

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



**DEPTO. DE PASANTES Y
EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

PROSTAGLANDINAS MODIFICADAS POR

ADICION FOTOQUIMICA

MYRNA GOMEZ MORENO

Q U I M I C O

1 9 8 1



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.

C O N T E N I D O

	PAG.
I.- INTRODUCCION	1
II.- ANTECEDENTES	3
a) HISTORIA DE LAS PROSTAGLANDINAS	3
b) NOMENCLATURA	4
c) ACTIVIDAD DE LAS PROSTAGLANDINAS	7
d) BIOSINTESIS DE LAS PROSTAGLANDINAS.....	8
III. DISCUSION Y RESULTADOS	11
IV.- PARTE EXPERIMENTAL	29
V.- CONCLUSIONES	41
VI.- BIBLIOGRAFIA	42

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

A partir de que Von Euler¹ descubrió una de las muchas actividades biológicas de las prostaglandinas, los estudios sobre este tipo de sustancias se incrementaron grandemente y en la última década se han encontrado nuevas acciones farmacológicas, principalmente debido al avance en las técnicas biológicas, pero sobre todo a la mayor disponibilidad de prostaglandinas obtenidas tanto por síntesis total, como de fuentes naturales.

Cuando se descubrió la existencia de prostaglandinas en corales *Planura Homomalla*² con buenos rendimientos, muchos estudios se encaminaron hacia la obtención de prostaglandinas modificadas, con el objeto de encontrar compuestos con mayor acción farmacológica sin efectos secundarios o mayor especificidad de acción.

La ventaja de obtener prostaglandinas modificadas a partir de la PBA₂ consiste en la disponibilidad relativamente abundante de material ópticamente activo, además de que algunos grupos funcionales de la molécula permiten una gran diversidad de reacciones químicas.

El objeto principal de la presente tesis es aprovechar la prostaglandina A₂ obtenida de corales, para modificar parte de la estructura química de estos compuestos. Desarrollando un método sencillo que permita introducir sustituyentes en el carbono-10 del anillo ciclopentánico de la molécula y de esta forma obtener prostaglandinas modificadas de las diferentes familias existentes.

A N T E C E D E N T E S /

Historia de las Prostaglandinas.

Quizás las sustancias más interesantes del grupo de los ácidos grasos sean las llamadas prostaglandinas.

Esta serie de sustancias pueden ser consideradas como hormonas locales, ya que ejercen su función reguladora en el mismo tejido en que son producidas, además se caracterizan por encontrarse entre las sustancias naturales más potentes desde el punto de vista farmacológico.

Las prostaglandinas fueron detectadas por primera vez en 1930, en el semen humano y en vesículas seminales de borrego por Kurzrok y Lieb³, al mostrar que el semen podía inducir fuertes contracciones o relajaciones cuando se aplica al útero humano, probando más tarde que la actividad biológica se debía a un material lipídico con propiedades ácidas.

El término "prostaglandina" fue introducido por Von Euler⁴ en el año de 1935, con la creencia de que la sustancia con actividad biológica encontrada en el semen humano era secreción de la glándula prostática. Se conoce ahora que las prostaglandinas se encuentran ampliamente distribuidas en tejidos animales y fluido corporal.

Las primeras investigaciones para la determinación de la estructura química de las prostaglandinas se comenzaron en 1947, con Bergstrom y Sjovall, preparando un concentrado con miles de glándulas seminales de borrego y por cromatografía lograron aislar miligramos de dos prostaglandinas cristalinas. Reportando⁵ en 1957 la estructura química de las primeras prostaglandinas.

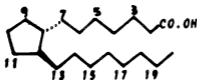
Pasaron casi 30 años entre descubrir la actividad biológica de las prostaglandinas y la elucidación estructural de dos de ellas (PGE₁ y PGF₁). Las razones por las cuales este campo permaneció latente por largo tiempo fueron múltiples, siendo una de las principales la dificultad técnica encontrada en el aislamiento en forma pura de las prostaglandinas naturales. -- Quizá también el desarrollo dramático de antibióticos y la terapia hormonal durante los pasados 30 años, de algún modo causaron que la investigación de las prostaglandinas, quedara relegada a segundo término.

Recientemente se ha encontrado que hay diferentes prostaglandinas naturales, un mínimo de 14 prostaglandinas que se encuentran en el plasma seminal y algunos tejidos.

El hecho de que hasta 1968 la única fuente de prostaglandinas fueran fluidos y tejidos humanos y animales en mínimas cantidades, obligó a investigadores a obtener estas sustancias por métodos químicos⁶; y a la fecha se encuentran informadas en la literatura más de diez diferentes síntesis totales de prostaglandinas.

Nomenclatura.

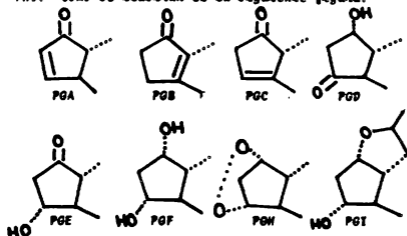
Todas las prostaglandinas poseen el esqueleto base del ácido prostanoico (Fig. 1), ácido carboxílico con 20 átomos de carbono.



Ácido
prostanoico

Figura 1

Las prostaglandinas son agrupadas en familias básicas, -- las cuales difieren unas de otras dependiendo de los grupos funcionales que haya en el anillo de cinco miembros. Las familias son designadas como: PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH, - PHI. Como se ilustran en la siguiente figura.



Clasificación en familias de la PG

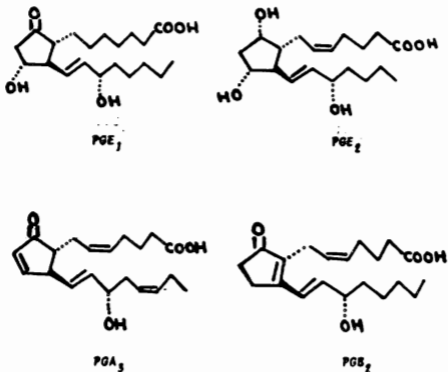
Figura 2

Las prostaglandinas de las familias E y F se denominan primarias, las restantes, con excepción de la PGH y PGI se les denominan secundarias por considerarse que resultan de transposiciones o deshidrataciones que sufren las primarias.

Las familias a su vez se dividen en tres series dependiendo del número de dobles enlaces que haya en las cadenas laterales de la molécula, indicándose con un subíndice que aparece después del nombre de la prostaglandina. De este modo las -- prostaglandinas con subíndice 1, tienen un doble enlace trans- (E) en los átomos de carbono C-13 y C-14. Las prostaglandinas

cuyo nombre lleva subíndice 2, tienen además un doble enlace *cis* [Z] en la posición C-5 y C-6. Finalmente las prostaglandinas con subíndice 3, llevan adicionalmente un doble enlace *cis* [Z] en los átomos C-17 y C-18. (Fig. 3).

Figura 3



La estereoquímica de los sustituyentes sobre el anillo de cinco miembros, es denotada de la manera convencional que el anillo es designado en forma plana y los grupos sustituyentes son nombrados α o β dependiendo si se encuentran arriba o abajo del plano del papel. Entonces la cadena del ácido carboxílico unida al anillo del ciclopentano en el C-8 está en posi

-ción relativa α , mientras la cadena alquílica en el C-12 tiene orientación β y las dos cadenas son trans una con respecto a la otra.

Las prostaglandinas de las familias E y F poseen un grupo hidroxilo X en el carbono-11. También un carácter común que tienen todas las prostaglandinas naturales es el grupo hidroxilo en la posición 15, que de acuerdo a la convención de Cahn-Ingold-Prelog la configuración natural 15 α , puede ser descrita como 15S y 15R denotando al compuesto 15 β (fig. 3).

La conformación final de las estructuras, arreglo estereoquímico de las moléculas y configuración absoluta, se determinaron por difracción de Rayos X⁷.

Actividades de las Prostaglandinas.

La extensa evaluación farmacológica hecha con estos productos naturales en los últimos tiempos ha llevado al descubrimiento de un amplio espectro de actividad⁸, tanto en animales como en el hombre, las cuales han sido descritas en excelentes revistas especializadas, con recientes avances en síntesis, metabolismo, autogonistas, fisiología reproductiva, ácidos nucleicos, hematología, aspectos pulmonares, efectos gastrointestinales, y actividad cardiovascular.

Así por ejemplo la PGE₂ y la PGF₂ actúan como estimulantes luteolíticos del músculo liso, (útero) con posible aplicación en inducción de labor o terminación de preñez, regulación menstrual y control del ciclo estral de mamíferos. En el sistema respiratorio actúan como relajantes del músculo liso bron

-quital y se cree posible su aplicación con éxito en el tratamiento de asma. En el sistema gastrointestinal inhiben la secreción del ácido gástrico y también se considera la posibilidad de utilizarlas en el tratamiento de úlcera péptica.

Biosíntesis de las Prostaglandinas.

Se han realizado varios estudios sobre la biosíntesis⁹ de las prostaglandinas y se sabe que son biosintetizadas a partir de ácidos grasos esenciales insaturados de 20 átomos de carbono.

El punto de partida lo constituye el ácido Linoleico (I), constituyente dietético esencial y el cual es fácilmente convertido en otros ácidos grasos como el ácido araquidónico (II). Este ácido, puede estar almacenado como un Fosfolípido o por una serie de reacciones enzimáticas producir la PGE_2 y PGF_2 como se ilustra en la figura 4.

Las Prostaglandinas de la serie 1 y 3 son biosintetizadas en una forma similar vía el ácido 8, 11, 14 trien araquidónico (III) y el ácido 5, 8, 11, 14, 17 Eicosapentaenoico (IV), respectivamente.

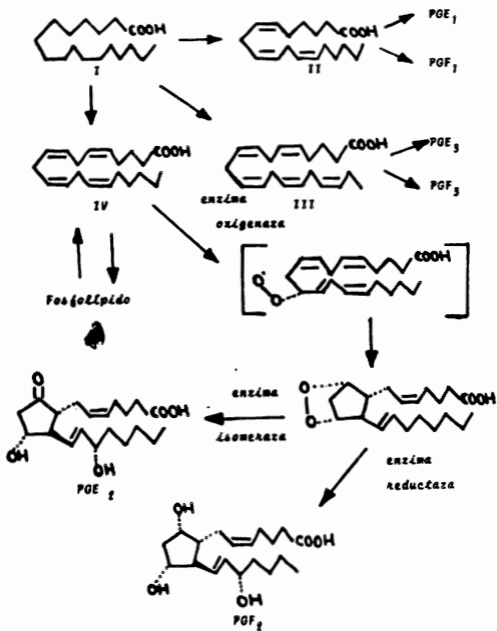


FIGURA 4

Una vez formadas las prostaglandinas son rápidamente inactivadas por reacciones enzimáticas, las cuales limitan su esfera de influencia.

Un suceso muy importante fue el descubrimiento en 1969 por Weinheimer y Spraggins^{2a}, al reportar que en ciertos corales blandos del género *Plexaura*, especie *Nomaila* colectados en las aguas de las costas de Florida, la presencia de grandes cantidades de prostaglandinas (1.5% del peso seco).

En el Caribe mexicano también encontramos esta especie de coral, la prostaglandina que se extrae en mayor cantidad es la PGA_2 15(R) en rendimientos hasta de 5% en base a peso seco del coral¹⁰, siendo esta la materia prima para el estudio que a continuación se discute.

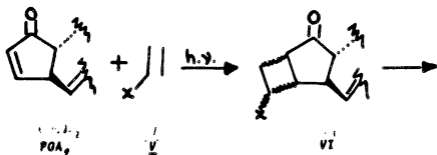
DISCUSION Y RESULTADOS

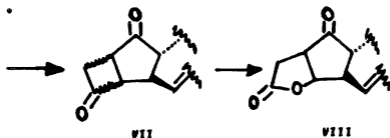
Hasta ahora la mayoría de las prostaglandinas modificadas, informadas en la literatura presentan las modificaciones en las cadenas laterales, esto es debido principalmente a que se obtienen a partir de intermediarios sintéticos de los diferentes esquemas que existen informados para la síntesis total⁶ de prostaglandinas naturales.

La obtención de las prostaglandinas modificadas de las familias E y F a partir de la PGA_2 se ha llevado a cabo por varios investigadores¹¹ y el uso de PGA_2 como materia prima, se debe en parte a la disponibilidad de ella, pero principalmente a la diversidad de las reacciones químicas que pueden dar lugar al sistema decalona α, β no saturada de la mencionada prostaglandina.

Entre las reacciones que pueden llevarse a cabo con este tipo de funcionalidad está la adición fotoquímica [2 + 2], - la cual ya se ha efectuado¹² con PGA_2 , con el objeto de obtener un anillo fusionado de cuatro miembros en los carbonos 10 y 11 del anillo ciclopentánico, obteniéndose prostaglandinas - 11-desoxi modificadas.

Figura 5





Aprovechando la misma reacción fotoquímica se pensó en la posibilidad de adicionar dos átomos de carbono pero con una funcionalidad que permitiera introducir posteriormente el grupo hidroxilo en la posición 11, al mismo tiempo de tener funcionalizada la posición 10, lo expresado anteriormente es esquematizado en la figura 5.

En esta forma se pueden obtener prostaglandinas modificadas de la familia E (VIII), de la familia A (IX) y de la familia F (X, XI), a partir de un intermediario común.

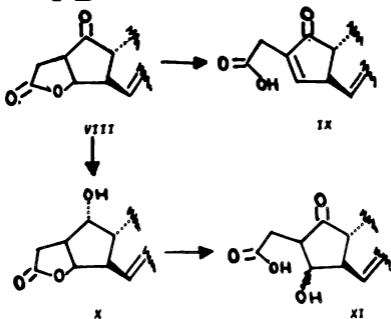


Figura 6

Entre los alquenos (V) que pueden ser adicionados y cuyo grupo funcional (X) pueda ser transformado a un grupo cetona - se encuentran el acetato de vinilo, el cloruro de vinilo y el 1,1 dimetoxi eteno. El cloruro de vinilo aún siendo un compuesto barato y fácil de conseguir fue descartado debido a que la transformación del compuesto (VI) al compuesto (VII), requiere condiciones de reacción muy drásticas, difícilmente soportadas por las prostaglandinas. Por otro lado entre el acetato de vinilo y el 1,1 dimetoxieteno, el segundo tiene mayores ventajas con respecto al número de pasos para la transformación de (VI) al compuesto (VII), sin embargo su mayor costo y poca disponibilidad inclinaron la balanza hacia el uso del acetato de vinilo como reactivo.

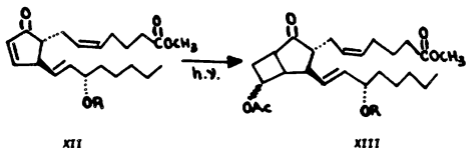
Una vez seleccionado el reactivo, el siguiente paso fue efectuar la adición fotoquímica [1+2] con la PGA_2 .

Teniendo como referencia artículos anteriores donde reportan que al efectuar la fotólisis de ciclopentenonas con alquenos¹⁴, únicamente obtienen la fusión cis del ciclobutano. En cambio cuando realizan la cicloadición fotoquímica de cetonas α, β no saturadas con más de cinco átomos de carbono¹⁵, obtienen tanto la fusión trans del ciclobutano como la fusión cis.

Por otro lado, las adiciones fotoquímicas de olefinas a cetonas α, β insaturadas se realizan generalmente en disolventes no polares como pentano, tetrahidro furano (THF), benceno y a temperaturas que van de $-70^\circ C$ hasta temperatura ambiente, obteniéndose mejores rendimientos conforme se baja la temperatura. Sin embargo debido a antecedentes similares¹⁶ y a un in

forma¹⁶ en el que se utilizó cloruro de metileno como disolvente para la fotólisis con el mismo tipo de compuestos y obteniéndose buenos rendimientos, se decidió usar este último como disolvente para la reacción esquematizada en la figura 7.

La adición fotoquímica de acetato de vinilo a el sistema enérgico del éster metílico de la PA₂ se llevó a cabo utilizando una lámpara de mercurio de alta presión y se empleó un filtro de vidrio Pyrex entre la lámpara y la reacción, ya que éste absorbe las radiaciones abajo de 3500 Å, con el objeto de eliminar las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de la cetona conjugada y -- solamente tener la radiación que favorezca la transición $n \rightarrow \pi^*$ (3800 Å) que es la principal causante de la reacción .



a+ R: H

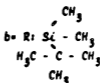


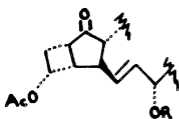
FIGURA # 7.

La reacción se llevó a temperatura de -70°C , bajo corriente de nitrógeno y utilizando un exceso de acetato de vinilo (100 eq). El avance de la reacción se observó por cc6, el tiempo de la reacción fue aproximadamente de 3 Hr.

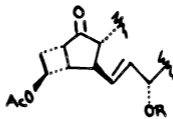
La mezcla de reacción parecía estar compuesta por tres productos -- principales, lo cual no fue sorpresa puesto que se esperaban inclusive cuatro isómeros, por lo tanto dos de ellos debían estar superpuestos en la cromatografía.

Los cuatro productos esperados son aquellos producidos por la adición regioespecífica del acetato de vinilo¹⁸, obteniéndose los correspondientes ciclobutil derivados, con el grupo acetoxi en la posición α al carbonilo en C-9, evitándose de esta manera la formación de mas productos posibles, es decir con el acetoxi más cerca al carbonilo.

Aunque la reacción es regioespecífica no es estereoselectiva, lo cual se dedujo al observarse la presencia de los productos XIVa, XVa, XVIa, XVIIa mostrados en la figura 8; pero ninguno de los compuestos con el grupo acetoxi en posición β al carbonilo XVIIIa.



XIV



XV

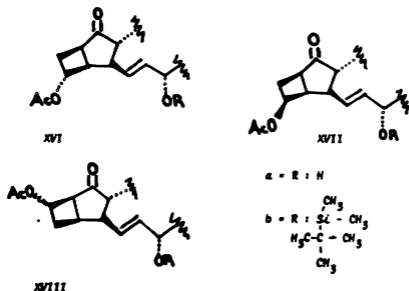


FIGURA 8

Con el objeto de obtener una mayor estereoselectividad en la formación del ciclobutano, es decir una mayor proporción de los productos con el anillo del ciclobutano en configuración relativa α XIV y XV, sobre los de configuración relativa β XVI, XVII; se llevó a cabo la reacción con el éster metílico de la PGH₂, pero con el éter dimetil tertbutil silicio en C1-15. Pensando que como se trata de un grupo voluminoso y se encuentra sobre la cadena β , la fotoadición sería principalmente orientada hacia el lado opuesto α de este grupo.

Las condiciones de reacción fueron las mismas que para el compuesto XIIa, sin embargo la mezcla de reacción no mostró cambios significativos por Csf. con respecto a la mezcla de reacción obtenida anterior.

La mezcla de reacción se purificó por ccf. obteniéndose 90% de rendimiento de los productos XIVb, XVb, XVIb y XVIIb.

El espectro de la mezcla en el I.R. presenta una banda fuerte en 1740 cm^{-1} , que es debida a las vibraciones longitudinales de los carbonilos, tanto del éster como del acetato y la cetona del anillo de cinco miembros; en 835 y 770 cm^{-1} bandas de intensidad media que corresponden a las vibraciones longitudinales oxígeno-silicio.

La resonancia magnética protónica (R.M.P.) muestra en 0.1 ppm una señal simple para los grupos metilos unidos al silicio; en 0.87 ppm se encuentran sobrepuestas la señal simple que corresponde a los grupos metilos del *terbutilo* unido al silicio y la señal triple del metilo del C-20; dos señales simples en 1.93 ppm y 1.97 ppm debidas a los metilos de los acetatos en el ciclobutano; el metilo del éster aparece en 3.59 ppm como una señal sencilla, integrando el área bajo la curva para 3 hidrogenos; en 4.0 ppm tenemos una señal múltiple que corresponde al hidrogeno del C-15; una señal múltiple de 5.3 a 5.7 ppm correspondiendo a los hidrogenos vinilicos *cis* 5-6 y los hidrogenos *trans* 13-14.

La característica principal del espectro de R.M.P. de la mezcla de reacción, es la ausencia de los protones vinilicos del ciclopentano conjugados con la cetona, prueba evidente de la reacción, además de la presencia de las bandas asignadas a los grupos acetoxi en 1.93 ppm y 1.97 ppm.

La mezcla de la reacción se sometió directamente al siguiente paso de la secuencia, que consistió en la hidrólisis del grupo acetoxi en la posición 11'.

En el caso de los compuestos XIVa - XVIIa donde el grupo oxidrillo estaba libre, se procedió primero a la protección con el dimetil *terbutil* silicio y después a la hidrólisis del grupo acetoxi, con el objeto de poder diferenciar a los oxidrillos presentes en la molécula y también para proteger este oxidrillo para la siguiente reacción de oxidación.

El hecho de que el grupo oxidrillo en el C-15 sea un éter de silicio, permite que la hidrólisis en C-11' se lleve a cabo en medio básico; de esta manera el tratamiento con carbonato de potasio en metanol de la mezcla de fotoadición, dió como resultado la hidrólisis selectiva del grupo acetoxi, obteniéndose los productos XIX, XX, XXI y XXII, sin afectar el éster metílico en C-1, ni al éter del C-15. (Figura 9).

El progreso de la reacción se siguió por ccf, observando la aparición de productos más polares. Es importante mencionar que el tiempo de reacción es un factor decisivo para evitar contaminación de productos de hidrólisis principalmente de éster en C-1.

La identidad de los productos es evidente por sus constantes espectros ópticas. El espectro de I.R. presenta una banda ancha en 3400 cm^{-1} característica de las vibraciones longitudinales oxígeno-hidrógeno, la cual no se observó en la mezcla reacción anterior.

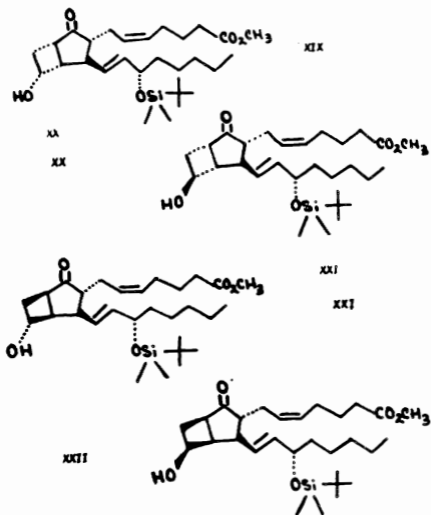


FIGURA 9

El espectro de R.M.P. muestra un grupo de señales con el mismo patrón de señales antes mencionadas, estas son: 0.1 ppm se obtuvo la señal sencilla correspondiente a los grupos metilos unidos al silicio; en 0.88 ppm aparece una señal sencilla para los metilos del grupo *terbutilo* unido al silicio, sobrepuesta con el metilo del C-20; una señal simple en 2.57 ppm que desaparece con intercambio con D_2O , por lo tanto asignada al grupo oxidrilo del ciclobutano; en 3.7 ppm una señal sencilla que integra para tres hidrogenos que corresponden al metilo del éster; una señal múltiple en 4.15 ppm que integra para un hidrogeno correspondiente a la base del alcohol en el C-11; finalmente aparecen dos señales múltiples en 5.53 ppm y 5.63 ppm con integración de dos hidrogenos cada una, asignada a los hidrogenos *vinílicos cis* en C-5 y C-6 y los *vinílicos trans* en C-13 y C-14 respectivamente.

La mezcla de reacción de hidrólisis produce por supuesto cuatro estereoisómeros diferentes (XIX, XX, XXI, XXII), puesto que no se ha destruido ningún centro asimétrico; sin embargo la separación en placa fina de uno de los productos menos polar, permite observar por espectroscopia de R.M.P. que existe una pequeña contaminación (10%) de un producto que da lugar a una señal en 9.83 ppm por la posición y forma de la señal (singulete final), es posible pensar en un aldehído que pudiera provenir de una pequeña cantidad de compuesto formada por la adición no regioespecífica del acetato de vinilo, dando lugar al compuesto XXIII (fig. 10). Sin embargo es conocido²⁰, que cetonas en anillos tan tensionados como el presente caso, sufren una reacción retroaldólica dando lugar a un aldehído como XXIV.

Debido a la pequeña proporción de este producto contaminante, así como el hecho de que en la siguiente reacción de oxidación se debe producir el ácido XXVI, al oxidarse el aldehído; no se realizó -

ninguna investigación posterior sobre este compuesto, ya que sería fácilmente eliminable por sus propiedades ácidas inherentes.

En el caso de que el compuesto XXIII, no haya sufrido la reacción retroaldólica, se formaría la dicetona XXV y esta como está muy tensionada se abrirá para dar directamente el ceto ácido XXVI.

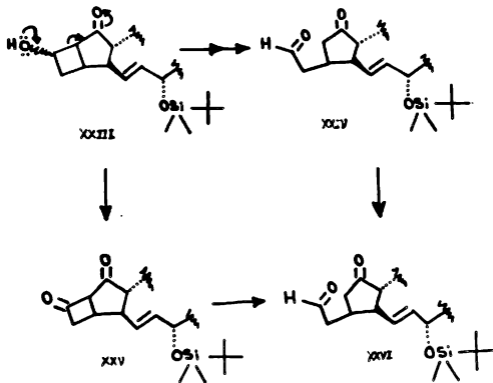


FIGURA # 10

El siguiente paso de la secuencia de reacciones consistió en la oxidación del oxidrilo del ciclobutano (figura 9), para darnos las diketonas XXVII y XXVIII. La reacción se realizó con diferentes reactivos oxidantes, principalmente con el objetivo de aumentar el rendimiento.

Se obtuvo mejor rendimiento cuando se utilizó el complejo dicromato de piridina ²¹ (PDC), con cloruro de metileno como disolvente a temperatura ambiente por 24 horas.

Aunque la reacción de oxidación es lenta, se observa fácilmente el progreso de ella por ccf, con predominio aparente del compuesto más polar.

Como se mencionó anteriormente es en esta reacción, donde se destruye uno de los centros asimétricos, obteniendo solamente los productos XXVII y XXVIII mostrados en la figura 11. La reacción se lleva a cabo en un 80% en base al 14% de producto recuperado.

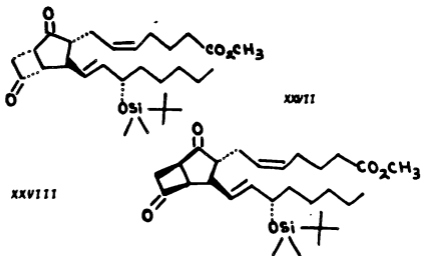


FIGURA # 11

Las cetonas fueron separadas por ccf obteniéndose una relación de 2:1 de la dicetona más polar, con respecto a la menos polar. Los datos espectroscópicos de los productos XXVII y XXVIII concuerdan con lo esperado; así en el espectro de I.R. de cada uno de ellos se observa la ausencia de la banda característica de O-H alrededor de 3400cm^{-1} , a cambio de una banda intensa en 1790cm^{-1} que corresponde al grupo carbonilo del ciclobutano, las bandas de los carbonilos del éster y la ciclopentanona aparecen en 1740cm^{-1} .

Las señales más sobresalientes del espectro de R.N.P. para el compuesto más polar son: una señal simple en 0.88 ppm que corresponde a los metilos del terbutilo unido al silicio, sobrepuesta con la señal triple del metilo del C-20; en 3.58 ppm aparece la señal simple del metilo del éster que integra para tres hidrogenos; en 4.09 ppm una señal múltiple correspondiente al hidrogeno de C-15; finalmente aparecen dos señales múltiples en 5.46 ppm y en 5.63 ppm asignadas a los hidrogenos vinílicos *cis* C-5 y C-6 y *trans* C-13 y C-14 respectivamente, con integración para cuatro hidrogenos.

La R.N.P. del compuesto menos polar es muy similar al compuesto anterior, a excepción de las señales múltiples de los protones vinílicos *cis* y *trans*, en este caso aparecen en 5.34 ppm y 5.63 ppm; por lo tanto en el compuesto más polar tiene 0.26 ppm de separación entre las señales múltiples,

La relación entre esta diferencia de desplazamiento y la esteoquímica del ciclobutano no ha sido interpretada.

Aún cuando los dos isómeros de la ciclobutanona fueron separados, la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger para producir las lactonas XXIX y XXX (figura 12), fue llevada a cabo con la mezcla de cetonas -- XXVII - XXVIII con el objeto de evitar un proceso de purificación; debido principalmente al hecho de que los productos de esta última reacción tienen necesariamente que ser purificados.

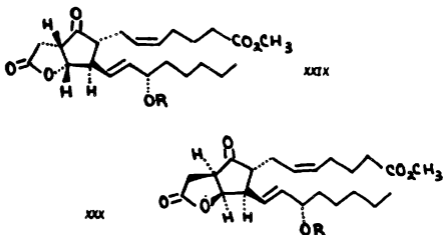


FIGURA # 12

La reacción de Baeyer - Villiger podría teóricamente llevarse a cabo con ácido *m*-cloro perbenzoico o con peróxido de hidrógeno, en medio básico o ácido; sin embargo debido a la posibilidad de epoxidación de cualquiera de los nuevos enlaces, fue escogido el método con peróxido de hidrógeno.

Por otro lado, el grupo éster en el C-1 es resistente a condiciones ácidas y el éter de silicio es resistente a condiciones básicas, (éster de silicio es resistente a condiciones básicas) por lo tanto se tuvo un compromiso para elegir las condiciones de lactonización.

Teniendo en cuenta las características del producto por obtenerse (lactona), que podría hidrolizarse en el medio básico y además de tener un grupo carbonilo en posición γ a la lactona que podría conducir a la formación de otros productos indeseables; se eligieron las condiciones ácidas para la reacción.

La reacción de oxidación de Baeyer-Villiger se llevó a cabo -- usando como oxidante peróxido de hidrógeno al 30% en una mezcla de ácido acético-agua 9:1 y a 0°C durante aproximadamente 20 horas.

La mezcla de reacción resultó tener al menos cuatro productos- (ccf), todos más polares que el material inicial, por lo tanto pensamos que algunos de ellos fueran los productos de hidrólisis del éter de silicio XXIXa y XXXa. Por ello la mezcla de reacción fue tratada con dimetil terbutil clorosilano en las mismas condiciones que para la obtención del compuesto XIIb, para recuperar el éter de silicio. El resultado fue la eliminación de dos de los productos más polares, dejando solamente dos compuestos que pudieron ser separados por cromatografía en placa fina.

Los dos productos separados presentaron un espectro en el I.R. muy semejante, mostraron unas bandas intensas en 1790 cm^{-1} y 1740 cm^{-1} asignadas al carbonilo de la lactona y a los carbonilos de la ciclopentanona y del éster respectivamente.

Aunque sin diferencia significativa entre las posiciones de la banda de carbonilo de las ciclobutanonas XXVII y XXVIII, con las γ lactonas XXIX y XXX por I.R., la prueba de que la reacción había producido los productos esperados fue el espectro de R.M.P. de cada uno de los compuestos.

Al compuesto más polar XXX que se obtuvo con rendimiento de 38.4% presentó el siguiente espectro de R.M.P. : una señal simple en 0.92 ppm con integración para 12 hidrogenos correspondientes a los metilos del grupo terbutilo y los protones del metilo del C-20 ; una señal simple en 3.7 ppm debida a los protones del éster metílico; señal múltiple en 4.2 ppm que corresponde al protón del C-15; en 5.03 ppm tenemos el protón cierre de la lactona del C-11 que aparece en forma de triplete (J = 5.5 Hz); finalmente los hidrogenos vinílicos cis de C-5 y C-6 aparecen como una señal múltiple en 5.43 ppm integrando para dos hidrogenos; y en 5.76 ppm tenemos la señal múltiple de los hidrogenos vinílicos trans de C-13 y C-14.

La lactona menos polar XXIX se obtuvo en un rendimiento de -- 36.5%. Las señales más notables en R.M.P. que pudieron ser diferenciadas de la lactona más polar son: una señal dobleteada en 4.9 ppm con constante de acoplamiento de 8 Hz y 5 Hz de protón del C-11 cierre de la lactona; los protones de los hidrogenos vinílicos C-5 y C-6 se encontraron en 5.46 ppm y en 5.70 ppm los protones vinílicos trans C-13 y C-14.

Aunque la espectroscopia de dispersión óptica rotatoria y el diacrisismo circular reconfirmarían las asignaciones de las estructuras de las lactonas XXIX y XXX, la asignación tentativa se hizo en base a los espectros de R.M.P. y en particular al tipo de multiplicidad del protón en el C-11, base del cierre de la lactona.

La lactona XXXb más polar, se la asignó dicha estructura considerando la relación estereoquímica que existe de los protones C-10 y C-12 cis, con respecto al protón del C-11, por lo tanto cabe esperar un acoplamiento de la misma magnitud produciendo una señal triple, que fue la que presentó dicha lactona en 5.03 ppm.

La estructura XXXb de la lactona menos polar, presentó un doblete de doblete en 4.9 ppm, esto es debido a que el protón C-11 es cis con respecto al protón C-10 y es trans con respecto al protón C-12; por lo tanto es de esperarse esta diferencia en las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de R.M.P.

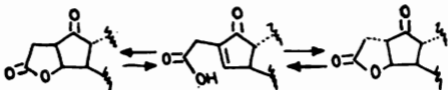


FIGURA 13

Finalmente el hecho de obtener una relación aproximada de 1:1, de las lactonas XXXb y XXXb, cuando la relación inicial de cilobutanonas era de 1:2; puede ser debido a pérdidas en el proceso de purificación, sin embargo estudios posteriores a la conclusión del presente trabajo parecen indicar un proceso de equilibrio como el que se ilustra en la figura 13.

PARTE.

EXPERIMENTAL.

NOTAS:

Los espectros de ultravioleta (U.V.) se obtuvieron con un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 202 automático de doble haz, usando como disolvente metanol.

Los espectros de infrarrojo (I.R.) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin modelo 557, la frecuencia de las bandas de absorción se dan en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética de protones (R.M.N.) se llevaron a cabo en un espectrómetro varian EM-390 (90 MHz), se usó cloroformo deuterado como disolvente y tetrametil silicio como referencia interna.

Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro delta (δ) y la constante de acoplamiento (J) en - Hz (Hz).

La cromatografía en placa fina (ccf) tanto cualitativas como preparativas se hicieron usando gel de sílice OF-254 (Merk).

OBTENCION DEL ESTER METILICO DE LA PGA₂ XIIa

En un matraz de 100 ml con agitador magnético, se colocaron 3 gr de PGA₂-15(4) (8.9 mmoles) disueltos en 15ml de éter anhidro, adicionandose una solución etérea fría de diazometano (1.2 eq). La reacción se agitó por 5 minutos a temperatura ambiente, agregándole después unas gotas de ácido acético para destruir el exceso de diazometano.

Se evaporó a presión reducida el disolvente, obteniéndose 3.12 gr - (100%) del producto XIIa, con un R_f = 0.38 (silice, hexano:AcOEt 60:40).

U.V. (metanol) λ_{max} = 217 nm. (ϵ = 9710).

I.R. (película) ν_{max} 3450 cm⁻¹ (OH), 2940-2870 cm⁻¹ (C-H)
1740 cm⁻¹ (C=O), 1710 cm⁻¹ (C=O no saturado),
1245 cm⁻¹ (C-O).

R.M.P. (CDCl₃) 0.87 ppm señal triple 3 H, (CH₃ C-20); señal simple en 3.6 ppm 3H (CO₂CH₃); señal múltiple en 4.08 ppm 1H, (H₁₅); señal múltiple en 5.4 ppm 2H (CH=CH cis); señal múltiple en 5.6 ppm 2H (CH=CH trans); un doblete de doblete en 6.2 ppm H₁₀ (J_{ab} = 6, J_{ac} = 2, O=C-CH_a=CH_b-CH_c); = 6, J_{bc} = 3, U=C-CH_a=CH_b-CH_c-).

OBTENCION DEL ETER TERBUTIL DIMETIL SILICIO DEL
ESTER METILICO DE LA PGA₂ XIIb

Se disolvieron en 25 ml de dimetil formamida seca, 3.2 gr del éster metílico de PGA₂ XIIa (9 mmoles), 3.2 ml de piridina seca y 1.7 gr (0.11-m, 1.2 eq) de cloruro de terbutil dimetil silano disuelto en 5 ml de dimetil formamida. La reacción se llevó a cabo protegida de la humedad a temperatura ambiente, con agitación por 4 horas. Al cabo de ese tiempo la reacción se extrajo con éter y se lavó con solución fría de cloruro de sodio (3 x 30) hasta pH neutro.

Los extractos etéreos se secaron sobre bisulfato de potasio, se detectaron y se evaporó el solvente a presión reducida.

Se purificó por cromatografía en capa delgada usando como eluyente hexano: Acetato de etilo (9:1) obteniendo del producto XIIb 3.69 gr (87.2%).

R_f = 0.64 (sílice, hexano 1:AcOEt 8:2)

I.R. (película))_{max} 2940-2870 cm⁻¹ (C-H), 1740 cm⁻¹ (C=O), 1710 cm⁻¹ (C=O no sat), 1245 cm⁻¹ (C-O-), 835-770 cm⁻¹ (O-Si).

R.M.N. (CDCl₃) señal simple 0.89 ppm 12 H, (CH₃ C-20 y (CH₃)₃-C-Si); señal múltiple 2.5-1.06 ppm 20 H; señal múltiple 3.19 ppm, 1 H (C-H C-12); señal múltiple en 3.58 ppm 3H (CO₂ CH₃); señal múltiple en 4.0 ppm 1 H, (C-H

C-15); señal múltiple en 5.38 ppm 2H (CH=CH cis); señal múltiple en 5.53 ppm 2H (CH=CH trans); un doblete de doblete en 6.8 ppm H₁₀ (J_{ab}=6, J_{ac}=2, O=CH_a=CH_b-CH_c-); doblete de -doblete en 7.53 ppm H₁₁ (J_{ba}=6, J_{bc}=3, O=C-CH_a=CH_b-CH_c-).

CICLOADICION FOTOQUIMICA DE ACETATO DE VINILO CON EL ETER TERBUTIL DIMETIL
SILICIO EL ESTER METILICO DE POA₂ XIIIB

Se adicionaron dentro de un recipiente pyrex para irradiaciones 3.0-gr (6 moles) del compuesto XIIb disueltos en 60ml (0.83M, 196 eq) de acetato de vinilo y 150 ml de cloruro de metileno seco.

Se irradió la solución con una lámpara de mercurio de alta presión 70-W Hama Q-81, enfriándose a -78° C y agitando con corriente de nitrógeno durante 4 horas. Se evaporó el cloruro de metileno y acetato de vinilo sobrante a presión reducida, obteniéndose 3.2 gr (84.5%) de la mezcla de estereoisómeros XIVb, XVb, XVIb, XVIIb, purificados por ccj (hexano:acetato de etilo 8:2).

I.R. (película) ν_{max} 2940-2870 cm⁻¹ (C-H), 1740 cm⁻¹ (C=O).

1640 cm^{-1} (C=C), 1245 cm^{-1} (C-O), 835-770
 cm^{-1} (O-Si).

R.M.N. (CCl_4) señal simple 12 H, 0.87 ppm (CH_3 C-20 y (CH_3)₃-C-Si); señal múltiple 2.5-1.07 ppm 20 H; señal simple 1.93 ppm 3 H ($\text{CH}_3\text{CO-O-}$); señal simple 1.97 ppm 3 H ($\text{CH}_3\text{CO-O-}$); señal simple en 3.59 ppm 3 H (CO_2CH_3); señal múltiple en 4.0 ppm 1 H (C-H C-15); señal múltiple 5.0-5.5 ppm 5 H (CH-CH cis, CH-CH trans C-H C-11').

CICLOADICCIÓN FOTOQUÍMICA DEL ESTER METÍLICO DE LA

PGA₂ XIIIa

1.0 gr (2.8 mmoles) del Ester metílico de la PGA₂ XIIIa disuelto con 170 ml de cloruro de metileno seco y 30 ml (375 mmoles, 134 eq) de acetato de vinilo, se adicionaron dentro de un recipiente pyrex para irradiaciones. La reacción se llevó a cabo a -78°C, con corriente de nitrógeno e irradiándose con una lámpara de mercurio de alta presión Hanua Q-91 70W.

Alas 3 hrs. se evaporó el cloruro de metileno y acetato de vinilo sobrante a presión reducida, los productos se purificaron por cromatografía de placa fina (hexano: Acetato de etilo 6:4, 2 veces), obteniéndose 86.6% de la mezcla de estereoisómeros XIVa, XVa, XVIa y XVIIa.

I.R. (película) ν_{\max} 3450 cm^{-1} (U-H), 2940-2870 cm^{-1} (C-H),
1740 cm^{-1} (C=O), 1600 cm^{-1} (C=C), 1245 cm^{-1}
(C-O).

R.M.N. (CCl_4) señal triple en 0.89 ppm 3 H (CH_3 C-20); se
simples en 1.93 ppm, 1.97 ppm (CH_3 -CO-O-);
señal simple en 3.6 ppm 3 H (CO_2CH_3); señal
múltiple en 4.03 ppm 1H (C-H C-15); señal -
múltiple 5.1-5.63 ppm 5 H (CH=CH cis, CH=CH
trans, C-H C-11').

SILILACION DE LOS PRODUCTOS XIVa, XVa, XVI, XVIIa

OBTENIDOS EN LA CICLOADICION FOTQUIMICA.

Se disolvieron 894 mg (2.06 mmoles) de la mezcla de productos de la cicloadición anterior en 7 ml de dimetil formamida seca, 0.9 ml de piperidina seca (11.05 mmoles, 5.3 eq) y 450 mg (2.9 mmoles, 1.4 eq) de cloruro de dimetil terburil silicio disueltos con 3 ml de dimetil formamida.

La reacción se efectuó a temperatura ambiente protegida de la humedad durante dos horas con agitación.

Al término de la reacción, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 20) hasta pH neutro, las fases orgánicas se secaron sobre bisulfato de potasio, decantándose y evaporándose el solvente a presión reducida.

La reacción fue purificada por cromatografía en capa delgada (hexano : Acetato de etilo 80:20), obteniendo 851 mg (77.2%) de los productos XIVb, XVb, XVIb, XVIIb,

I.R. (película) ν_{\max} 2940-2870 cm^{-1} (C-H), 1740 cm^{-1} (C=O), 1600 cm^{-1} (C=C), 1245 cm^{-1} (C-O), 835-770 cm^{-1} (O-Si).

R.M.N. (CCl_4) señal simple en 0.89 ppm 12 H, (CH_3 -C-20 y (CH_3)₃-C-Si); señal múltiple 1.07-2.5 ppm, 20 H; señal simple 1.93 ppm 3 H (CH_3 -CO-O-); señal simple 1.97 ppm 3 H (CH_3 -CO-C-); señal simple 3.59 ppm 3 H (CO_2CH_3); señal múltiple 4.0 ppm 1 H (C-H C-15); señal múltiple 5.0-5.5 ppm 5 H (CH=CH cis, CH=CH trans, y C-H C11').

METANOLISIS DE LOS PRODUCTOS XIVb, XVb, XVIb, XVIIb

A 916 mg (1.6 μmoles) de la mezcla de estereoisómeros XIVb, XVb, XVIb, y XVIIb, se le adicionaron con agitación 9 ml de metanol, 330 mg de carbonato de potasio y 0.5 ml de agua. La mezcla de reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Al término de la reacción se extrajo con éter, agua y solución saturada de sal (3 x 25), las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, decantándose y evaporando el disolvente.

Se purificó por cromatografía en capa delgada (hexano: Acetato de etilo 75:25) obteniéndose 650 mg (77.1%) con un $R_f = 0.42$

I.R. (pellicula) $\left. \begin{array}{l} \text{max} \\ \text{min} \end{array} \right\} \begin{array}{l} 3450 \text{ cm}^{-1} \text{ (O-H)}; 2940\text{-}2870 \text{ cm}^{-1} \text{ (C-} \\ \text{H)}; 1740 \text{ cm}^{-1} \text{ (C=O)}; 1245 \text{ cm}^{-1} \text{ (C-O)}; \\ 835\text{-}770 \text{ cm}^{-1} \text{ (O-Si)}. \end{array}$

R.M.N. (CCl_4) señal simple en 0.88 ppm 12 H (CH_3 C-20 y CH_3 C-Si); señal simple en 2.57 ppm 1 H (O-H C-11'); señal simple 3.7 ppm 3 H (CO_2 CH_3); señal múltiple 4.15 ppm 1 H (C-H C-15); señal múltiple 4.5 ppm 1H (C-H C-11); señal múltiple en 5.53 ppm 2 H (CH=CH cis); señal múltiple en 5.63 ppm 2 H (CH=CH trans).

OXIDACION DE ALCOHOL DEL CICLOBUTANO XIX, XX,

. XXI y XXII

350 mg (0.69 mmoles) de la mezcla de estereoisómeros de la reacción anterior XIX, XX, XXI, XXII, se disolvieron con 3 ml de cloruro de metileno seco, con agitación se le añadió 387 mg (1.02 mmoles, 1.5 eq) de PDC (dicromato de piridina), la reacción se llevó a cabo protegida de la humedad a temperatura ambiente durante 22-24 horas.

La reacción se siguió por ccj (hexano: Acetato de etilo 8:2), al término de ésta se le agregó éter para precipitar las sales de cromo, después se pasó por una columna de sílica 70-230 mesh y se evaporó el di solvente a presión reducida.

La purificación se llevó a cabo por cromatografía en placa fina (hexano: AxOEt 90:10 2 veces), obteniéndose 222 mg de las dicetonas - XXVII y XXVIII y 43 mg que se recuperan de materia prima, por tanto en base al recuperado el rendimiento es de 75.8%.

J.R. (película) ν_{max} 2960-2860 cm^{-1} (C-H); 1790 cm^{-1} (C=O del ciclobutano); 1740 cm^{-1} (C=O del CO_2CH_3); 1250 cm^{-1} (C-O); 830-770 cm^{-1} (O-Si).

R.M.N. (CCl_4) señal simple 12 H en 0.88 ppm (CH_3 C-20 y $(\text{CH}_3)_3\text{-C-Si}$); señal simple en 3.58 ppm 3 H (CO_2CH_3); señal múltiple 4.09 ppm 2 H (C-H C-15 y C-H C-11); señal múltiple en 5.46 ppm 2 H (CH=CH cis); señal múltiple en 5.63 ppm 2 H (CH=CH trans).

OBSTENCION DE LAS LACTONAS XXIX Y XXX

613 mg (1.21 mmoles) de las dicetonas XXVII y XXVIII, se colocaron en un matraz de bola de 5 ml, adicionandole 1.82 ml de una mezcla ácido acético-agua 9:1, manteniendolo la temperatura en 0°C, con agitación se agregaron 0.5 ml (2.18 eq, 2.46 mmoles) de peroxido de hidrogeno al 30%.

Se dejó la reacción por 20 horas a esa temperatura, al cabo de ese tiempo se extrajo con acetato de etilo, lavándose con solución saturada de sal hasta pH neutro.

Se juntaron las fases orgánicas, secándose sobre sulfato de sodio anhidro y evaporándose a presión reducida.

Se obtuvieron 600 mg del producto crudo, disolviéndose en 7 ml de dimetil formamida seca, con agitación se le adicionaron 0.6 ml de piridina seca y 370 mg de cloruro de dimetil terbutil silicio disuelto en - 1.5 ml de dimetil formamida (DMF). La reacción se llevó a cabo protegida de la humedad por tres horas a temperatura ambiente. Después se extrajo con éter y solución saturada fría de sal hasta pH neutro, secándose las fases orgánicas sobre bisulfato de potasio y evaporándose a sequedad a presión reducida.

Las lactonas se purificaron por cromatografía en placa preparativa, utilizando como eluyente hexano - Acetato de etilo 85:15 2 veces.

Obteniéndose un rendimiento de 36.4% de la lactona más polar XXIX y 36.9% de lactona menos polar XXIX, recuperando 12.9% de materia prima XXVII - XXVIII.

I.R. (película) ν_{max} 2950-2880 cm^{-1} (C-H), 1790 cm^{-1} (C=O de lactona), 1740 cm^{-1} (C=O, CO-O-), - 1150 cm^{-1} (C-O), 835-770 cm^{-1} (0-94).

R.M.N. (CCl_4) señal simple en 0.92 ppm 12 H (CH_3 C-20 y $(\text{CH}_3)_3\text{-C-Si}$); señal múltiple 1.26 - 2.75 ppm 20 H; señal simple en 3.7 ppm 3 H (CO_2CH_3); señal múltiple 4.2 ppm 1 H (C-H C-15); un triplete en 5.03 ppm 1 H (C-H C-11); señal múltiple 5.45 ppm 2 H (CH=CH cis); señal múltiple en 5.76 ppm 2 H (CH=CH trans).

$\text{C} \rightarrow \text{D}_2^{\text{O}}$ (metanol) = + 2.27

R.M.N. (CCl_4) señal simple en 0.90 ppm 12 H (CH_3 C-20 y $(\text{CH}_3)_3\text{-C-Si}$); señal múltiple 1.23 - 1.73 ppm 20 H; señal simple 3.7 ppm 3 H (CO_2CH_3); señal múltiple 4.2 ppm 1 H (C-H C-15); doblete de doblete en 4.9 ppm (C-H C-11) ($J=8$ Hz y $J=5$ Hz); señal múltiple en 5.46 ppm 2 H (CH=CH cis); señal múltiple en 5.7 ppm 2 H (CH=CH trans).

$\text{C} \leftarrow \text{D}_2^{\text{O}}$ (metanol) = - 12

Conclusiones:

- 1.- Se establecen las condiciones de reacción para la adición fotoquímica.
- 2.- Se prueba que la fotoadición es altamente regioselectiva.
- 3.- Queda establecido la utilidad del método fotoquímico para la introducción de sustituyentes en la posición 10 de las prostaglandinas.
- 4.- Se propone la estereoquímica de las lactonas obtenidas, en base a la espectroscopía de R.M.N.
- 5.- Dos prostaglandinas modificadas de la familia E fueron sintetizadas en un proceso que involucra cuatro pasos.

.....

- 1.- H.S. Von Euler, Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 175, 78 (1938)
- 2.- a) A.J. Weinheimer and R.L. Spraggins, Tetrahedron Letters, 5183 (1969).
b) W. P. Schneider, R.D. Hamilton, L.E. Rhuland, J. Am. Chem. Soc., 94, 2122 (1972)
- 3.- R. Kuzrok and C. Lieb, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 26, 268 (1930)
- 4.- H.S. Von Euler, J. Physiol. Lond., 88 215 (1930).
- 5.- a) S. Bergström and J. Sjövall, Acta Chem. Scand., 11 1086 (1957)
b) S. Bergström and J. Sjövall, Acta Chem. Scand., 14 1963 (1960)
- 6.- a) E.J. Corey R. Moyori, T.K. Schang, J. Am Chem. Soc., 91, 2586 (1970)
b) G. Just, C Simonovich, F.H. Lincoln, W.P. Schneider, U. Anz, G.U. Spero and J. E. Pike, J. Am Chem. Soc., 91, 5364 (1969).
c) J. Fried, C.H. Lin, J.C. Sih, P. Dalven and G.F. Cooper, J. Am Chem. Soc., 94, 4342 (1972) y referencias ahí citadas.
- 7.- a) S. Abrahamson, S. Bergström, B. Samuelson, Proc. Chem. Soc. 1962 332 (1962).
b) S. Abrahamson, Acta Cryst., 16, 409 (1963).
c) S. Bergström, Science, Vol 191, marzo (1976)
- 8.- N. H. Anderson and P.W. Kamell, Arch. Intern. Med., 133, 30 (1974) y referencias ahí citadas.
- 9.- a) B. Samuelson, J. Am Chem. Soc., 87, 3011 (1965).
b) B. Samuelson, Annals of N.Y. Acad. of. Sci., 180 76 (1971)
- 10.- Informe anual a CONACYT del proyecto "Investigación sobre la extracción de prostaglandinas de corales blandos y su explotación nacional con el fin de preservar el recurso". Realizada por la Facultad de Química (1971).
- 11.- G. A. Garcia and. C. Rius, J. Chem Soc. Perkin I, 810 (1973).

- 12.- P. Crabbe, G. A. Garcia and C. Rius, Tetrahedron Letters, 29 2951 (1972).
- 13.- a) O.L. Chapman, T. H. Koch, et al, J Chem. Soc. 9, 585 (1964).
b) P. Eaton, J. Am. Chem. Soc., 84, 2344 y 2454 (1962).
- 14.- E. J. Corey, J. D. Bass, R. Lemhieu and R.B. Mitra., J. Am. Chem. Soc., 86, 5570 (1964).
- 15.- P. Sunder, P.H. Nelson, et al. J. Org Chem., 34, 3779 (1966).
- 16.- D.C. Onley and J.J. Bloomfield, J. Chem. Soc., 3445 (1975).
- 17.- a) P. E. Eaton and K. Lin, J. Am. Chem. Soc., 86, 2087 (1964).
b) J. G. Calvert and J.W. Pitts "Photochemistry" pag 528
John Wiley & Sons Inc.
- 18.- Kenji Mori and M. Sasaki, Tetrahedron Letters, 15, 1328 (1979)
- 19.- E.J. Corey, A. Venkateswarlu, J. Am. Chem. Soc., 94 (1972).
- 20.- M.J. Bogdanovic, T. Ambelang and B. M. Trost, Tetrahedron Letters, 12, 929 (1973).
- 21.- E. J. Corey and G. Schmidt, Tetrahedron Letters, 5, (1979).

... ↩

- 12.- P. Crabbe, G. A. Garcia and C. Rins, Tetrahedron Letters, 29 2951 (1972).
- 13.- a) O.L. Chapman, T. H. Koch, et al, J Chem. Soc. 9, 585 (1964).
b) P. Eaton, J. Am. Chem. Soc., 84, 2544 y 2454 (1962).
- 14.- E. J. Corey, J. D. Bass, R. Lemhieu and R.B. Mitra., J. Am. Chem. Soc., 86, 5570 (1964).
- 15.- P. Sunder, P.H. Nelson, et al. J. Org Chem., 34, 5779 (1966).
- 16.- D.C. Owsley and J.J. Bloodfield, J. Chem. Soc., 3445 (1975).
- 17.- a) P. E. Eaton and K. Lin, J. Am. Chem. Soc., 86, 2087 (1964).
b) J. G. Calvert and J.N. Pitts "Photochemistry" pag 528
John Wiley & Sons Inc.
- 18.- Kenji Nozi and H. Sasaki, Tetrahedron Letters, 15, 1328 (1979)
- 19.- E.J. Corey, A. Venkateswarlu, J. Am. Chem. Soc., 94 (1972).
- 20.- M.J. Bogdanowicz, T. Ambelang and B. H. Trost, Tetrahedron Letters, 12, 923 (1973).
- 21.- E. J. Corey and G. Schmidt, Tetrahedron Letters, 5, (1979).