

# SINTESIS DE ANALOGOS DE PROSTAGLANDINAS



DEPTO. DE PASANTES Y  
EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

T E S I S  
que para obtener el Título de:  
Q U I M I C O  
p r e s e n t a :  
ANA PRISCILA DE LA TORRE CEDILLO

México, D. F.

Octubre 1980



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.

Jurado asignado originalmente  
según el tema:


Presidente:	Elvira Santos de Flores
Vocal:	Gloria Pérez de Guzmán
Secretario:	Gustavo García de la Mora
1er. Suplente:	Jorge A. Haro C.
2o. Suplente:	Héctor M. Luna C.

Sitio donde se desarrolló  
el tema:

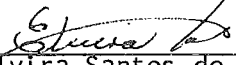
Dirección de Estudios de  
Postgrado

Ciudad Universitaria

Nombre completo y firma  
del sustentante:

  
Ana Priscilla De la Torre Cedillo

Nombre completo y firma  
del asesor del tema:

  
Elvira Santos de Flores

Agradezco la colaboración para el término de éste trabajo a la Dra. Elvira Santos de Flores.

A los Profesores Miembros del Jurado:

Elvira Santos de Flores  
Gloria Pérez de Guzmán  
Gustavo García de la Mora  
Jorge A. Haro Castellanos  
Héctor M. Luna Contla.

por su colaboración.

Con agradecimiento permanente por su ayuda, colaboración y asesoría al M. en C. Héctor Manuel Luna Contla.

CON CARIÑO A MIS PADRES

Y HERMANOS

FERNANDO

GERARDO

GERMAN

OMAR

## C O N T E N I D O

- I.- INTRODUCCION
- II.- GENERALIDADES
- III y IV.- DISCUSION Y RESULTADOS
- V.- PARTE EXPERIMENTAL
- VI.- CONCLUSIONES
- VII.- BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCION

El estudio inicial de las prostaglandinas se debió a Battiz y Boulet hacia el año de 1913. Estos autores encontraron que los extractos de próstata humana tienen un efecto depresor en la presión sanguínea (1). En 1930 Kurzrok y Lieb encontraron que en el semen humano existía por lo menos alguna sustancia activa biológicamente.

Poco después entre los años 1933-1935 en Inglaterra W. Goldbatt (2) y Von Euler(3) en Suiza, observaron que en el plasma humano se encontraba una sustancia con efectos sobre el músculo liso.

También se detectaron estos efectos con extractos de las glándulas vesiculares, fundamentalmente de ganado bovino. Fue hasta el año de 1957 cuando Bergström y Sjövall(4) aislaron dos prostaglandinas en forma cristalina de los extractos de las glándulas vesiculares.

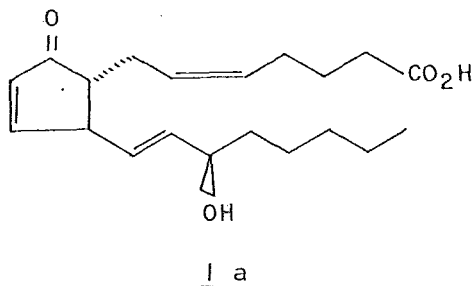
Bergström y Dressler en el año de 1962 (4a) establecieron su estructura y también probaron su actividad biológica.

Recientemente Spraggins y Weinheimer (4b), encontraron prostaglandinas en animales inferiores como el coral blando,

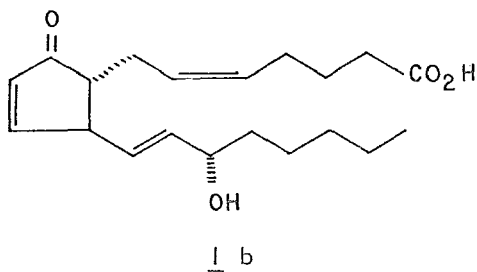
Plexaura homomalla que crece en el mar caribe. (6)

En México se han hecho estudios sobre dicho coral analizando la magnitud del recurso, hasta la fecha, en 120 km de la Costa Mexicana del Caribe. (7)

Esta especie de coral tiene dos variedades, una de ellas produce la (16 R) -  $PGA_2$ :



y la otra (15 S) -  $PGA_2$ :

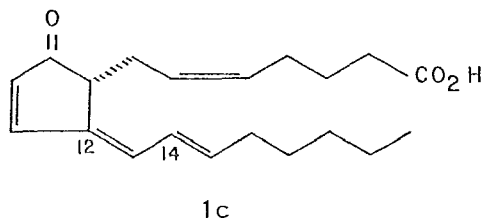




1a y 1b presentan actividad biológica muy baja, pero tanto una como otra se pueden transformar a la  $\text{PGE}_2$  y  $\text{PGF}_2$ , de interesantes actividades farmacológicas. (8)

En particular la  $\text{PGF}_2$  se vende en forma comercial para uso veterinario en varios países, incluyendo a México.

En la reacción de esterificación de la  $\text{PGA}_2$  con metanol y ca tálisis ácida, se encontró como subproducto el siguiente com puesto 1c.



Dado que 1c tiene un grupo dieno en  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{14}$  se pensó sería interesante efectuar reacciones de ciclo adición sobre éste compuesto para la obtención de prostaglandinas modificadas, que posiblemente pudieran tener alguna actividad biológica interesante.

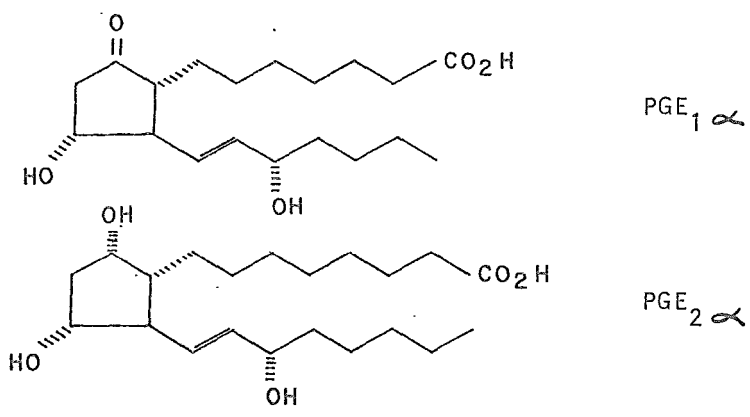
El propósito de ésta tesis es la obtención preparativa del tetraeno 1c y la preparación de varios aductos.

### GENERALIDADES

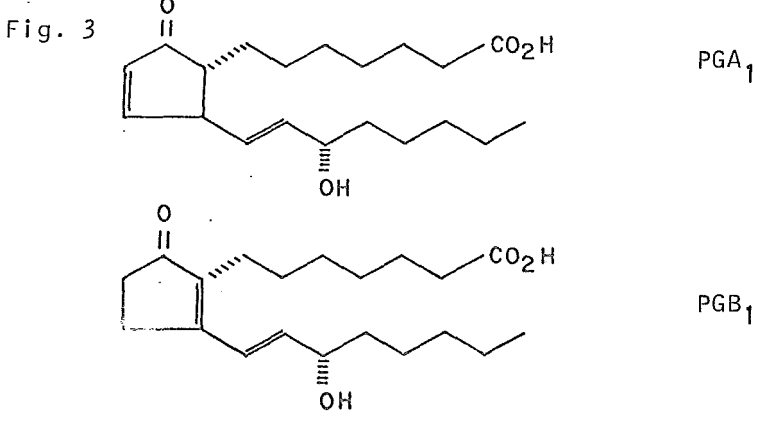
#### 1. Clasificación:

Las prostaglandinas se clasifican en primarias y secundarias. Las primarias son biosintetizadas por los mamíferos como la  $PGE_{1\alpha}$  y  $PGE_{2\alpha}$  mostradas en la Fig. 2

Fig. 2.



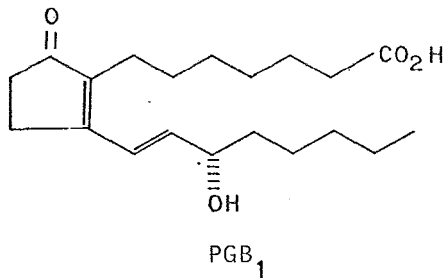
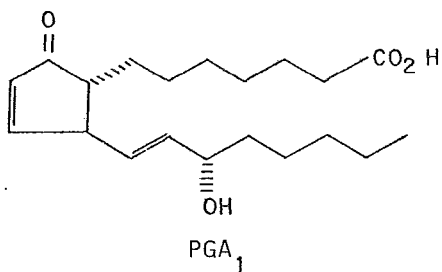
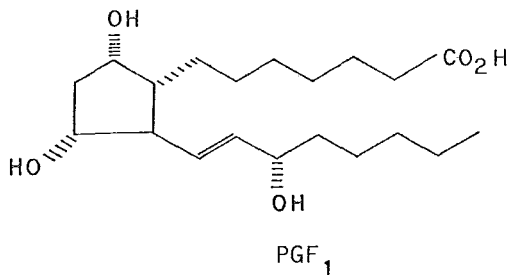
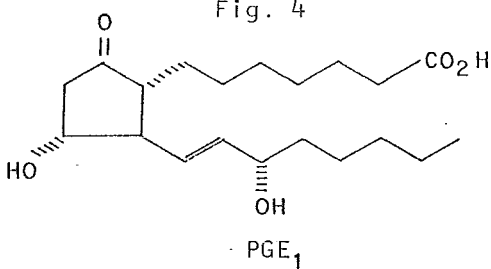
Las secundarias son aquellas que pueden obtenerse por medio de alguna transformación química, a partir de las prostaglandinas primarias, como las que se muestran en la Fig. 3



Las prostaglandinas se dividen a su vez en familias, que se diferencian por los sustituyentes presentes en el anillo del ciclopentano y se les designa por las letras mayúsculas.

(A, B, C, D, E, F, G, H)

Fig. 4



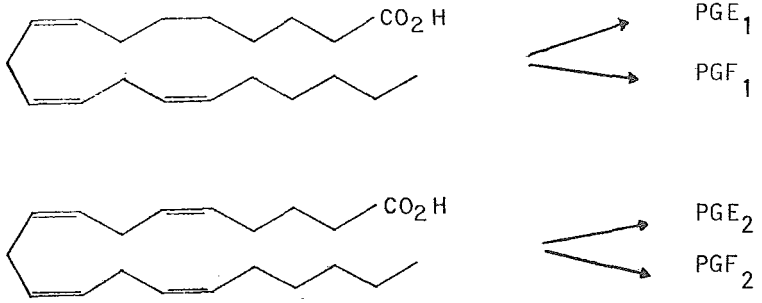
Las familias se dividen en tres series. En la primera serie las prostaglandinas tienen un doble enlace entre los carbonos 13 y 14; en la segunda tienen un doble enlace adicional en las posiciones 5-6. En la tercera serie, aparte de los dobles enlaces en 5-6, 13-14, existe otro doble enlace en la posición 17-18.

## 2.- BIOSINTESIS

Se ha comprobado que el origen biosintético son ácidos polinsaturados como:

- a) Acido 5,8,11,14 tetraenaraquidónico, que origina las prostaglandinas PGE<sub>2</sub> PGF<sub>2</sub> (Fig. 5)
- b) Acido 8,11,14 trienaraquidónico precursor de las prostaglandinas PGE<sub>1</sub> y PGF<sub>1</sub>. (Fig. 5)

Fig. 5



Durante estudios subsecuentes sobre el mecanismo de formación de prostaglandinas, se descubrió que los átomos de oxígeno en C-9 y C-11, provienen por la misma molécula de oxígeno.

Sobre las bases de éste descubrimiento se propuso la estructura de un endoperóxido que se forma como un intermediario en la biosíntesis de prostaglandinas. (10)

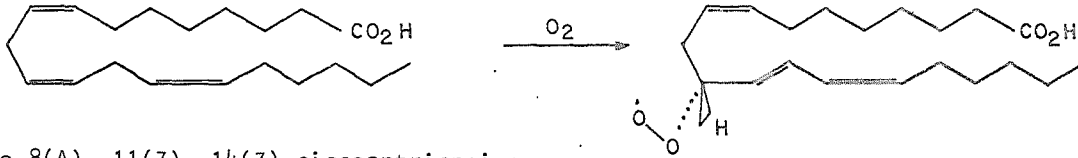
En la siguiente (figura 6) se muestra la formación de algunas prostaglandinas a partir del endoperóxido I de la (Fig. 8)

### 3. NOMENCLATURA

La nomenclatura de las prostaglandinas toma como estructura base el ácido prostanico. (Fig. 7)

GENERALIDADES

Fig. 6



ácido 8(A), 11(Z), 14(Z) eicosatrienoico

$O_2$

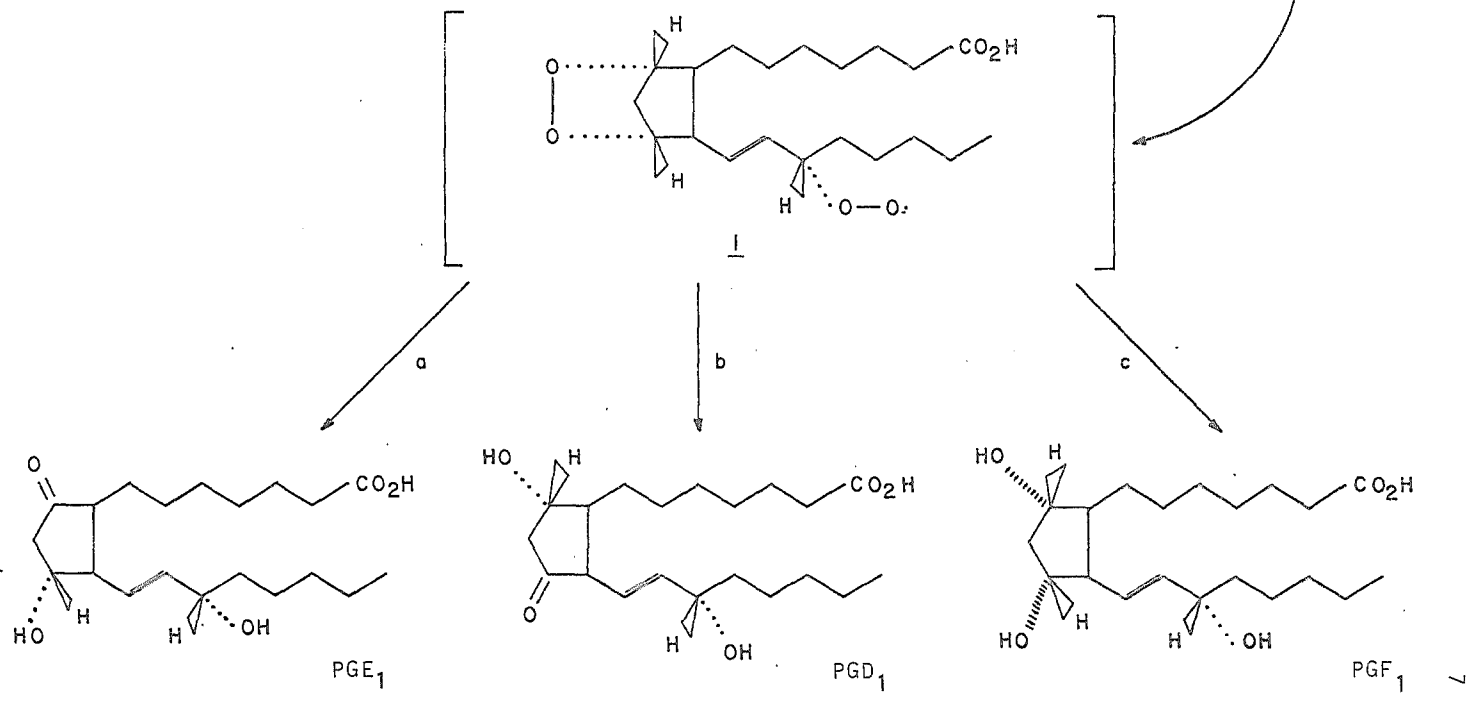
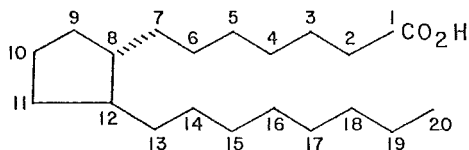


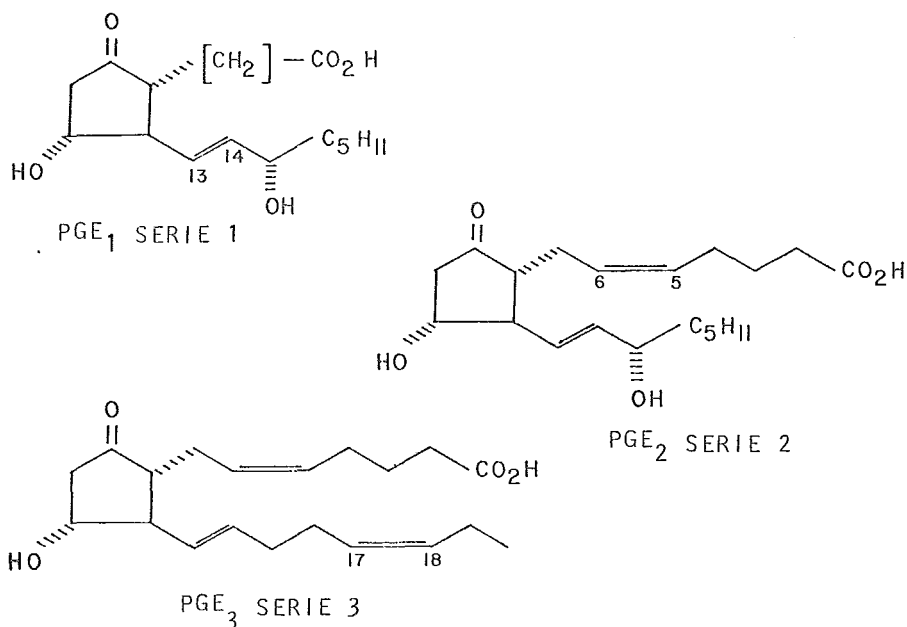
Fig. 7



La nomenclatura se diseñó utilizando abreviaturas para hacer la más sencilla y que permita una fácil identificación de los productos. Las reglas para ésta nomenclatura se describen a continuación:

- a) Primeramente se asignaron las siglas (PG) para la palabra portaglandina.
- b) Posteriormente las letras (A,B,C,D,E,F,G,H) para indicar el tipo de familia a la cual pertenece. Cada familia se diferencia por el tipo de grupos oxigenados en el anillo ciclopentánico.
- c) El tipo de serie se indica con los subíndices (1,2,3). (PGE<sub>1</sub>) que se caracteriza por tener en C<sub>9</sub> la función ce tona y tanto en C<sub>11</sub> y C<sub>15</sub> un grupo oxidrilo y en C<sub>13-14</sub> un doble enlace trans que es la característica primordial de las prostaglandinas naturales de la serie 1.
- d) También se colocan las letras griegas  $\alpha$  ó  $\beta$  como subíndice para designar la configuración relativa del grupo oxidrilo en la posición correspondiente.

Fig. 8



#### 4. Configuración Absoluta

Por correlación química se pudo demostrar la configuración absoluta de las prostaglandinas naturales. (9)

Se determinó la rotación específica negativa del ácido 2-hidroxiheptanóico que se obtiene de la ozonólisis de la PGE<sub>1</sub>.

De ésto se concluyó que en C<sub>15</sub> existe configuración (S).

En los otros centros asimétricos también se determinó la configuración por el mismo método.

## 5. Actividad Farmacológica

Las prostaglandinas son de gran interés por sus diferentes actividades dentro del organismo. Algunos sitios donde actúan dichas sustancias son el músculo liso, aparato reproductor, sistema cardiovascular, aparato gastrointestinal, en el metabolismo de los lípidos, en los ojos, en la formación de plaquetas, en el aparato respiratorio, sistema nervioso, etc.

En el músculo liso la prostaglandina  $PGE_1$  actúa como relajante y la prostaglandina  $PGE_2$  como constrictor, éstas pruebas se realizan en vasos sanguíneos umbilicales autónomos. (11)

En el aparato reproductor la mayor actividad la presentan las prostaglandinas  $PGE_2$  y  $PGF_2\alpha$ . Actúan contrayendo el útero y expulsando el huevo fecundado. También tienen utilidad en el control del ciclo estral, en algunos mamíferos.

Todas éstas pruebas han sido efectuadas tanto en humanos como en animales. (12)

En el aparato cardiovascular, las prostaglandinas  $PGA_2$ ,  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ , tienen la capacidad de disolver coágulos. Esta propiedad aunada a su capacidad vasodilatadora les permiten ser utilizadas en el tratamiento de trombosis, (13) en arteroesclerosis, en hipertensión arterial, (14) etc. De la  $PGF_2\alpha$  se dice que ayuda a la dilatación de las arterias en algunos sistemas en ciertas especies y también produce elevación de



presión en circulación venosa en ratas y perros. (15)

En el aparato respiratorio, una de las más importantes es la  $PGE_2$  que actúa como descongestionante y se usa en vías respiratorias y en el tratamiento terapéutico del asma bronquial. (16)

Se ha demostrado experimentalmente por estudios más profundos que tanto en humanos como en algunos animales, los pulmones contienen pequeñas cantidades de  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGF_2$  (17)

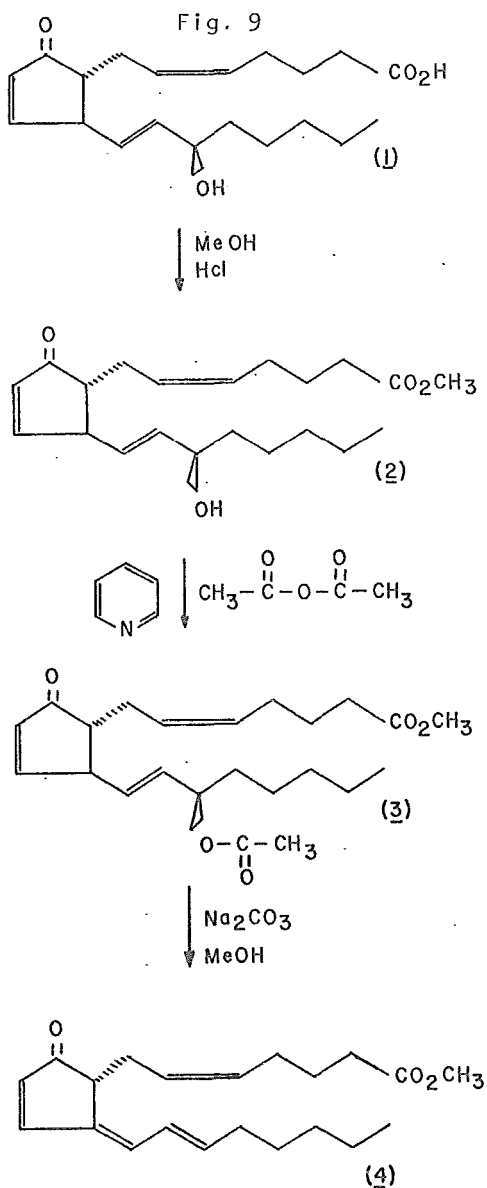
En el sistema hematológico, inhiben la producción de plaquetas y previenen las trombosis, donde se piensa puedan tener su principal uso. (18)

En el aparato gastrointestinal las prostaglandinas  $PGE$  ( $E_1$  y  $E_2$ ) contraen únicamente el músculo intestinal longitudinal, mientras que las prostaglandinas secundarias en general se encuentran en la pared del intestino en algunas especies animales, incluyendo al hombre. (19)

Las prostaglandinas  $PGA_2$  y  $PGE_2$  se utilizan para disminuir la secreción de ácido clorhídrico en el estómago, con el fin de prevenir la formación de úlcera gástrica. (20)

## DISCUSION Y RESULTADOS

Para la preparación de las prostaglandinas deseadas 6, 7 y 8 (Fig. 10), se partió del ácido (15-R)-hidroxi-9-oxo-5(Z),10,13,(E) prostatrienoico. (1) La secuencia de reacciones para la obtención del tetraeno 4 (Fig. 9), fué la siguiente.



La primera reacción es una esterificación, y el método más recomendable es el que utiliza la reacción con diazometano, ya que en estas condiciones se obtiene el mínimo de reacciones laterales ineseables, obreniendose sin problema el comp. (2).

Al realizar una esterificación por el método tradicional de la reacción de Fisher, (20) se obtuvo el ester deseado (2) (Fig. 9) en rendimiento relativamente bueno, además de un producto adicional en rendimiento menor del 10%.

La espectroscopía del compuesto (2) fué la siguiente:

I.R. (pel.)

2910 y 2850 (f, C-C-H); 1750(f, c-O ester); 1700(f, C=O insat.); 1650 (m, -CH=CH); 1360  $\text{cm}^{-1}$  (d, - CH=CH<sub>2</sub>).

R.M.N. ( $\delta$ )

7.41, dd, H<sub>11</sub> (J=6Hz y 3Hz); 6.1, dd, H<sub>10</sub> (J=2Hz y 6Hz); 5.58, m, H<sub>13, 14</sub>; 5.38, m, H<sub>5, 6</sub>; 3.69, s, (CO<sub>2</sub>Me); 3.2, m, H<sub>8, 15</sub>; 2.8.-1.1, m, 16H; 0.9, t, C<sub>20</sub>.

Por lo tanto, el producto adicional debido a sus datos espectroscópicos, resultó ser el tetraeno (4) (Fig. 9), que es la materia prima requerida.

La espectroscopía del compuesto (4) fué la siguiente:

I.R.

2400(f, CH<sub>3</sub>-); 2855(m, -CH<sub>2</sub>-); 1755(f, C=O); 1730(m, C=O); 1460

(m, -) = (f<sub>2</sub>)

U.V.

$\lambda_{\text{max.}}$  330 nm.

R.M.N.

7.8, d, ( $J_{11-10}=4.5\text{Hz}$ ); 6.12, d, ( $J_{10-11}=4.5\text{Hz}$ ); 5.12, mH<sub>5,6</sub>; 5.7-6.1, m, H<sub>13,14,15</sub>; 3.65, s, (CO<sub>2</sub>-Me); 3.0, dd, H<sub>8</sub>; 2.90-1.13, m16H; 0.9, t, C<sub>20</sub>.

Además de estas señales se observan las de otro isómero en menor proporción, la más visible es la que se encontró a 8.12 ppm como un doblete de  $J=5\text{Hz}$ .

Cuando se hizo la esterificación utilizando un ácido más débil como el trifluoruro de boro (22), en solución metanólica a temperatura ambiente, se observó una disminución notable de la proporción del tetraeno (4) (Fig. 9) mencionado, formándose así exclusivamente el ester (2) (Fig. 9).

Buscando las condiciones para optimizar el rendimiento del compuesto (4) (Fig. 9), se observó que bajo las condiciones del método de Fisher, la temperatura es un factor determinante, ya que un aumento de ésta, aumenta el rendimiento del compuesto deseado, 4 y por otro lado una disminución de la temperatura proporciona casi exclusivamente el ester (2) (Fig. 9).

Al realizarse el análisis por cromatografía de gases de este producto (4) se vió que era una mezcla de 4 isómeros ( $\text{Tr}_1=.1633$ ,  $\text{Tr}_2=.433$ ,  $\text{Tr}_3=.5266$ ,  $\text{Tr}_4=.4833$ ); uno de ellos en

mucho mayor proporción.

Debido a la labilidad de las prostaglandinas éstas condiciones de análisis por cromatografía de gases ocasionan la descomposición de las mismas, por lo que se decidió buscar otro método para obtener el compuesto (4) (Fig. 9). En la literatura se encontró reportado que al tratar de hidrolizar en medio alcalino (23) el grupo acetato del ester metílico del producto (3) (Fig. 9), se obtenía este mismo compuesto, (4) (Fig. 9).

Como resultado de ésta modificación a la ruta sintética planeada, surgió la necesidad de preparar el ester metílico del ácido (15R) - acetyl-9-oxo-5(Z),10,13(E) prostatrienólico. (20) (3)

La preparación del ester metílico (2) se realizó por el método ya mencionado, (Fisher) La acetilación se efectuó sin problemas (24) haciendo reaccionar el ester metílico de la  $PGA_2$ , (2) con anhídrido acético en presencia de piridina, obteniéndose en 70% de rendimiento el producto (3) (Fig. 9); su estructura se comprobó por sus datos espectroscópicos, por ejemplo en R.M.N. el pico del acetato apareció claramente en 2.12 ppm y ya no mostró la banda debida al OH en el I.R.

Una vez obtenido este derivado (3) se sometió a la hidrólisis alcalina (con carbonato de sodio en metanol), obteniéndose sin dificultad el compuesto (4) (Fig. 9) en un rendimiento de 90%.

Se decidió utilizar la mezcla de tetraenos obtenida en medio alcalino, por no poderlos separar por cromatografía en capa delgada, y el purificarlos por cromatografía de gases no era práctico por las cantidades que se obtenían

Tomando en cuenta sólo las combinaciones posibles por la estereoquímica que en los dobles enlaces en  $C_{12}$  y  $C_{14}$ , pueden adoptar, se llega a la conclusión que deben existir los isómeros cuyas estructuras se muestran en la Fig. 11.

Es posible por lo tanto, que en la reacción, se obtuvieran varios de los isómeros mencionados.

Una vez obtenido el tetraeno (4) (Fig. 9), sólo faltaba someterlo a una reacción de Diels-Alder para obtener los aductos correspondientes, y de esta manera llegar a las prostaglandinas modificadas que tuvieran una estructura spiro en  $C_{12}$ .

Al observar la estructura del tetraeno (4) (Fig. 9), se puede notar la carencia de grupos funcionales que faciliten la reacción de Diels Alder, por lo que se pensó que los dienófilos con los cuales se podrían hacer las reacciones de cicloadición, debían presentar una reactividad alta en éste tipo de reacción.

Por lo tanto se escogieron acroleína, tetracianoetileno y azadicarboxilato de etilo, ya que están descritos (25), (26) como dienófilos activados, y además tienen la ventaja de

tener grupos funcionales susceptibles de transformaciones posteriores.

Para cumplir con éste plan de trabajo se sometió el tetraeno (4) (Fig. 9), a la reacción de Diels-Alder con acroleína (25) a temperatura ambiente por 15 horas, sin embargo al finalizar la reacción, se recuperó materia prima y el resto fué una mezcla, de la cual no se logró aislar ningún producto.

Como se trataba del dienófilo más débil de los tres seleccionados, se procedió a efectuar la reacción con el tetraciano etileno (26) en éter anhídrido, con agitación magnética a temperatura ambiente por 6 horas, terminado este tiempo, se recuperó materia prima y el resto fué una mezcla polimerizada de color violeta de la cual no se logró aislar ningún producto puro.

Después se intentó hacer la reacción con el azadicarboxilato de etilo (27) en tetrahidrofurano, con agitación magnética a temperatura ambiente por tres días, terminada la reacción no se logró aislar ningún producto identificable y se recuperó también materia prima.

Los intentos anteriores (fig. 10) confirmaron la baja reactividad del tetraeno (4) (Fig. 9), así como su alta labilidad por lo que, pensando que el grupo carbonilo en C<sub>9</sub> fuera en parte responsable de esta baja reactividad, se procedió a





Fig. 11

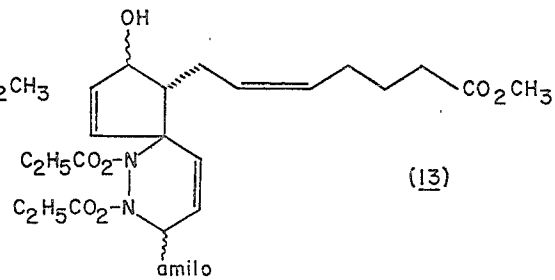
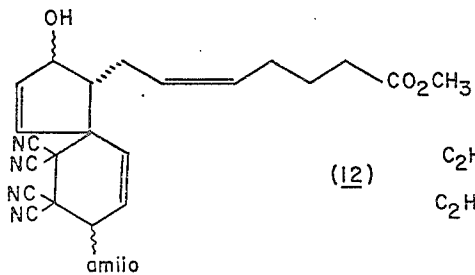
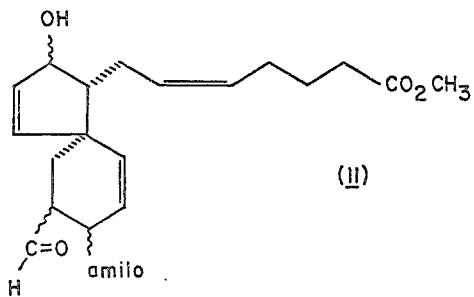
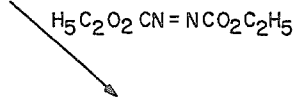
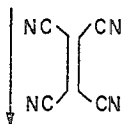
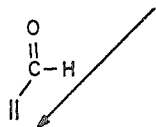
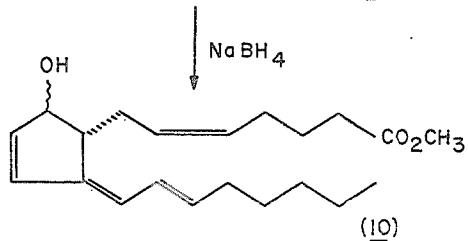
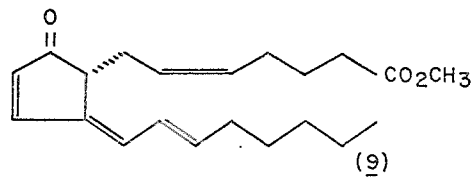
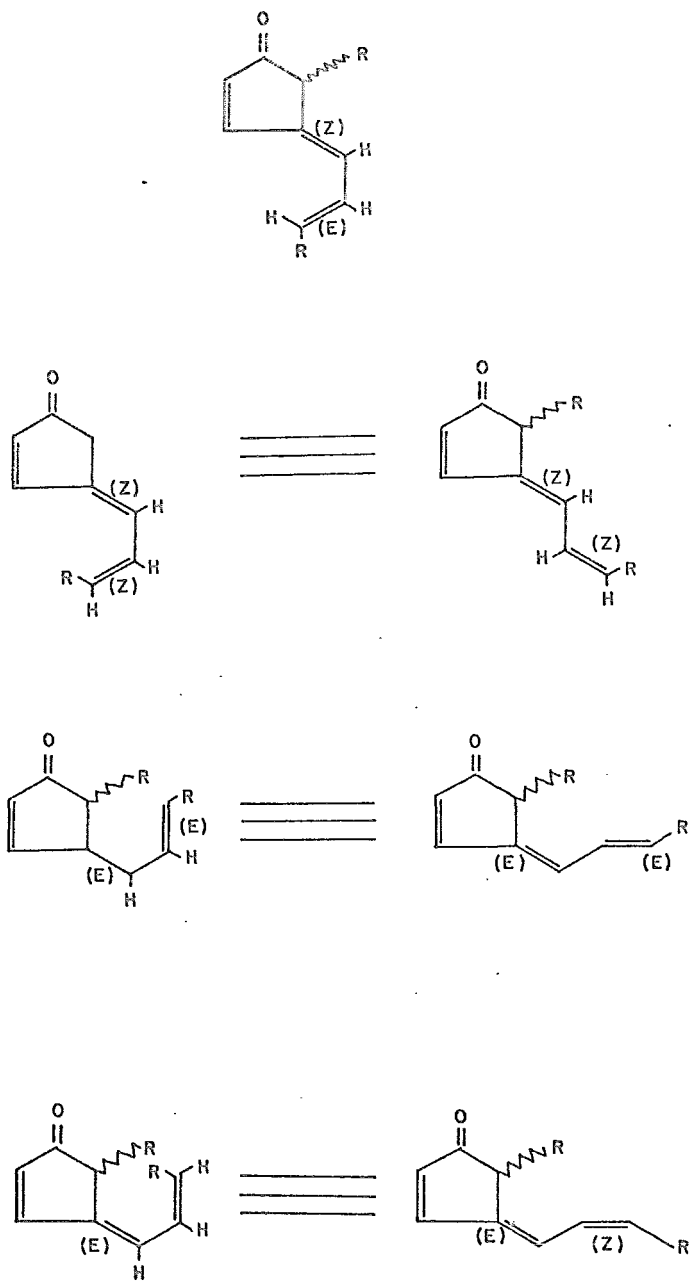


Fig. 12



efectuar su reducción (28) para obtener el alcohol correspondiente (10) (Fig. 12).

Esta reacción se efectuó con tetrahidruro de boro y sodio en metanol-agua (67-33) a temperatura ambiente por 8 horas; de ésta forma se obtuvo el tetraeno alcohol (10) (Fig. 12), en un 85% de rendimiento. Este producto fué fácilmente identificado, ya que en el I.R. presentó una banda en  $3450\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la absorción del enlace oxígeno hidrógeno y en R.M.N. el espectro mostró la desaparición de algunas señales del compuesto (4) (Fig. 9), como las que aparecen, entre 7 y 8 p.p.m. del doble enlace  $C_{10-11}$ , conjugado con el grupo carbonilo en  $C_9$ , y la aparición de las nuevas señales debidas a ese enlace, junto con los protones vinílicos restantes.

El tetraeno alcohol (10) (Fig. 12), se hizo reaccionar bajo las condiciones de Diels-Alder, con los dienófilos antes mencionados, acroleína, tetracianoetileno y azadicarbozilato de etilo.

Primeramente se efectuó la reacción con acroleína a temperatura ambiente por 15 horas, terminada la reacción se recuperó materia prima y nuevamente una mezcla, de la cual, no se logró aislar ningún producto en forma pura.

Posteriormente se efectuó la reacción con tetracianoetileno,

en éter anhidro con agitación magnética a temperatura ambiente por 6 horas, se recuperó materia prima y el producto restante fué una mezcla de la cual no se pudo aislar ningún producto.

Finalmente el compuesto (10) (Fig. 12), se hizo reaccionar con azadicarboxilato de etilo en tetrahidrofurano con agitación magnética a 40°, 20° y a 57°C, con tiempos de reacción hasta de 36 horas; en ningún caso se tuvo éxito, por lo que se decidió efectuar la reacción en tubo cerrado a 90° - 95°C.

En esta ocasión además de materia prima recuperada se aisló un producto desconocido en un rendimiento de 13%.

El espectro de I.R. de este compuesto mostró bandas a: 3300, 2945, 1750, 1395  $\text{cm}^{-1}$  y la R.M.N. de dicho compuesto presentó las siguientes señales: 7.79, d, 1H ( $J_{11-10}$  6Hz); 6.62, d, 1H ( $J_{10-11}$  9Hz); 5.64-5.32, m, C<sub>13</sub>, 14; 4.26, c, (Me-CH<sub>2</sub>-OC); 4.23, (Me-CH<sub>2</sub>-OC); 3.65, s, (CO<sub>2</sub>-Me); 3.42, s, H<sub>15</sub>; 2.42-1.1, m, 17H; 0.9, s, C<sub>20</sub>.

Aunque tanto las señales en el I.R. como las de R.M.N. correspondían en parte a las que debía presentar el producto deseado (13) (Fig. 12), no se pudo identificar plenamente ya que el compuesto fué muy lábil y se descomponía a una gran velocidad.

Debido a la falta de tiempo no se pudo repetir la síntesis desde el principio, para preparar una mayor cantidad de este producto y poder analizarlo plenamente hasta llegar a su estructura; el tetraeno (4) (Fig. 9), preparado en varias ocasiones se agotó con tantas pruebas realizadas.

## PARTE EXPERIMENTAL

La espectroscopia fué realizada en los siguientes aparatos:

Los espectros de I.R. se determinaron en un aparato Perkin Elmer 337, utilizando celdas de bromuro de potasio o películas sobre el mismo material, la posición de las señales se dá en  $\text{cm}^{-1}$ .

Para los espectros de R.M.N. se utilizaron espectrómetros Varían 360 E.M. y 390 E.M. con  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna, las unidades utilizadas para medir el desplazamiento químico fueron p.p.m. expresadas con el parámetro  $\delta$ .

Los espectros de U.V. se determinaron en dos tipos de espectrofotómetros: uno Perkin Elmer Hitachi 200 y otro Perkin Elmer 337.

Para cromatografía de gases el aparato usado fué un cromatógrafo de gases Perkin Elmer 3920; el registrador fué Perkin Elmer 123, las condiciones de trabajo fueron las siguientes:

Columna: 6 pies de largo, diámetro de la columna: 1/8 pulgada, gase del líquido: 3% de ov-17, soporte de G.C.O.: 100/120 de malla; gas acarreador:  $\text{N}_2$ .

Condiciones para el detector;

Detector de ionización de flama, rango: X 1 K, atenuación: X 1, velocidad de flujo del N<sub>2</sub>:30 lb/pulgada.

Presiones:

De H<sub>2</sub>: 1.6 Kg/cm<sup>2</sup>; del aire:3.5 Kg/cm<sup>2</sup>, temperatura del detector: 250 °C, temperatura del inyector; 250 °C, disolvente: CHCl<sub>3</sub>.

OBTENCION DEL ESTER METILICO DEL ACIDO 15 (R)-9-OXO-5(Z), 10,13 (E) PROSTATRIENOICO. (2) METODO (1).

En un matraz de bola se disolvieron 2 g de PGA<sub>2</sub> -15(R). (6.5 mmoles) en 20 ml de metanol y se añadieron 0.5 ml de HCl conc., la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente por 5 horas, siguiendo la reacción por c.c.f.; terminada la reacción se vertió sobre 59 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15), los extractos orgánicos se lavaron con agua hasta pH neutro, se secaron con sulfato de sodio anhídrido, se filtraron y se evaporó a sequedad, cuidando que la temperatura del baño no subiera de 40 °C - 45 °C. Se obtuvieron 1.95 g de una mezcla de productos.

Después de purificar por c.c.f. (sílice, hex.-AcOEt 80-20) se obtuvieron 1.07 g del producto (2) (Fig. 9), que correspondieron a un 55% de rendimiento y 0.7800 g de una mezcla de productos que representaron un 40% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos de 2 (Fig. 9) son los siguientes:

I.R. (pel.):

2910 y 2850 (f, C-CH); 1750 (f, C=O ester); 1700 (f, C=O  $\alpha, \beta$  insat.);  
1650 (m, -CH-CH<sub>2</sub>); 1360 cm<sup>-1</sup> (d, -CH=CH<sub>2</sub>-).

R.M.N. ( $\int$ ):

7.41, dd, H<sub>11</sub> (J=6Hz y 3Hz); 6.1, dd, H<sub>10</sub> (J=2Hz y 6Hz); 5.58, m,  
H<sub>13,14</sub>; 5.38, m, H<sub>5,6</sub>; 3.69, s, (CO<sub>2</sub>Me); 3.2, m, H<sub>12,15</sub>; 2.8-1.1, m,  
16H; 0.9, t, C<sub>20</sub>.

#### METODO (2)

Se colocaron 10.85 g de PGA<sub>2</sub> -15(R). en un matraz de bola de 500 ml, se adicionaron 254 ml de metanol con 17.7 ml de una solución al 15% de trifluoruro de boro a temperatura ambiente y se dejaron reaccionando por 4 horas.

La reacción se siguió por c.c.f. y una vez concluida, el producto crudo se disolvió en éter y se lavó con agua, se secó y evaporó a sequedad y se extrajo con acetato de etilo. Se obtuvieron 10.09 g del producto (2) (Fig. 9), que correspondieron a un 93% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos corresponden a los del obtenido por el método (1).

#### METODO (3)

En una bola de 100 ml se colocaron 1.5 g (4.4 m moles) de PGA<sub>2</sub>



en 8 ml de éter seco, se puso en agitación y se le agregó una solución etérea de diazometano <sup>(25)</sup> (0.8 eq.), se dejó en agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente, posteriormente se le añadieron unas gotas de ácido acético para eliminar el exceso de diazometano. Se evaporó el disolvente y se purificó por c.c.f. (sílice hex.-AcOet 60-40), dando 1.32 g del ester metílico, que corresponden a un 83% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del producto obtenido por el método (1).

#### OBTENCION DEL ESTER METILICO DEL ACIDO 15(R)-ACETIL-9-OXO 5(Z), 10,13 (E) PROSTATRIENOICO. (3)

En un matraz protegido de la humedad se colocaron 2.73 g del producto (2) (Fig. 9), se añadieron 30 ml de anhídrido acético con 0.8 ml de piridina anhidra, se dejó la reacción con agitación a temperatura ambiente por 6.5 horas, una vez terminada, se virtió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar, secar y evaporar se purificó por c.p.p. (sílice, hex-AcOet 80:20), obteniéndose de una de las bandas 1.900 g del producto deseado (3) (Fig. 9), que corresponde a un 69.4% de rendimiento.

Datos espectroscópicos:

I.R. (pel.)

2490(f, -CH<sub>3</sub>-); 2850(m, -CH<sub>2</sub>-); 1745(f, C=O); 1715(f, -C=O);  
1245 cm<sup>-1</sup> (f, -C-O), cm<sup>-1</sup>.

R.M.N. ( )

7.41, dd, H<sub>11</sub> (J=6Hz y 2Hz); 6.09, dd, (J=6Hz y J=2Hz); 5.44, m,  
H<sub>13</sub>, 14<sup>5</sup>.30, m, H<sub>5,6</sub>; 3.62, s, (CO<sub>2</sub>Me); 3.3, m, H<sub>12,15</sub>; 2.41-1.2, m,  
16H; 2.12, s, (Me-C<sub>H</sub>-o-); 0.9, t. C<sub>20</sub>.

OBTENCION DE ESTER METILICO DEL ACIDO 9-OXO-PROSTA-5(Z),  
10,12 (E), 14(Z) TETRAENOICO. (4)

METODO (1).

Se disolvieron 1.5950 g del producto (3) (Fig. 10), en 30 ml de metanol y se les agregó una solución saturada de carbonato de sodio (20 ml), todo esto en un matraz de bola con agitación magnética a temperatura ambiente por 4 horas, el progreso de la reacción se siguió por c.c.f. Una vez terminada la reacción se agregó éter etílico suficiente para formar dos fases, una vez extraído el producto se secó y se evaporó a sequedad.

La purificación de la mezcla obtenida se hizo por c.c.f. (Sílica, hex-AcOEt, 75;25), que fué el sistema adecuado.

Se pudieron separar tres bandas, la primera con Rf=0.04, la segunda con Rf=0.16 y la tercera con Rf=0.54 De la banda de

Rf=0.16, se obtuvieron 1.44 g del producto deseado que corresponden a un 90% de rendimiento. Este producto es una mezcla de tres isómeros, lo anterior se estableció mediante cromatografía de gases.

Datos espectroscópicos:

I.R. (pel.)

2940 (f,  $-\text{CH}_3-$ ); 2855(m,  $-\text{CH}_2$ ); 1755 (f, C=O); 1730(m, C=O); 1460 (m, C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

U.V.

$\lambda_{\text{max}}$ . 330 nm.

R.M.N. ( $\delta$ )

7.8, d, ( $J_{11-10}^4$ , 5Hz); 6.12, d, ( $J_{10-11}^4$ , 5Hz); 5.21, m,  $H_{5,6}$ ; 5.7-6.1, m,  $H_{13,14,15}$ ; 3.65, 2, ( $\text{CO}_2\text{-Me}$ ); 3.0, dd,  $H_8$ ; 2.90-1.13, m,  $H_{16}$ ; 0.9, t,  $C_{20}$ .

Además de estas señales se observan las de otro isómero en menor proporción, la más visible es la que se encontró a 8.12 p.p.m. como un doblete de  $J=5\text{Hz}$ .

Cromatografía de Gases: Aparecen tres señales y los tiempos de retención son:  $Tr_1=0.1633$ ,  $Tr_2=0.5933$ ,  $Tr_3=0.5466$ .

METODO (2).

En un matraz de bola se pusieron 1.08 g del producto (2) (Fig. 9), con 33 ml de metanol y 1.5 ml de ácido clorhídrico; la mezcla se agitó magnéticamente por un tiempo de 5 horas, la

reacción se siguió por c.c.f.

Una vez terminada la reacción se agregó agua en gran cantidad y se extrajo con acetato de etilo, una vez extraído el producto, se le eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó por c.c.f. (sílica, hex.-AcOEt, 90:10); la placa mostró dos bandas, la primera con  $R_f=0.16$  y la otra con un  $R_f=0.79$ .

La banda menos polar ( $R_f=0.79$ ) corresponde al tetraeno, (4) (Fig. 9), y la banda más polar de ( $R_f=0.16$ ) que fué el ester metílico (2) (Fig. 9), del cual se obtuvieron 0.54 g que dieron un 50% del producto.

Los datos espectroscópicos corresponden a los del producto obtenido por el método (1).

Cromatografía de Gases: Aparecen cuatro componentes cuyos tiempos de retención son:

$Tr_1=0.1633$ ,  $Tr_2=0.4333$ ,  $Tr_3=0.4833$ ,  $Tr_4=0.5266$

OBTENCION DEL ESTER METILICO DEL ACIDO 9-HIDROXI-5-(Z), 10,12 (E), 14 (E) PROSTATETRAENOICO. (10)

En un matraz de bola de 100 ml se colocaron 1.0 g del producto (4) (Fig. 9), se agregaron 10 ml de metanol-agua (67:33), y se añadieron poco a poco 52 mg de borohidruro de sodio.

La reacción se efectuó a temperatura ambiente con agitación por 4 horas, siguiendola por c.c.f.

Una vez terminada la reacción se le agregó agua destilada con unas gotas de ácido clorhídrico para eliminar el exceso de borohidruro de sodio, y se extrajo con acetato de etilo, luego se evaporó el disolvente y se purificó por c.c.f. (sílice hex-AcOEt-70:30), del producto crudo se obtuvieron 0.85 g. que corresponden al 85% de rendimiento.

Datos espectroscópicos:

I.R.

3450 (f, OH); 2900 (f, -CH<sub>3</sub>-); 2840 (m, -CH<sub>2</sub>-); 1730 (f, -C=O); 1440; (m, -C=C), cm<sup>-1</sup>.

R.M.N. (δ)

6.4-4.9, m, 7H (vin.); 4.4, mH<sub>9</sub>; 3.68, s, (CO<sub>2</sub>Me); 3.17, m, H<sub>8</sub>; 2.54.

iH, OH (Desaparece con D<sub>2</sub>O); 2.9-1.1, m, 14H; 0.92, t, C<sub>20</sub>.

OBTENCION DEL ADUCTO DIELS-ALDER CON AZADICARBOXILATO DE ETILO (13).

1-  
 $\Delta^3$  amilo 4,5 hidrazodicarbozilato de etilo, ( $\Delta^5$ heptanoato de metilo), 8 hidroxí  $\Delta^9$ . Spiro [5.4] decano. (13).

En una ampollita de vidrio se colocan 1.2 g de azadicarboxilato de etilo con una mol del tetraeno (10) (Fig. 12), se agrega el disolvente que es tetrahidrofurano y se desplaza al aire con una corriente de  $N_2$  para tener en la ampollita atmósfera inherte, se sella la ampollita y se pone en un baño de aceite y se calienta a una temperatura de  $90^\circ - 95^\circ C$ , durante 36 horas. Una vez pasado este tiempo se deja enfriar, se seca la ampollita del baño de aceite y se abre el producto se extrae con acetato de etilo y posteriormente se purifica por c.c.f. (sílice hex.-AcOEt. 50:50), en la placa aparecen dos bandas importantes, la primera con un  $R_f=0.64$  y la otra con un  $R_f=0.43$ .

La banda menos polar ( $R_f=0.64$ ) fueron 0.25 g que corresponden a un 13% de rendimiento, este producto no se pudo caracterizar y sus propiedades espectroscópicas se dan a continuación:

I.R.

3300 (m, H-N-); 2945 (m,  $-CH_3-$ ); 1750 (f, C=O); 1395 (f,  $-CH_2-$ )  $cm^{-1}$

R.M.N. ( $\delta$ )

7.79, d,  $H_{11}$ ; 6.62,  $H_{10}$ ; 5.64-5.32, m,  $C_{13-14}$ ; 4.26, c, (Me- $CH_2=O-\underset{O}{\underset{||}{C}}-$ );

4.23, c, (Me-CH<sub>2</sub>-O-C<sup>o</sup>-); 3.65, s, (CO<sub>2</sub>-Me); 3.42, s, H<sub>15</sub>; 2.42-1.1, m,  
17H; 0.9, s, C<sub>20</sub>.

U.V.

$$\lambda_{\text{max.}} = 250 \text{ nm.} \quad \epsilon = 1.304 \times 10^4$$

$$\lambda_{\text{max.}} = 330 \text{ nm.} \quad \epsilon = 1.232 \times 10^4$$

## CONCLUSIONES

1. Se preparó el tetraeno (4), por dos rutas diferentes, en ambos casos dió una mezcla de isómeros, los cuales no se pudieron separar por cromatografía de gases.
2. El tetraeno (4) se hizo reaccionar con diferentes dienófilos, acroleína, tetracianoetileno y azadicarboxilato de etilo, bajo diferentes condiciones y en ningún caso se obtuvieron resultados positivos.
3. Se preparó el tetraeno alcohol (10) el cual se hizo reaccionar con acroleína, tetraciano etileno y azadicarboxilato de etilo a diferentes temperaturas, a presión ordinaria y en ampolleta cerrada a 90-95 °C, sólo bajo las últimas condiciones se logró aislar un producto que no se logró caracterizar.



## BIBLIOGRAFIA

1. G. Battiz and L. Boulet; Compt. Rend. Soc. Biol. 74: 8-9 (1973)
2. M. W. Goldblatt, Chem. and Ind. (London), 52, 1056 (1933)
3. U.S. von Euler, Arch. expit. Pothol, Pharmacol., 175, 78 (1934)
4. S. Bergstrom y J. Sjovali, Acta, Chem Scand., 11, 1086 (1957)
- 4a. S. Bergstrom, F. Dressler y R. Ryhage, Arkin Kem, 19, 563 (1962)
- 4b. Spraggins y Weinheimer. Tetrahedron Letters, No. 59, 5185-5188 (1969)
5. R.G. Stehle and T. O. Oesterting, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66 No. 11 (1977)
6. P.W. Ramwell, The Prostaglandis, I.N.Y. Plenum Press, 27-32 (1973)
7. Informe presentado al CONACYT del proyecto "Investigación sobre la extracción de prostaglandinas de corales blandos y su explotación racional, con el fin de preservar el recurso. A cargo del Dr. Gustavo García de la Mora. Colaborador Q.F.G. Héctor Manuel Luna Contla.
8. A. Bennet, Gastroenterol., 2, 133. (1970)
9. B. Samuelson, J. Am. Chem. Soc., 87, 3011 (1965)
10. Spraggins y Weinheimer, Op. Cit.
11. G. Battiz y L. Boulet; Op. Cit., pp. 8

12. R. Kurzrock y C. Lieb, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 28, 208. (1930)
13. S. Bergstrom y L. A. Carlson. Acta, Physiol. Scand, 67, 141. (1966)
14. N. Wiquist Byedeman y M. Topozada. S. World Health Organization, 80, 3. (1973)
15. D. H. Nugteren et al. Nature (Lond.) 212, 38 (1966)
16. J. B. Lie. Circul Res., 17, 57. (1965)
17. Ibid.
18. C.S. Wan y C.M. Pascha. Nature, 218, 361. (1968)
19. A. Bennet, Op. Cit.
20. A.I. Vogel. "Elementary practical organic chemistry". Part I. Small scale preparations. p. 263.
21. Idem. Part II Qualitative organic analysis. p. 263.
22. Comunicación personal de Q.F.B. Héctor Luna Contla, del Depto. de Orgánica de la D.E.Pg. de la Facultad de Química, UNAM.
23. C.V. Grudzinskas y I. Martiu. Tetrahedron Letters No. 2, 141-144. (1973).
24. V.H. Place. Tetrahedron Letters No. 59. 5155-5188. (1969)
25. Saver Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 5, 211-230 (1966).
26. D.T. Longone y G.L. Smith. Tetrahedron Letters No. 5 205-207 (1962)
27. R. Little and M. G. Venegas. J.O.C. 43 No. 14 2921-2923 (1978)
28. H. Hanbenstock y E. L. Eliel. J. Org. Chem. 84, 2368-2371 (1962).