (m, 2H)); E.M.: 570g/mol,  $m/z = 579 \text{ MH}^+$  por I.Q.

Isomero más polar (+P, LXIb): Rendimiento 37.5% (88.8mg);

Aceite: (U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}} = 263 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 13500$ ; I.R.: 3420, 1970, 1730, - 1660  $\text{cm}^{-1}$ ; R.M.N.: 0.06ppm (s, 6H), 0.86ppm (s, 9H), 1.00-1.66ppm (m, 9H), 1.66-2.80ppm (m, 19H), 2.80-3.06ppm (m, 2H), 3.16-4.30ppm (m, 6H), 4.45-4.70ppm (m, 1H), 5.00-5.27ppm (m, 2H), 5.36-5.60ppm (m, 2H)); E.M.: 570g/mol,  $m/z = 596 \text{ MNH}_4^+$  por I.Q.

9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\beta$ , trihidroxy - prosta - 3,4 - 13 ácido trié  
noico, - etil - ester. (LXIIa)

A 127.5mg (0.22mmol) del alcohol menos polar (LXIIa), se le adicionaron 16ml de una mezcla de HOAc:THF:H<sub>2</sub>O (3:1:1), se agitó 24 hrs. a 40°C, (cof: Hexano:AcOEt, 30:70). Al cabo de este tiempo la reacción fué completa y evaporada a sequedad a presión reducida, se lavó con tolueno anhidro (4 X 25ml), (38). El producto crudo — (99.9mg) se purificó en una cromatoplaça preparativa de sílica gel, eluyéndola en Hexano:AcOEt, 25:75. Rendimiento 52% (43.9mg); Aceite: (U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  = 266 nm,  $\epsilon$  = 69100; I.R.: 3470, 1985, 1730, 1680 cm<sup>-1</sup>; R.M.N.: 0.76-1.80ppm (m, 16H), 1.80-2.80ppm (m, 9H), 2.90-3.13 ppm (m, 2H), 3.76-4.33ppm (m, 5H), 5.00-5.36ppm (m, 2H), 5.43-5.66ppm (m, 2H)); E.M.: 370g/mol, m/z = 398 MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> por I.Q.

9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\beta$ , trihidroxy - prosta - 3,4 - 13 ácido trié  
noico, - etil - ester. (LXIIb)

La hidrólisis del isómero más polar (LXIIb), se hizo de la misma manera que el anterior, con 100.6mg (0.174mmol) del alcohol más polar y 13ml de la mezcla HOAc:THF:H<sub>2</sub>O (3:1:1). El producto crudo (79.4mg) se purificó de igual manera que el isómero menos polar. Rendimiento 53% (35mg); Aceite: (U.V.:  $\lambda_{\text{máx.}}$  = 263 nm,  $\epsilon$  = 66000; I.R.: 3420, 1985, 1730, 1640 cm<sup>-1</sup>; R.M.N.: 0.76-1.80ppm (m, 16H), 1.80-2.80ppm (m, 9H), 2.90-3.13ppm (m, 2H), 3.76-4.33ppm (m, 5H), 5.00-5.36ppm (m, 2H), 5.43-5.66ppm (m, 2H)); E.M.: 370g/mol, m/z = 398 MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> por I.Q.

9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\beta$  - trihidroxy - prosta - 3,4 - 13 ácido trié  
noico. (LXIIIa)

A 36mg (0.0946mmol) del ester menos polar (LXIIa) se le -

adicionarón 3.86ml de una solución buffer de fosfatos pH 6.8 ( —  $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) y 367mg de lipasa. Esta suspensión se sometió a ultrasonido, durante 10 min., y se dejó agitando a 36°C durante 3hrs., (ccf: Hexano:AcOEt:HOAc, 60:40:0.7). Al cabó de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y acidulo con 47.3mg de oxálico disuelto en agua, se extrajo con AcOEt (6 X 15ml), la fase orgánica se lavo con una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (1 X 3ml), se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, filtro y concentro a presión reducida. El producto crudo (35.5mg) se purifico en cromatoplaca preparativa, eluyéndola en Hexano:AcOEt:HOAc (60:40:0.7). Rendimiento 72% (24mg); Aceite: (I.R. (película): 3390, 1985, 1720  $\text{cm}^{-1}$ ; — R.M.N.: 0.84-0.94ppm (m, 2H), 1.23-1.40ppm (m, 6H), 1.51-1.66ppm (m, 9H), 1.74-2.41ppm (m, 11H), 2.90-3.00ppm (m, 2H), 3.93-4.00ppm (m, 3H), 5.20-5.38ppm (m, 2H), 5.40-5.62ppm (m, 2H)); E.M.: 352 g/mol,  $m/z = 352 \text{ MNH}_4^+ - \text{H}_2\text{O}$  y  $m/z = 335 \text{ MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$ .

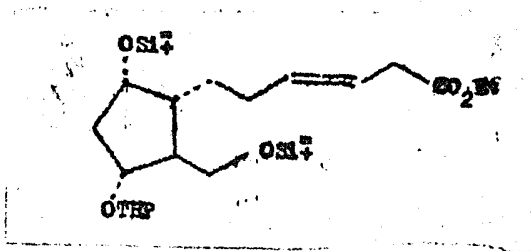
9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\beta$  - trihidroxy - prosta - 3,4 - 13 ácido triénoico. (LXIIb)

La hidrolisis del ester más polar (LXIIb) se hizo de igual manera que el anterior, utilizando 34mg (0.0894mmol) del ester más polar, con 3.65ml de buffer de fosfatos pH 6.8 y 347mg de lipasa. El producto puro se obtuvo cromatografiando el crudo en una columna de sílice de 1.5g, eluyéndose con Hexano:AcOEt, 25:75. Fracciones puras 23 a 60. Rendimiento 41% (13mg); Aceite: (I.R. (película): — 3370, 1985, 1720  $\text{cm}^{-1}$ ; R.M.N.: 0.84-0.94ppm (m, 2H), 1.23-1.40ppm (m, 6H), 1.51-1.66ppm (m, 9H), 1.74-2.41ppm (m, 11H), 2.90-3.00ppm (m, 2H), 3.93-4.00 (m, 3H), 5.20-5.38 (m, 2H), 5.40-5.62ppm (m, 2H)); E.M.: 352g/mol,  $m/z = 370 \text{ MNH}_4^+$  por I.Q.



## **CONCLUSIONS**

Se obtuvo el intermediario clave para la síntesis de prosta-  
glandinas alénicas, el cual presenta la siguiente estructura:



con las características importantes siguientes:

- 1) Aleno en posición C-4, C-5, el cual resiste las condi  
ciones para la introducción de la cadena en C-13.
- 2) Protección de alcoholes en C-9, C-11 y C-13, las cua-  
les se pueden retirar selectivamente.
- 3) Funcionalización conveniente en C-13 para introducir  
la cadena en esa posición.
- 4) Primeramente se introduce la cadena superior en C-8,  
antes que la inferior en C-13, lo cual no es el procedimiento segui  
do generalmente para la síntesis de este tipo de compuestos, (prosta-  
taglandinas).

**APENDICE**

AcOEt	————	Acetato de Etilo
HOAc	————	Acido Acético
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	————	Cloruro de Metileno (destilado sobre P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )
DIDAL	————	Diisobutil - aluminio
DMF	————	Dimetil formamida
DMSO	————	Dimetil sulfóxido (destilado sobre CaH <sub>2</sub> )
(+) Efedrina	————	1 - efedrina, base fuerte. $\begin{array}{c} \text{HO} - \text{CH} - \text{CH} - \text{NHCH}_3 \\   \quad   \\ \phi \quad \text{CH}_3 \end{array}$
Et <sub>3</sub> N	————	Trietil - amina
Si <sup>4</sup>	————	Dimetil - tertbutil - silano
THF	————	Tetrahidrofurano (destilado sobre H <sub>4</sub> LiAl)
Xileno	————	Xileno (destilado sobre Na)

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- R. Kurzerk y C. C. Lieb., Proc. Soc. exp. Biol. Med., 26, 268 (1930)
- 2.- M. W. Goldblatt, J. Soc. Chem. Ind. Lond., 5, 1056 (1933).
- 3.- U. S. von Euler, Arch. exp. Path. Pharmacol., 78, 1975 (1934);  
J. Physiol. Lond., 88, 213 (1936).
- 4.- S. Bergström y J. Sjövall, Acta Chem. Scand. II, 1086 (1957);  
14, 1963 (1960).
- 5.- B. Samuelsson, S. Abrahamsson y S. Bergström, Proc. Chem. Soc.  
332 (1962);  
B. Samuelsson, J. Am. Chem. Soc., 85, 1978 (1963).
- 6.- D. H. Nugtern, R. K. Beerthuis y van Drop., Rec. Trav. Chim.  
Pays. Bas., 85, 405 (1966).
- 7.- Sih, C. J., C. Takeguchi y P. Foss, J. Am. Chem. Soc., 92, —  
6670 (1970).
- 8.- B. Samuelsson, J. Am. Chem. Soc., 87, 3011 (1965);  
M. Hamberg y B. Samuelsson, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 70,  
899 (1973);  
P. Wlodwer y B. Samuelsson, J. Biol. Chem., 248, 5673 (1973);  
M. Hamberg, J. Suensson, T. Wakabayashi y B. Samuelsson, Proc.  
Natl. Acad. Sci. U.S.A., 71, 345 (1974).
- 9.- Crabbé, Organic Chemistry, a serie of monographs - Vol. 36 —  
Ed. Academic Press.
- 10.- M. Hamberg y B. Samuelsson, Biochim. Biophys. Acta, 106, 215  
(1966); J. Biol. Chem., 241, 257 (1966).  
P. L. Taylor y R. W. Kelly, Nature (London), 250, 665 (1974);  
H. T. Jonsson, B. S. Middleton y D. M. Desiderio, Science, —  
187, 1093 (1975);  
R. W. Kelly, P. L. Taylor; J. P. Hearn, R. V. Short; D. E. —  
Martin, y J. H. Marston, J. H., Nature (London), —  
260, 544 y ref. (1976).

- 11.- S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, y J. R. Van, Nature, 263, 663 (1976);  
S. Bunting, R. Gryglewski, S. Moncada y J. R. Van, Nature, 12, 897 (1975).
- 12.- B. Samuelsson, Annals. of N.Y. Acad. of Sci., 180, 138 (1971).
- 13.- S. Bergström, H. Danielsson y B. Samuelsson, Biochim Biophys Acta, 90, 207 (1964);  
S. Bergström, H. Danielsson, D. Klenberg y B. Samuelsson, J.- Biol. Chem., 239, 4006 (1963).
- 14.- R. Ryhage y B. Samuelsson, Biochem. Biophys. Res. Commun., 19, 279 (1965).
- 15.- D.H. Nugteren y D. A. van Dorp, Biochim. Biophys. Acta, 98, - 654 (1965).
- 16.- E. Anggard y B. Samuelsson, J. Biol. Chem., 240, 3518 (1965).
- 17.- S. Samuelsson, E. Granstrom, K. Grøen y M. Hamber, Ref. 7 p 138  
E. J. Corey, G. W. Fleet y M. Kato, Tetrahedron Lett., 33, 63 (1973).
- 18.- J. R. Vane, Advances in the Biosciences 9, International Conference on Prostaglandins, Vienna, September 1972 - Pergamon, Oxford y Vieweg, Braunschweig 1973, p.395.
- 19.- A. J. Winheimer y R. L. Spraggins, Tetrahedron Lett., 59, 5185 (1969).
- 20.- W. P. Schneider, R. D. Hamilton, L. E. Rhuland, J. Am. Chem. Soc., 94, 2122 (1972).
- 21.- G. L. Bundy, W. P. Schneider, F. H. Lincoln, J. E. Pike, J. - Am. Chem. Soc., 94, 2123 (1972)
- 22.- G. L. Bundy, E. G. Daniels, F. H. Lincoln, J. E. Pike, J. Am. Chem. Soc., 94, 2124 (1972).
- 23.- E. J. Corey, H. M. Weinshenker, T. K. Schaaf y W. Huber, J.- Am. Chem. Soc., 91, 5675 (1969);  
E. J. Corey, I. Vlatys y K. H. Arding, J. Am. Che. Soc., 91, 535 (1969);

- 23.- E. J. Corey, T. K. Schaff, W. Huber, U. Koelliker y H. M. —  
Weinshenker, J. Am. Chem. Soc., 92, 397 (1970);
- E. J. Corey, R. Hoyeroki, T. K. Schaaf, J. Am. Chem. Soc., 92,  
2586 (1970);
- E. J. Corey, U. Koelleiker y J. Neuffer, J. Am. Chem. Soc., —  
93, 1489 (1971);
- E. J. Corey, H. Shirahama, H. Yamamoto, S. Terachima, A. Ven-  
kateswarlu y T. K. Schaaf, J. Am. Chem. Soc., 93, —  
1490 (1971), y referencias ahí citadas.
- 24.- J. Fried, C. H. Lin, J. C. Sih, P. Dawen y G. F. Cooper, J. —  
Am. Chem. Soc., 94, 4342 (1972) y ref. ahí citadas.
- 25.- P. W. Ramwell y J. E. Shaw (Brit), Prostaglandins, Ann, New —  
York Acad. Sci., vol. 180, Abril 1971.
- 26.- J. W. Hinman, Postgrad. Medical J., 46, 2269 (1970).  
G. L. Bundi, en Ann. Rep. Med. Chem., Academic Press, New —  
York, p 137 (1970).
- 27.- Modificado de Andersen, N. H. and Ramwell, P. W.: Arch. Intern.  
Med., 133, 30 (1974).
- 28.- E. Samuelsson and G. Stallberg, Acta Chem. Scand., 17, 810 (1963)
- 29.- V. Anex, F. H. Lincoln and J. L. Thompson, Chem. Comm., 303 —  
(1969);
- W. P. Schneider, Chem. Comm., 304 (1969);
- G. Just, C. Simonovich, F. H. Lincoln, W. P. Schneider, V. —  
Axen, G. B. Spero and J. E. Pike, J. Am. Chem. Soc.  
91, 5364 (1969);
- U. Axen, J. L. Thompson, J. E. Pike, Chem. Comm. 602 (1970) y  
ref. ahí citadas.
- 30.- W. P. Sheider, U. Anex, F. H. Lincoln, J. E. Pike, and J. L.  
Thompson, J. Am. Chem. Soc., 91, 5372 (1969).
- 31.- E. J. Cores, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf y R. K.  
Varma, J. Am. Chem. Soc., 93, 1491 (1971) y litera-  
tura ahí citada.



- 32.-- J. C. Collins, W. W. Hess y F. J. Frank, Tetrahedron Lett, --  
3363 (1968)
- 33.-- B. Samuelsson, J. Biol. Chem., 239, 4091 (1964);  
E. Anggård and B. Samuelsson, Biochemistry, 4, 1864 (1965).
- 34.-- D. Steinberg, M. Vanghan, P. J. Nester, O. Strand y S. Bergström, J. Clin. Invest., 43, 1533 (1964).
- 35.-- R. H. Kahan y W. E. M. Lands: Prostaglandins and Cyclic AMP,  
Academic Press, New York, 1973.
- 36.-- P. Crabbé and H. Carpio, Chem. Comm., 904 (1972)
- 37.-- Bontagy and Thomas, Chem. Rev., 74, 87-99 (1974);  
M. J. Gallagher e I. D. Jenkins, Topics in Stereochemistry, -  
Vol. 3 p 40, Interscience Publishers.
- 38.-- E. J. Corey, A. Venkateswarlu, J. Am. Chem. Soc., 94, 6190 (1972)
- 39.-- P. Crabbé y A. Guzman, Tetrahedron Letters, 115 (1972);  
P. Crabbé, A. Cervantes y A. Guzman, Tetrahedron Letter, 1123 -  
(1972).
- 40.-- J. Schmidlin and A. Wettstein, Helv. Chim. Acta, 46, 2799 (1963)  
K. E. Wilson, R. F. Jeidner, and S. Masamune, Chem. Comm., 213  
(1970);  
Hasashi Yamamoto, J. Org. Chem., Vol. 44, No. 8 1363 (1979).
- 41.-- G. Wittig and V. Schoellkopf, Organic Synthesis, Vol. 4, 751 -  
R. Greenwald, M. Cahykovsky, and E. J. Corey, J. Org. Chem., -  
28, 1128 (1963)  
E. J. Corey and M. Chaykowsky, J. Am. Chem. Soc., 87, 1345 (1965)  
Brown Robert, Organic Chemistry (1975), p. 497
- 42.-- Brown and Sibba Rao, J. Am. Chem. Soc., 78, 5694 (1956); 81,  
6423, 6428 (1959); J. Org. Chem., 22, 1136 (1957);  
Brown and Zweifel, J. Am. Chem. Soc., 81, 1512 (1959); 83, (1961)  
A. G. Davies and B. P. Roberts, J. Chem. Soc., B, 311 (1969)  
P. J. Krusic and J. K. Kochi, J. Am. Chem. Soc., 91, 3942 (1972)  
H. C. Brown, "Organic Synthesis via Boranes", Wiley Intersciences,  
New York, 1975.

- 43.- E. J. Corey and G. T. Kwiatkowski, J. Am. Chem. Soc., 88, —  
5654 (1966).
- 44.- E. R., H. Jones and M. G. Whitting, Organic Synthesis, Vol. IV,  
p. 792  
D. A. Johnston, Syntex Cuernavaca, IPG-39-125-84043 (1982);  
D. A. Johnston, Syntex Cuernavaca, Fen-18-RS-84043 (1981).
- 45.- J. Tauboi, T. Masuda, and A. Takeda, J. Org. Chem., 47, 23 -  
1478 (1982).
- 46.- M. J. Gallagher e I. D. Jenkins, Topics in Stereochemistry, -  
Vol. 3, p. 40, Interscience Publishers.