

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DEL ACIDO 2 - CICLOPENTAN (2'-
HIDROXI - 5' - METILEN- OXO) ACETICO-
2' - O - LACTONA

ROSA LUZ CORNEJO ROJAS

Q U I M I C O

21

1973

99



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.

JURAGO ASIGNADO ORIGINALMENTE:

Presidente: Dra. Elvira Santos

Vocal: Sr. Helio Flores

Secretario: Mto. Mauro Cruz H.

Primer Suplente: Mto. José Antonio Noguez

Segundo Suplente: Mta. Irma *Perdomo*

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES 4o. Piso
FACULTAD DE QUIMICA.

SUSTENTANTE:

ROSA LIZ CORTIJO ROJAS

ASESOR DEL TEMA:

DR. ELVIRA SANTOS

A MIS PADRES

Con todo cariño y admiración

A MI QUERIDO HERMANO

A CONSUELO BALAGUER

Con sincera admiración y cariño

Con todo cariño a Rodolfo

Agradezco a la Dra. Elvira Santos
de Flores, su valiosa dirección,
así como las indicaciones, que
hicieron que llevara a feliz
termino este trabajo.

Expreso mis más sinceras gracias
a todos los investigadores de
Química Orgánica de la División
de Estudios Superiores por la
valiosísima ayuda en el desarro-
llo de este trabajo.

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

En el año de 1913 Battezz y Boulett (1), encontraron que los extractos de próstata humana tenían un marcado efecto depresor en la presión sanguínea de los perros. Más tarde en 1930 Kuzrok y Lieb (2) - observaron que tiras de útero humano, se contraían o relajaban al estar en contacto con el plasma seminal humano. En este mismo año, independientemente Goldblatt y Von Euler (3), describieron las propiedades farmacodinámicas del fluido seminal del hombre y del carnero.

Estas sustancias biológicamente activas se les dió el nombre de ve siglandinas (5). Pero en 1936 fué cuando Von Euler (4) les dió el nombre con el que actualmente se les conoce y es el de Prostaglandinas.

Durante la segunda Guerra Mundial, fué abandonada la investigación de este compuesto y aunque en 1946 Von Euler (6) y otros investigadores continuaron el estudio de estas sustancias, no hubo grandes avances, debido a la ausencia de una fuente natural que abasteciera en cantidades satisfactorias las prostaglandinas.

No fué sino hasta el año de 1957 en que Bergstrom y Sjövall (7) aislaron a partir de vesículas seminales de ovejas, dos compuestos cristalinos en forma pura: La prostaglandina E - 1 (PGE - 1) y la prostaglandina F - 1α (PGF - 1α) y en el año de 1962 estos investigadores determinaron su estructura (8).

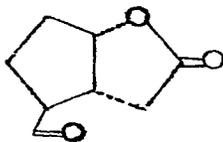
Estos compuestos han ido alcanzando una gran importancia debido a que tienen una aplicación terapéutica potencial muy amplia, como baso depresores, bronco dilatadores, reguladores del metabolismo, agentes antiseoretos gástricos, inductores del parto, antiinflam-

torios, en el control de la natalidad, además de que juegan un papel muy importante en algunos procesos vitales (9-13)

Todo lo anterior aunado a la pequeña cantidad que se podía aislar de estos materiales ha hecho que los investigadores buscaran el camino para sintetizar estos productos, así como modificaciones de ellos.

Estos trabajos de investigación en las síntesis total de estos compuestos, se iniciaron en 1966, (14). Son varios los grupos de investigadores que han actuado la síntesis total de prostaglandinas, sin embargo inicialmente fueron 3 los más importantes: los del grupo Sp John (15), los de la Universidad de Harvard (16), los de la Universidad de Chicago (17).

En este trabajo se trató de sintetizar uno de los intermediarios de la síntesis de Corey por otro método diferente al ya usado, es un casino en el cual se pone en práctica la contracción de anillo desarrollada por Fetizó (18).



PARTE TEORICA

PRIMERA PARTE.

Con los trabajos de Von Euler (19) se empezaron a caracterizar ciertas sustancias biológicamente activas que parecían ser ácidos tipo lípidos.

A éstas sustancias se les dió el nombre de prostaglandinas. Actualmente el nombre de prostaglandinas se ha usado como término genérico para una familia de derivados relacionados con el ácido prosta - noico (20)

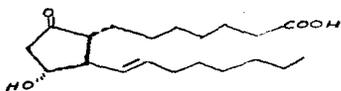


Las prostaglandinas que se han encontrado en forma natural, son ácidos grasos de 20 carbonos, conteniendo un anillo de ciclo pentano. Hasta ahora han sido 13 las prostaglandinas naturales encontradas, las cuales se han clasificado en dos grupos: las prostaglandinas primarias que a su vez se subdividen en las series E y F. Las prostaglandinas restantes recibieron el nombre de Prostaglandinas secundarias, por considerarse que resultan de transposiciones o deshidrataciones que sufren las moléculas de prostaglandinas primarias E - 1 y E - 2

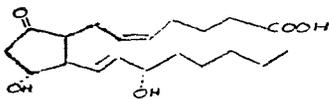
Las prostaglandinas primarias E, tienen un grupo cetónico en la posición C-9, a diferencia de las F que tienen un grupo α -OH en C-11 y

en C - 15. A cada una de las 3 series pertenecen 3 prostaglandi -
nas que se diferencian por el número de dobles ligaduras:

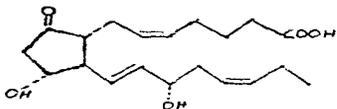
SERIE E



Acido 11 α , 15-dihidroxi-9
cetoprost-13-enoico 2

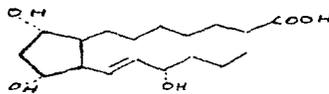


Acido 11 α , 15-dihidroxi-9
cetoprost-5, 13-dienoico 4

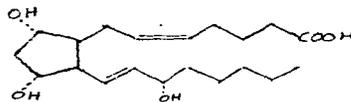


Acido 11 α , 15-dihidroxi-9
cetoprost-5,13,17-trienoico 6

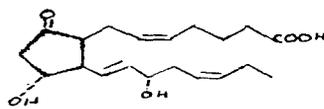
SERIE F



Acido 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-
prost-13-enoico 3

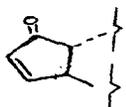


Acido 9 α , 11 α , 15-trihidroxi -
prosta-5, 13 dienoico 5

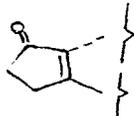


Acido 9 α , 11 α , 15-trihidroxi -
prosta-5,13,17-trienoico 6

Las prostaglandinas secundarias como ya se dijo, provienen de la -
deshidratación o transposición que sufren las prostaglandinas pri -
marias E - 1 y E - 2

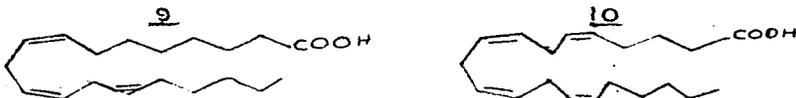


Prostaglandina A 7
PGA



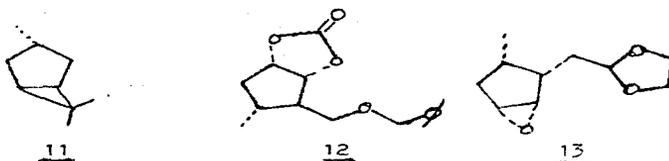
Prostaglandina F 8
PGF

Se han realizado varios trabajos sobre la biosíntesis (21) y el metabolismo (22) de las prostaglandinas. De estos estudios, resultó que las prostaglandinas son sintetizadas enzimáticamente a partir de ácidos carboxílicos insaturados de 20 átomos de carbono. Por ejemplo el ácido 3, 11, 14 trien araquidónico 9 produce las \pm PGE-1 y PGF - 1α ; y el ácido 5, 8, 11, 14 insaturado correspondiente 10 que produce la PGE - 2 y la PGF - 2α .



El que hasta el año de 1968 las prostaglandinas fueran sólo obtenidas de fluidos y tejidos humanos y animales, hizo que se tratara de obtener estas sustancias por métodos químicos llevándose a cabo una serie de síntesis, no obstante han sido sólo 3 síntesis las que llevan a las 6 prostaglandinas primarias y son la síntesis del grupo Upjohn (15) las del grupo de la Universidad de Harvard (16) y las del grupo de la Universidad de Chicago (17). En los últimos dos años se han incrementado el número de investigadores en el mundo que trabajan intensamente tratando de obtener nuevas síntesis, o buscando un modo de ahorrar pasos en las síntesis ya descritas (44, 45, 46)

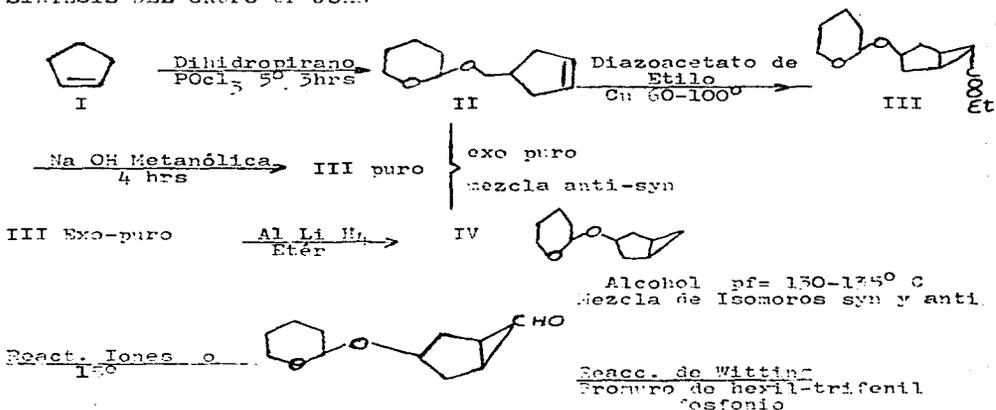
Las tres síntesis iniciales tienen la característica de utilizar un intermediario común (11 12 13) respectivamente a partir del cual se obtienen las seis prostaglandinas primarias.

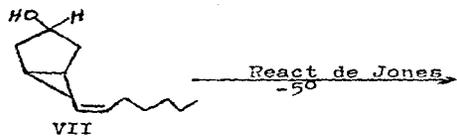
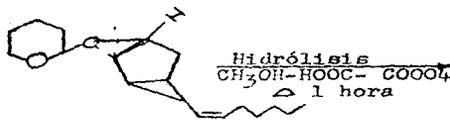


De estas síntesis parece más fácil de desarrollar la de la Universidad de Harvard, pues no tienen problemas de la separación de isómeros, debido a que los centros asimétricos están controlados estereoespecíficamente. Y además en especial el intermediario 12 es sumamente versátil. Recientemente en el año de 1973 salió la síntesis total de prostaglandinas de Charles J. Sih. A continuación se hace un breve resumen de las tres síntesis

ESQUEMA I

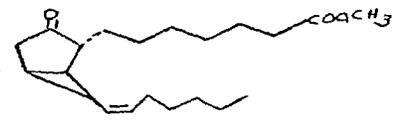
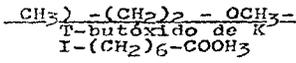
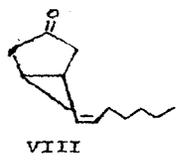
SÍNTESIS DEL GRUPO UP JOHN





VI Olefina cruda 0-80°
4 isómeros presentes

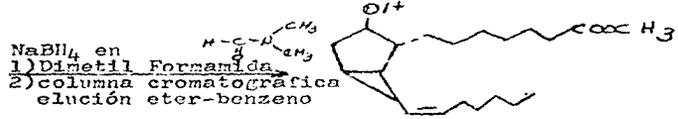
Alcohol
4 Isómeros



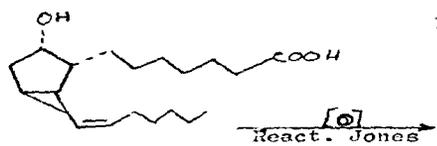
VIII

IX

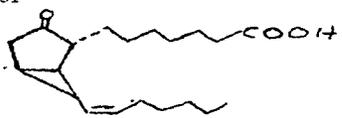
2 Isómeros cis-trans 11



Hidrólisis
NaOH Metanólico



X
Ester

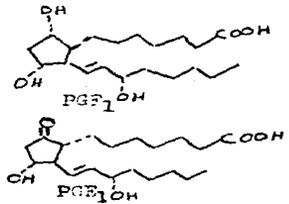


IX a

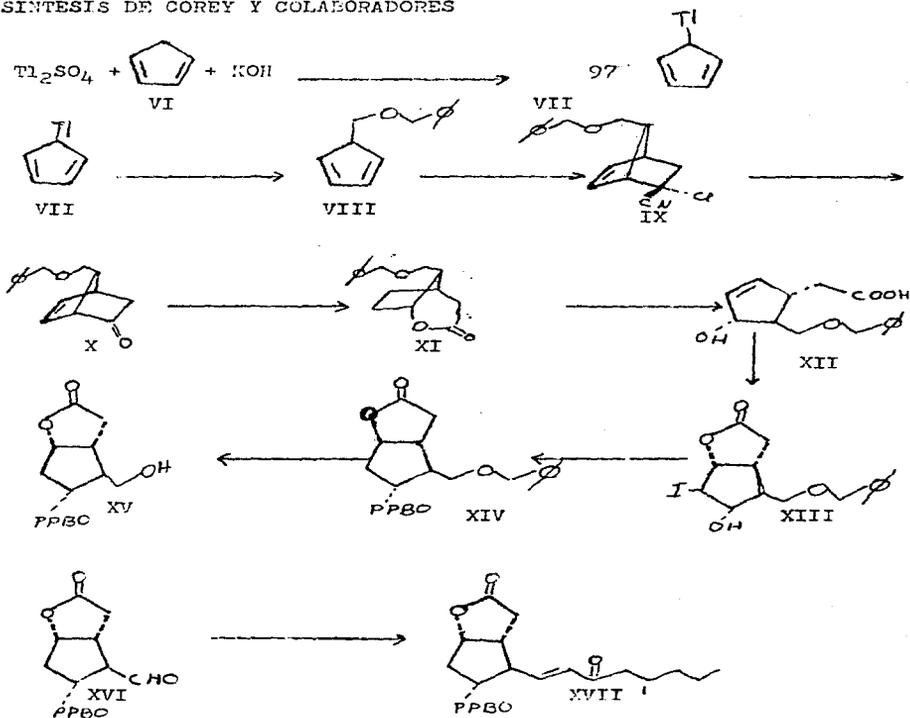
XI Acido

- IX a
 1) HCO₂H (HCO₂H-H₂O₂)
 2) Na₂CO₃
 3) Evaporación
 XI
 4) Na₂CO₃(aq)
 5) acid. pH=2
 6) extracción eter

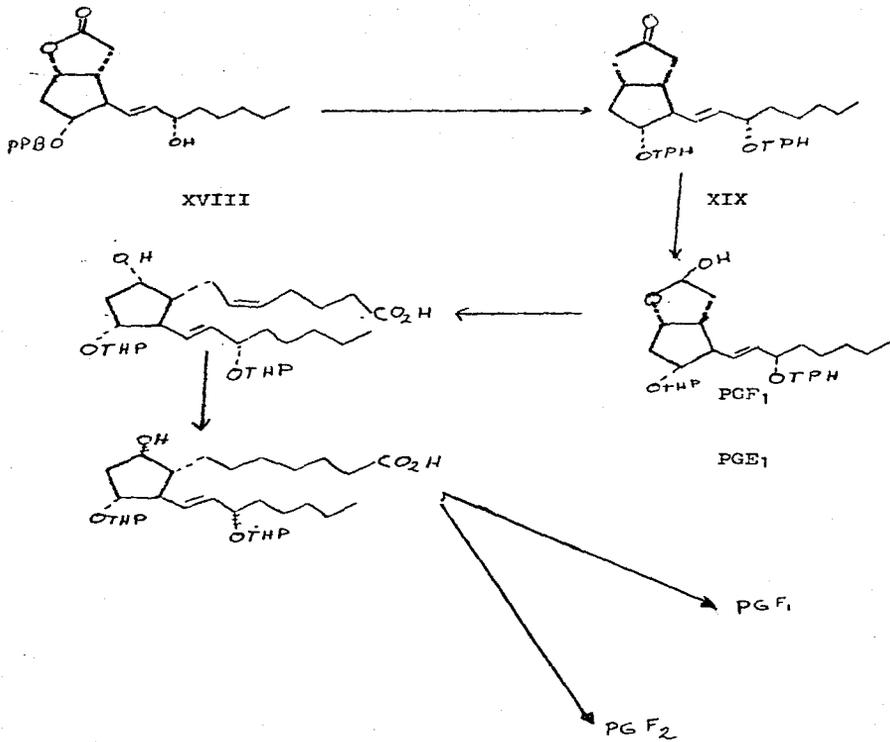
Mezcla separable



ESQUEMA II
 SINTESIS DE COREY Y COLABORADORES

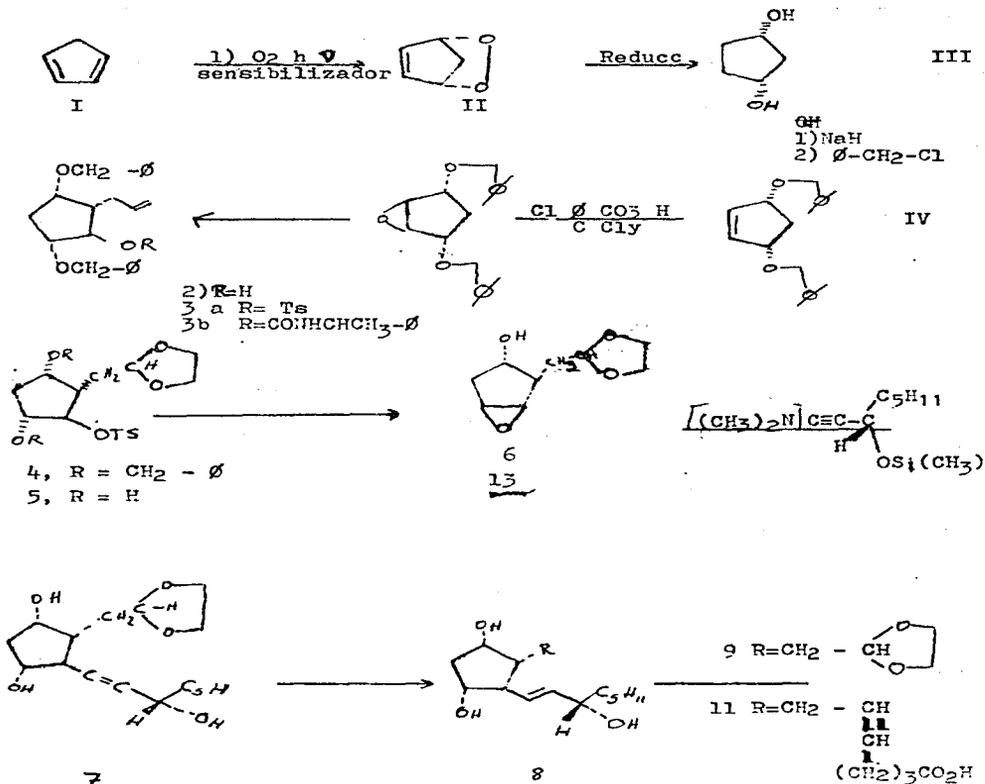


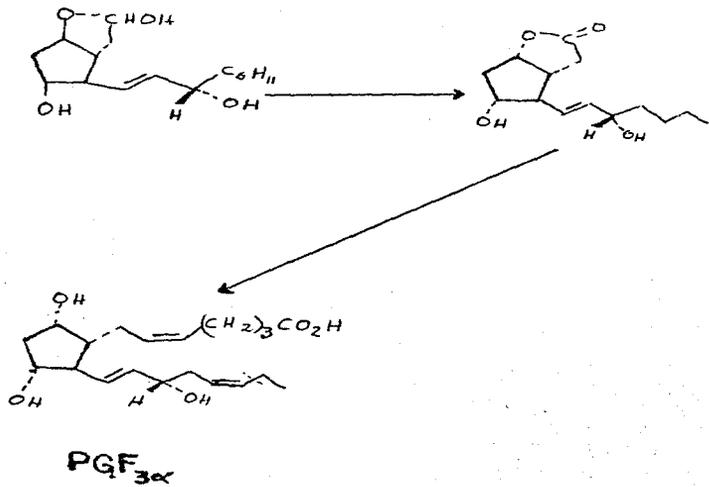
12

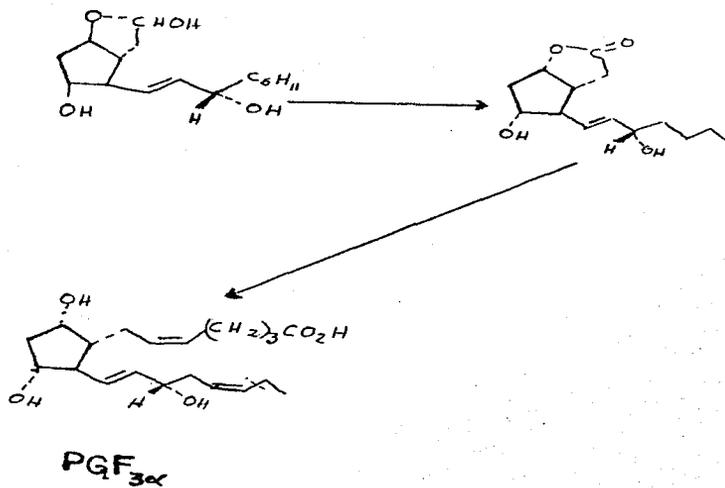


ESQUEMA III

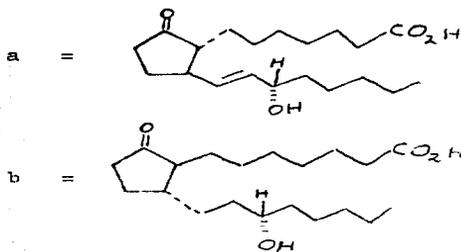
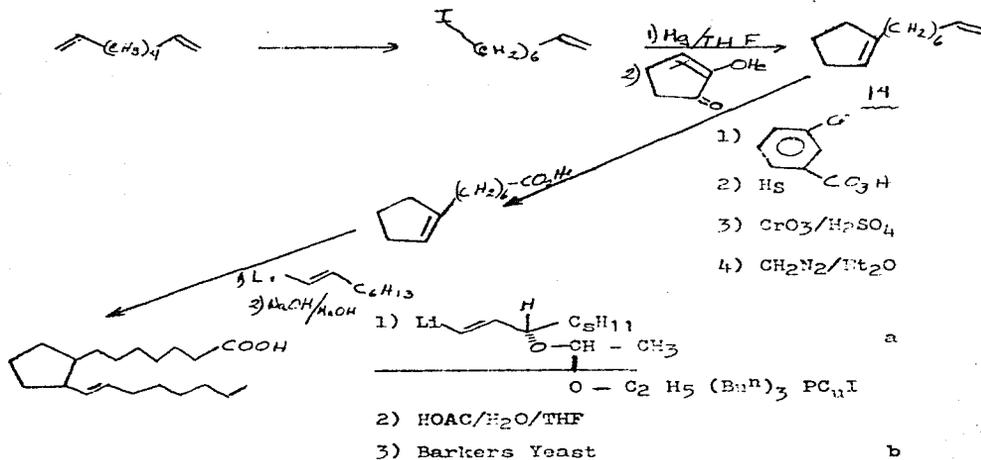
SINTESIS DE FRIED Y COLABORADORES.







ESQUEMA IV
SINTESIS DE SIM Y COLABORADORES.



ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LAS PROSTAGLANDINAS.

Hasta ahora han sido identificadas un total de 13 prostaglandinas en el semen humano, 5 de las cuales son primarias y las 3 restantes son prostaglandinas secundarias. La única prostaglandina primaria que no ha sido identificada en el semen humano es la $\text{PGF}_{3\alpha}$. Las cantidades aproximadas de las 5 prostaglandinas primarias que contiene el semen humano normal por cm^3 son los siguientes: PGE_1 25 μg ; PGE_2 23 μg ; PGE_3 6 μg ; $\text{PGF}_{1\beta}$ 3 μg ; $\text{PGF}_{2\alpha}$ 4 μg ; y aunque en el organismo femenino no se ha encontrado el sitio de formación de las prostaglandinas, se considera que los órganos responsables para la biosíntesis de estas sustancias en el organismo masculino son las visículas.

Las prostaglandinas han sido detectadas en una gran variedad de órganos tales como pulmones, cerebro, riñones, páncreas, timo, así como en el útero, iris y fluido menstrual. Todas las prostaglandinas tienen un marcado efecto fisiológico sobre la actividad de la musculatura lisa, en general las prostaglandinas de la serie E, actúan como relajantes, mientras que los compuestos de la serie F tienen la propiedad opuesta. Sus efectos se ejercen a cantidades tan pequeñas como 10^{-11} gramos por kilogramo de peso corporal.

PROSTAGLANDINAS EN LA REPRODUCCIÓN.

Hay suficiente evidencia de que las prostaglandinas, afectan el músculo liso del tracto reproductor de las hembras. El semen humano afecta la contractilidad de cortes del miometrio humano *in vitro*.

Además, la introducción del semen en el lumen uterino, da una respuesta marcadamente estimulante. Es casi seguro que estos efectos del semen, son debidos a la presencia de prostaglandinas (32)

La absorción vaginal de la PGE_1 , ha sido demostrada en humanos usando compuestos marcados isotópicamente, y por efectos registrados en las contracciones del miometrio; las prostaglandinas de la serie E, usualmente inhiben el corte de miometrio aislado, la sensibilidad es mayor en tejido removido, cerca del tiempo de la ovulación (33)

En una prueba realizada en 12 mujeres con inyecciones de PGF_2 por vía intravaginal cada dos horas, se provocó el aborto en todos los casos con una dosis 10 veces menor a la usada por vía intravenosa.

En todas las pruebas realizadas se presentaron efectos colaterales como vómito diarrea, lo que indica que las prostaglandinas también actúan como estimulantes de los músculos del sistema digestivo. Las propiedades de las prostaglandinas sobre el músculo uterino y trompas de falopio, también pueden ser aprovechadas en la prevención del aborto, en la regulación del ciclo menstrual, en la fertilidad de mujeres estériles o en el control de la reproducción (34)

En el sistema reproductivo masculino las prostaglandinas, ayudan a la migración de los espermatozoides, mediante la relajación del cuerpo uterino, útero y trompas de falopio, este efecto es causado por las prostaglandinas E (35)

En el sistema cardiovascular las PGE_1 y PGI_2 actúan como poten-

tentes vaso dilatadores y como consecuencia reducen la presión sanguínea, la PGE₁ es diez veces más activa que la PGE₂, mientras que la PGE₂, actúa como vaso constrictor pero sus efectos son más debiles.

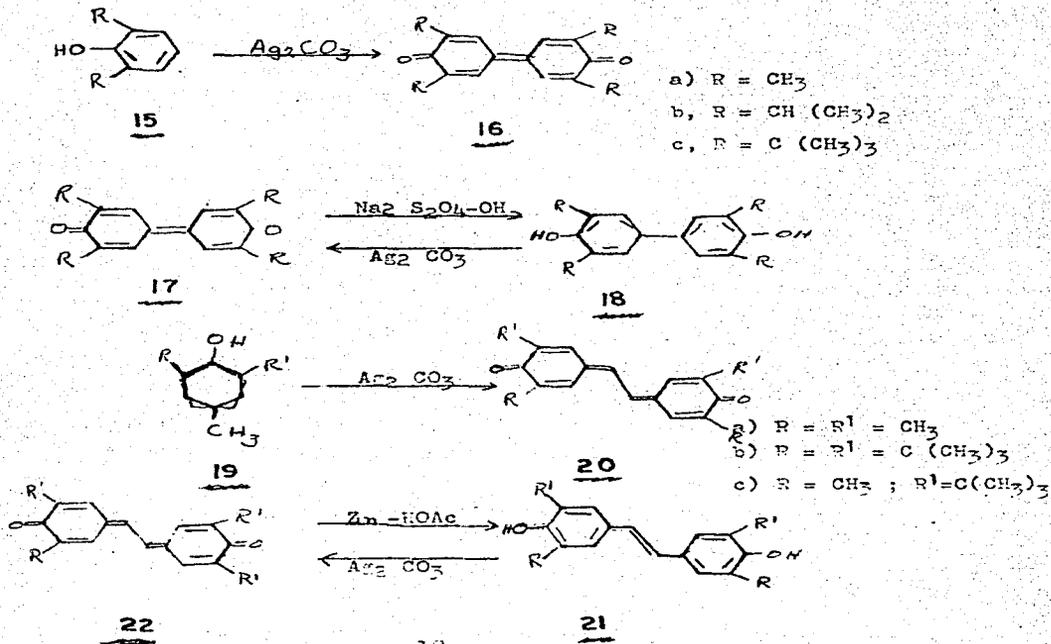
Las prostaglandinas también tienen efectos sobre el sistema pulmonar, y la PGE₂ actúa como potente broncodilatador. Se ha demostrado que la PGE₁ aplicada en aerosol incrementa el volumen de expiración y dilata las fosas nasales, sin efectos en la presión sanguínea, por lo que se ha sometido a investigación en el tratamiento de pacientes asmáticos. En el sistema gastrointestinal, estas substancias tienen efectos estimulantes en el músculo digestivo y son fuertes inhibidores de la secreción ácida gástrica. También se tienen evidencias de que las prostaglandinas poseen potentes efectos en el metabolismo de lípidos, y actúan como reductores de los niveles de ácidos grasos libres, en el plasma, siendo la serie E mucho más activa que la F. Por otra parte se ha demostrado que la PGE₁ antagoniza el efecto estimulante de gran número de compuestos hormonales, de tal manera que parece ser un modulador del metabolismo intracelular.

Por todo lo anteriormente dicho se puede deducir el porqué las prostaglandinas han adquirido tanta importancia, y aunque aún se requieren muchos estudios para poder llegar a ser usadas como fármacos, es posible que lleguen a ser los agentes terapéuticos más novedosos.

SEGUNDA PARTE.

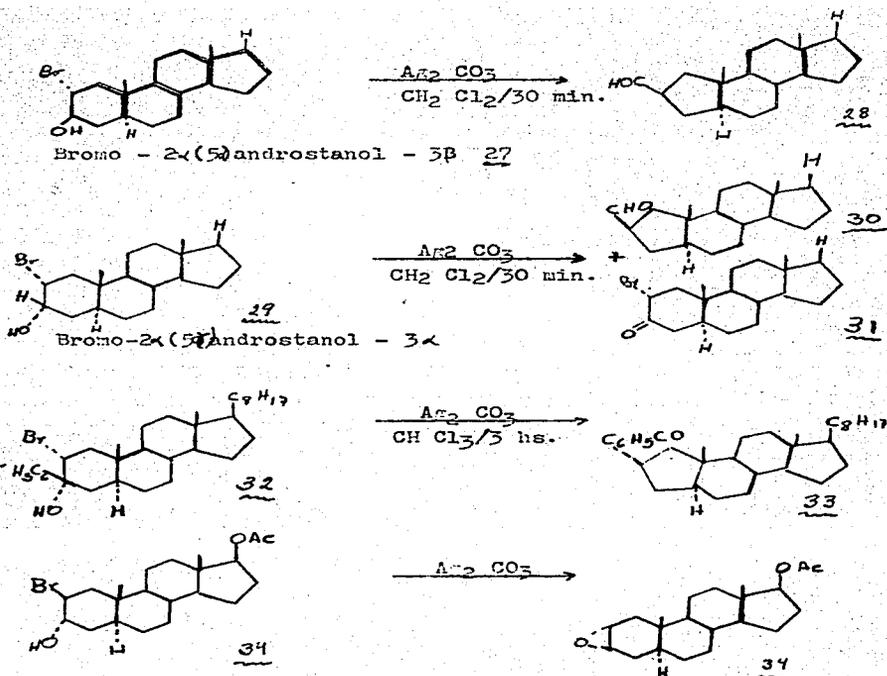
Inicialmente (23) el carbonato de plata sobre celita se utilizó - como un excelente oxidante en medio neutro de alcoholes primarios y secundarios al aldehído o cetonas respectivamente, obteniéndose en la mayoría de los casos rendimientos excelentes. Posteriormente este reactivo se utilizó para efectuar una copulación oxidativa de fenoles impedidos (24) a la correspondiente difeno y - estilbena quinonas.

ESQUEMA V



celita, obteniendo resultados variables: en algunos casos 100% de contracción de anillo, en otros 100% formación de epóxido y - casos intermedios en los que se obtiene mezcla de contracción y únicamente oxidación de alcohol a la acetona correspondiente.

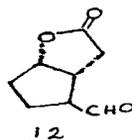
ESQUEMA VI



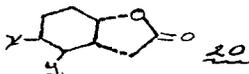
D I S C U S I O N

Como ya se mencionó en la introducción el objeto de este trabajo es sintetizar el intermediario 12 del cual parte Corey para las síntesis de las prostaglandinas primarias, utilizando el método de contracción de Pétizon (26)

Acido - 2 [ciclopenta(2' - Hidroxi -5' -metileno-oxo)] acético -2'- O - Lactona



Para poder utilizar este método de contracción es necesario obtener la siguiente bromhidrina: 10

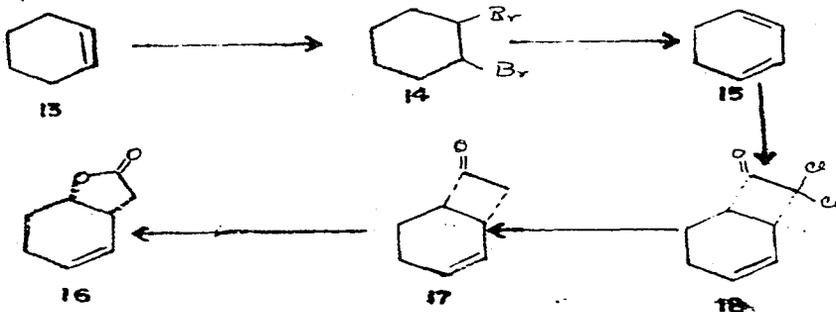


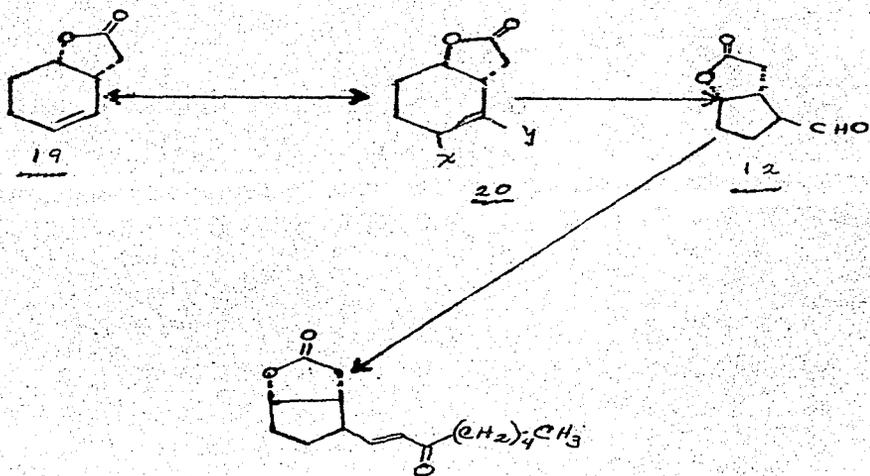
a: X = OH ; y = Br

b: X = Br ; y = OH

La ruta de la síntesis elegida se muestra en el siguiente diagrama:

ESQUEMA VII





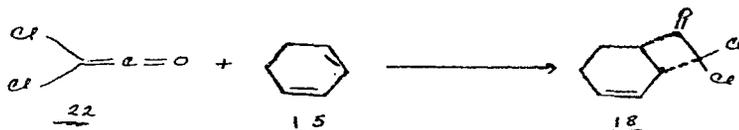
En el paso inicial se hizo reaccionar el ciclohexeno con bromo en tetracloruro y $EtOH$ absoluto a -5° . El producto así obtenido muestra propiedades físicas y espectroscópicas de acuerdo con las reportadas (28)

La obtención de 1,3 ciclohexadieno se hizo dehidrobromando el producto 14 con isopropóxido de sodio (29).

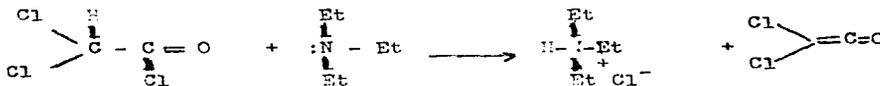
La síntesis de la dicloro cetona (50) se efectuó, haciendo reaccionar el 1,3 ciclohexadieno con cloruro de dicloro acetilo y trietilamina en hexano, manteniéndose la temperatura de la mezcla de reacción entre 26 y $28^{\circ}C$. El producto obtenido mostró en el infrarrojo

una banda característica de un cetóna cíclica de cuatro miembros en 1610cm^{-1} además a 3036cm^{-1} y 1694cm^{-1} la señal debida a hidrógenos vinílicos y a 727cm^{-1} la señal debida a $\text{C} = \text{C}$. Las señales de 2935cm^{-1} y 2850cm^{-1} fueron debidas a hidrógenos alicíclicos. En el espectro de RMN se observaron las siguientes señales a - 5.97ppm un multiplete que integra para dos hidrógenos correspondientes a los hidrógenos vinílicos. El hidrógeno alicíclico ter cero adyacente al dicloro metileno aparece en 4.09ppm. En 3.42ppm aparece otra señal múltiple que integra para un hidrógeno corres pondiente al hidrógeno terciario adyacente al $\text{C} = \text{O}$ y en 2ppm una señal amplia que corresponde a los 4 hidrógenos cíclicos secun - darios. (31)

La dicloro cetona (31) se forma por la adición de la dicloro ce - tona sobre uno de los dobles enlaces (32)

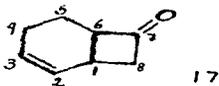


La dicloro cetona se forma in situ debido a una dehidrocloración del cloruro del dicloro acetilo con trietil amina.



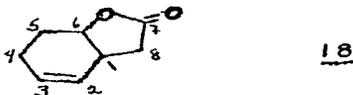
La dicloro cetona (32) se decoloró en presencia de Zn y ácido acéti - co manteniendo la temperatura de reacción entre $45 - 50^\circ \text{C}$. Dando un punto de ebullición de $40 - 70^\circ \text{C}/ 15\text{mm}$. El producto obtenido 12

(17) presentó en el IR una banda de absorción a 3025cm^{-1} correspondiente a la vibración C = C - H, otras bandas en 2950cm^{-1} y 2865cm^{-1} debidas a C - H - saturado; en 1732cm^{-1} aparece la banda fuerte - característica del grupo C = O y finalmente para la vibración C=C se asignó la banda que se encuentra en 1644cm^{-1} .



El espectro de RMN muestra en 5.93ppm una señal múltiple debida a los dos hidrógenos vinílicos y en 3.2ppm otro multiplete correspondiente a los hidrógenos (1, 6, 8 exo). Un multiplete correspondiente al H hidrógeno endo en C₃ ($J_{1,3\text{endo}} \approx J_{6,8\text{endo}} \approx 2.5\text{ppm} - J_{3\text{endo}}^2(8) = 15.$). A 1.9ppm una señal múltiple para los 4 hidrógenos de las posiciones 4 y 5.

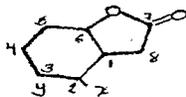
Una oxidación de Bayel Villiger en medio alcalino sobre la cetona produjo una lactona ¹⁸ cuyas constantes espectroscópicas que a continuación se mencionan estuvieron de acuerdo con la estructura (32)



En el IR presente una banda en 3010cm^{-1} correspondiente a =C-H, - en 2920 y 2850cm^{-1} otra banda correspondiente a C-H saturado, en 1775cm^{-1} una banda para C=O de la lactona (lactona de 5 miembros) y finalmente en 1220cm^{-1} ; C-O-C.

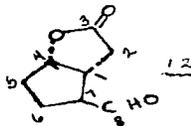
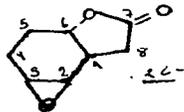
En RMN mostró señales en: 5.6ppm un doblete para los 2 hidrógenos de C₃ y C₂. En 4.4ppm multiplete para el carbono 6. En 2.3ppm un multiplete para dos hidrógenos del carbono 8. En 2.17ppm doblete-

para el hidrógeno del carbono 1. En 1.9ppm multiplete correspondiente a los cuatro hidrógenos de los carbonos 4 y 5.



La Bromhidrina se obtuvo con un rendimiento de 70% al tratar la γ -lactona 16 con NBS en agua por el método descrito por Guss y Rosenthal (4) para el ciclohexeno. Presentando las siguientes bandas en el IR: 3600-3100cm⁻¹ correspondiente a -OH. 2920cm⁻¹ y 2850cm⁻¹ C-H(saturado). 1775cm⁻¹ C=O de lactona de cinco miembros. 1,200cm⁻¹ y 1150cm⁻¹ banda de la def del carbonilo de lactona. 690cm⁻¹ y 620cm⁻¹ banda de C-Br. En RMN presentó las siguientes señales: En 4.6ppm multiplete para un hidrógeno del C-6, 3.3ppm multiplete para el hidrógeno de C-Br. En 3.6ppm multiplete para el hidrógeno del C-OH. En 2.9ppm multiplete para dos hidrogenos del C8. En 2.0ppm multiplete de un hidrógeno para C1. Finalmente en 1.9ppm multiplete para cuatro hidrógenos de los carbonos C4 y C5. Este espectro fué interpretado aproximadamente, pues daba señales muy complejas y por lo tanto no se podía leer con exactitud, debido a que se obtiene una mezcla de dos bromhidrinas.

Una vez obtenida la bromhidrina, se sometió a la reacción con carbonato de plata (24) en intento de obtener el ciclopentancarboxaldehído 12 pero desafortunadamente sólo se obtuvo en un tres por ciento, y en su lugar se formó el epóxido correspondiente.



Las señales que presentó IR fueron las siguientes: para el epóxido una banda correspondiente a C-H de C₂ y C₃. En 2950cm⁻¹ y 2830cm⁻¹ una banda para C-H (saturado). En 1775cm⁻¹, seguía absorbiendo la lactona. En RMN presentó las siguientes señales: En 4.5ppm un multiplete para un hidrógeno del C₆. Aparece una señal compleja en 3.3ppm correspondiente a los dos hidrogenos de C₂ y C₃. En 2.8 ppm se encuentra un multiplete que correspondería a los hidrógenos del C₆. Otro multiplete más aparece en 2.1ppm para el hidrógeno del C₁. Finalmente aparece una señal compleja para 4 hidrógenos en 1.8ppm de C₄ y C₅.

En el mismo espectro se veía el aldehído, apareciendo el hidrógeno del aldehído en 9.8ppm y las señales correspondientes al hidrógeno del C₁ en 2.4ppm y en 3.5ppm la señal del hidrógeno base del aldehído 12 Todo esto como decía antes fué aproximadamente, pues las señales eran muy complejas y no se podía distinguir bien.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

OBTENCION DEL 1,2 DIBROMO CICLOHEXANO 14 (36)

A un matraz redondo de dos litros y tres bocas, se le adaptó un embudo de separación de 500cc, un agitador mecánico y un termómetro.

En el matraz redondo se colocaron 123 g (1.5 moles) de ciclohexeno a una mezcla de 300 cc de tetracloruro de carbono y 15 cc de alcohol absoluto. El matraz se rodea por un baño de hielo sal. Se inicia la agitación y cuando la mezcla ha alcanzado una temperatura de -5°C , se agrega una solución de 210 g (67cc; 1.7 moles) de bromo en 145 cc de tetracloruro de carbono, por el embudo de separación a una velocidad tal, que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda de -1°C (la adición requiere cerca de 3 horas). Cuando el bromo ha sido agregado, el contenido del matraz es transferido directamente a un matraz modificado de Claisen y el exceso de tetracloruro y ciclohexeno son destilados por medio de un baño de agua. Poco después el baño de agua es reemplazado por uno de aceite y el producto destilado bajo presión reducida.

Hay una fracción de bajo punto de ebullición y por eso el dibromo ciclohexano destila a $99-103^{\circ}\text{C}/16\text{mm}$. El rendimiento es de 303 g. (95% del rendimiento teórico). Se le sacó espectro de IR y RMN - y sus señales coincidieron con las ya conocidas así como su punto de ebullición.

OBTENCION DEL 1,3 CICLOHEXADIENO 15 (37)

En un matraz de 2 litros de 3 bocas, provisto de un agitador mecánico y colocada para una destilación al vacío simple, son puestos

a reaccionar 500 ml de alcohol isopropílico, se inicia la agitación mecánica y se agregan 53 g (2.23 moles) de hidruro de sodio en hexano en pequeñas porciones. Al terminar se adopta un tubo en "Y" y por una de las salidas se coloca un termómetro que llegue hasta el nivel de la mezcla de reacción. Por la otra salida del tubo se pone un embudo de adición con goteo a presión igual que contiene 242 g del compuesto dibromado 14.

La temperatura de reacción se lleva hasta 110°C y el matríz receptor es enfriado en un baño de hielo alcohol isopropílico. Después que la mayoría del alcohol isopropílico se ha removido por destilación, se cambia el receptor y el sistema es evacuado por una bomba de vacío. Se inicia la adición del 1,2 dibromo ciclohexano y la rapidez de la adición se ajusta a que la temperatura de la mezcla se mantenga a 100-110°C sin calentamiento externo. La adición requiere cerca de 30 minutos.

La reacción se termina cuando la destilación es ya muy lenta. El destilado es lavado cuatro veces con porciones de 200 ml. de agua y la capa orgánica es secada con sulfato de sodio anhidro. El producto así obtenido se destila a una temperatura de 30-83°C con un rendimiento de 41.3 gramos (57.9% de rendimiento) del dieno.

OBTENCION DEL 3,3 - DICLORO BICICLO (4.2.0) OCT-2-EN-7ONA (38).

En un matríz redondo de un litro de tres bocas adaptado con dos embudos de adición y dos tubos de Claysen en cada una de las cuales se colocó por una de las bocas un embudo de separación, y en la segunda boca un termómetro en una de las tubos de Claysen y una salida de gas (hacia el extractor de gases) en la otra, se

colocó una solución de 20 g. (0.25 moles) de 1,3- ciclohexadieno en 200 ml. de hexano destilado de sodio, y simultáneamente - desde los embudos, se dejó gotear por un lado una solución de - 50.275 g (0.325 moles) de cloruro de dicloroacetilo en 250 ml - de hexano seco, y en el otro 50 g. (0.5 moles) de trietilami - na seca y destilada recientemente, diluida en 250 ml. de hexano seco.

La adición se efectuó en 4 horas, de tal manera que se mantuvo la temperatura entre 22°C, elevándose en algunas ocasiones hasta 29°C, casos en los cuales inmediatamente se bajaba enfriando - con hielo-agua.

A continuación se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas más e inmediatamente se filtró en buclner, lavando el sólido varias veces con 250 ml. de hexano - seco, reuniendo estos lavados con la solución original del pro - ducto. Se evaporó el disolvente en un rotavapor y el residuo - aceitoso se destiló al vacío para purificarlo (75-80°C/1mm; -- 68-73°C/ 0.3mm; 73-74°C/ 1mm) (38). El rendimiento fué de 35.8 g (75% del rendimiento teórico)

OBTENCION DEL BICICLO (4.2.0) OCT 2 EN 7 ONA, 17 (39)

En un matraz de bola de 250 ml se colocaron 19.1g (0.1 moles) -- de el producto 13 y 50 ml de ácido acético glacial. A continuación se adicionaron 32 g. de zinc en polvo en pequeñas porciones De inmediato se observó desprendimiento de calor, por lo que se enfrió con corriente de agua y se agitó todo esto manualmente durante 15 minutos. La reacción se llevo a cabo entre 45 y 50° C.

Después de 15 min. ya no hubo desprendimiento de calor; entonces se metió el matraz de reacción en un baño de aceite a 50-55°C con agitación magnética y eventualmente agitando con la mano para evitar la sedimentación del sólido. Después de 75 min. se elevó la temperatura gradualmente durante 10 min. hasta 90°C, agitando magnéticamente, adicionándose 6.5 g. más de zinc. Al cabo de 10 min. se enfrió la mezcla de reacción, se agregaron 50 ml. de éter y se filtró, recibiendo el filtrado sobre una solución de hielo agua de bicarbonato de sodio (la mayor parte del bicarbonato de sodio estaba sin disolver, aproximadamente 20 g. en 200 ml. de hielo-agua). El matraz se lavó con éter al igual que el sólido de la reacción y el lavado, junto con el primer filtrado, se lavó con tres porciones de solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase eterea se lavó hasta pH neutro con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente en rotavapor, quedando un aceite amarillo. El rendimiento práctico fue de 11.6 g (95% del rendimiento teórico).

El producto 17 así obtenido se purificó por cromatografía en placa fina, eluyéndolo con benceno.

NOTA:- Se pusieron 200 ml. de dioxano junto con el ácido acético y la dicloroacetona.

Los datos de IR y RMN concordaron con los datos reportados (39) - así como el punto de ebullición que fue de 69-75°C/15 mm.

OSTENSION DE LA LACTONA 15 (40)

9.76 g (0.03 moles) de la cetona 17 se colocaron en un matraz de bola de 500 ml., colocando éste en un baño de hielo-etanol has

ta que la temperatura de la materia prima fué de -10 a -5°C . Con agitación se adicionó una mezcla de 100 ml. de agua oxigenada al 32% y 200 ml de solución de hidróxido de sodio en agua-metanol (1 a 1) todo éste previamente enfriado a 0°C .

La mezcla de reacción se dejó en frío durante 30 min. luego se vertió en un embudo de separación y se adicionaron 200 ml. de éter, separándolo en dos fases después de agitar; la fase acuosa se lavó tres veces con éter, reuniendo éstos lavados con la solución original. La solución eterea se lavó dos veces hasta pH neutro con solución saturada de cloruro de sodio. La solución etérea se socó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se evaporó el disolvente en rotavapor, quedando un aceite amarillo. El producto se purificó por cromatografía en capa fina eluyendo con benceno-éter (19-1) para obtener la muestra que, espectroscópicamente estuvo de acuerdo con la estructura lactona 16.

Su espectro de IR presentó las siguientes bandas de absorción: $= 3010$ (d), 2920 (m), 2835 (d), 1775 (i) y 1220 (d) cm^{-1}

En NMR presentó las siguientes señales:

5.6 (mult., 2H); 4.6 (mult., 1H); 2.6 (mult., 1H); 2.17 (doblete, $-1=2.5, 1H$) 1.9 (mult. 4H)

OBTECION DE LA BROMHIDRINA (20) (41).

En un matríz de 25 ml. redondo se colocaron 27 mg de lactona (16) se adicionaron 37 mg de NBS (aproximadamente 2 milimoles) en un ml. de agua; la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, observándose que se formaba un sólido amarillento ciclososo. Luego se adicionó éter (30ml) y se pasó -

la suspensión a un embudo de separación para eliminar la fase acuosa; después de separar ésta, se lavó dos veces más con éter las soluciones etéreas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro para después evaporar el éter, quedando un líquido ligeramente amarillento y denso.

Su espectro de IR presentó las siguientes bandas:

3600-3100 (a); 2920 (m); 2850 (d); 1775 (i); 1200 (d); 1150 (m); 690 (d); 620 (m) cm^{-1}

En RMN presentó las siguientes señales:

4.6ppm multiplete; 3.3ppm multiplete; 3.6ppm multiplete; 2.3ppm multiplete; 2.0ppm multiplete; 1.9ppm multiplete.

Todos estos datos coincidieron con la estructura de la bromhidrina (20)

PREPARACION DE LA SUSPENSION DE CARBONATO DE PLATA SOBRE CELITA (42)

Una cantidad de celita de grado aceptable comercialmente (No. 535) se lava con metanol que contiene 10% en volumen de ácido clorhídrico. Se filtra, y después se lava con agua destilada hasta que los lavados ya no muestran reacción de ácido, probando con nitrato de plata.

30 g. de ésta celita lavada se añaden agitando a una solución que contiene 34 g. de nitrato de plata en 200 ml. de agua destilada. A la mezcla resultante se le añade lentamente una solución que contenga 50 g. de carbonato de sodio (decahidratado) en 300 ml. de agua. Una fase sólida amarilla es formada, la cual, después de 10 min. se separa por filtración. Inmediatamente después se lava con agua destilada hasta que los lavados sean neutros.

El sólido se seca en baño de agua caliente y al vacío.

El compuesto así obtenido puede almacenarse sin ninguna disminu-

ción apreciable en su actividad, por algunas semanas.

0.57 g. de este producto contienen un milimol de carbonato de plata.

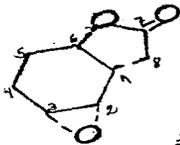
CONTRACCION DE ANILLO DE BROMHIDRINA CON CARBONATO DE PLATA SOBRE CELITA (45)

En un matraz de bola de 50 ml. se colocaron 117 mg. de la bromhidrina 20 en 20ml. de cloroformo bidestilado y 1.14 g. de la preparación de carbonato de plata. Se le adopto a la bola una trampa de Stark adpotado con refrigerante; se calentó a reflujo durante 36 horas, se dejó enfriar y se filtró en Buchner sobre celita, el sólido de la reacción se lavó con cloroformo, reunien- do luego los lavados con la solución inicial (filtrado) y colocándola en una matfraz redondo de 50 ml. Se destiló el disolvente a través de un refrigerante de Quickfit, de aire, seguido por una pequeña columna Vigreux. El producto así obtenido se purificó por cromatografía en placa fina y se eluyó con metanol, el producto obtenido fué de 31.5 mg (50% de rendimiento)

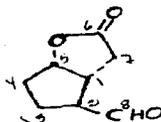
El producto 12 y 26 ya purificado se le saco IR dando las siguientes bandas: 2950 (m) 2830 (d) 1775 (i)

El espectro de RMN mostró las siguientes señales:

4.5ppm multiplete; 3.3ppm una señal compleja; 2.3ppm multiplete- 2.1 multiplete 1.8ppm señal compleja. Estos dos espectros estaban interpretados para el epóxido 26, pero en el espectro de RMN se observaba que también estaba presente el aldehído 12 aunque en una cantidad mucho menor. Las señales que se podrían atribuir al aldehído fueron: en 9.3 una señal correspondiente al hidrogeno del C₁; y en 3.5 la señal del hidrógeno base del aldehído.



24



12

Todo esto es aproximado ya que no se pudo separar el epóxido del aldehído por tener un R_f muy parecido, teniendo por tanto espectros sumamente complejos.

CONCLUSIONES

Se obtuvo una mezcla de bromhidrinas 20, la cis y la trans. Se esperaba que al tratarlo con el Ag_2CO_3 , diera contracción de anillo con aldehído en su mayoría, sin embargo lo que dió fué el epóxido 22 en un 97% y el aldehído 12 en un 3%. Se supone que lo que pasa es que las bromhidrina en la cual se efectua la contracción de anillo es en la cis.

El trabajo no ha quedado terminado, sino que se va a tratar de hacer una inversión de configuración de la bromhidrina - para que se obtenga en la gran mayoría de la configuración - cis y se volverá a tratar con Ag_2CO_3 , pues parece ser que - como decíamos antes, es la configuración cis la apropiada para que de un porcentaje alto en la contracción de anillo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Battezz, G. and Boulet, L; Compt. Rend. Soc. Biol. 74
8 - 9 (1913).
- 2.- Kurzrok, R. and Lieb. C.C.- Biochemical studies of human
serum II, Proc. Soc. Explt. Biol. Med. 22;260-272 (1930)
- 3.- Goldblatt, Chem. E Ind. (London) 52 : 1058 (1930)
- 4.- Von Euler, U.S. Journal of Physiology 24; 21 (1935)
- 5.- Horton, Erik W. Physiol. Rev. 49 (1): 127-61 (1969)
- 6.- Chemical and Engineering pag. 42, Feb. 16 (1970)
- 7.- Berström, S. and Sjöval, J. Acta Chem Scand. 16 (1962)
501-2
- 8.- Bergström, S. and Nyhage, R. Acta Chem. Scand 16 (1962)
501-2
- 9.- Nates Palel, annals of Internal Medicine, 73 (5) 483,
(1970)
- 10.- J. E. Pike, Scientific American, 225 24, (1971)
- 11.- A. H. Nathan, Chemtech, 541-6, (1972)
- 12.- L. Eundy, Ann Rep. Med. Chem. Academic Press, New York
London, 157 (1970)
- 13.- G. Pincus, "Recent Progress in Hormone Research", Acade
mic press, N. Y. London 22, 153, (1966)
- 14.- Just. C. Semonovitch. Tetrahedron Letters, 2023 (1967)
- 15.- a) E. Axen, F. N. Lincoln and J. L. Thompson, Chem. Com
303 (1969)
b) W. P. Snieder, E. Axen, G. E. Spero and J. E. Pike J.
Am. Chem. Soc., 94 4542 (1972 y ref. citadas ahí)
- 16.- a) E. J. Corey, R. Noyori T. K. Shaff y H. Am Chem Soc. 92
2536 (1970)
b) E. J. Corey, . Koelliker and J. Neuffer, J. Am. Chem
Soc., 93 1434 (1971)
c) E. J. Corey, H. Shirahata, H. Yamamoto, S. Terashima,
A Venkateswarlu and Dr. Shaff. J. A. Chem Soc., 93; 1490
(1971) y ref ahí citadas
- 17.- J. Fried, G. M. Liu, J. C. Sih. P. Talven and G. F. Cooper
J. Am. Chem Soc., 94, 4542 (1972)

- 13.- M. Fetizon, N. Goldfeer et J. M. Louis, Tetrahedron Lett. No. 22 pag. 1951-53 (1977) y ref. citadas ahí.
- 19.- U. S. Von Euler. J. Physiol. Lond, 21, 213 (1937)
- 20.- Horton, Erik W. Physiological Review
- 21.- B. Samuelsson, J. Am. Chem Soc. 87, pag. 3011 (1965)
- 22.- B. Samuelsson, Annals of N. Y. Acad. Of Sci., 170, 133 (1971)
- 23.- a) M. Fetizon et Golfier C., R. Acad. Sci Serie C (1968) 267, 900.
- 24.- b) V. Balogh. M. Fetizon et M. Goldfier, J. Org. Chem 36 1559, (1971)
- 25.- Tetrahedron Letter No. 43,445-8 (1972). M. Fetizon; M. Golfier et P. Mourgliez.
- 26.- 18
- 27.- Harold R. Wace and Guy A. Crosby J urnal of Organic - Chemistry vol 35 No. 2 Febrero 1968 pp 834-36
- 28.- H. R. Snyder and Brooks Organic, Syntheses 171-72
- 29.- Subml J. P. Schaefer and L. Ehdres. Organic Syntheses 47 31-33
- 30.- B. J. Corey y T. Ravindranathan tet Lett. 42 4753 (1971)
- 31.- a) G. Hesez, R. Montaigne, Roussel, Valierde and Mollet tet 27 615-33
b) Getrahedron Letters No. I, 135-9
- 32.- Karlsob, S. The influencia of seminal fluid on the motility of the noon pregnant uterus; Acta Abstet, Scand 38, 505-21 (1959)
- 33.- Bygdeman, M. Acta Pysiol, Scand 63; suppl. 242; 1-73 - (1964)
- 34.- Science 171, 502 (1971)
- 35.- Annals of Internal Medicine, 73, 483, (1970)
- 36.- H. R. Snyder y L. A. Brooks, Org. Syntheses, Coll. 2, 171 (1945)
- 37.- J. P. Shaefer y L. Ehdres, J. Crawford y P. Yates, Org. Syntheses, 47, 31 (1970)

- 38.- L. Ghosez, R. Montaigne, A., Roussel, H. Vanlierde y P. Mollet, Tet. Lett., 22, 615 (1971)
- 39.- = 30
- 40.- R. B. Moran, D. O. Spry, K. L. Hauser y R. A. Mueller, Tet Lett 57, 6023 (1968)
- 41.- C. O. Gussy R. Rosenthal, J. Am. Chem. Soc., 22, 2549-1955
- 42.- W. P. Schneider, R. D. Hamilton y L. E. Rhuland, J. Am. Chem. Soc. 25, 2122 (1972)
- 43.- Comunicación personal del Dr. M. Fetizon o Resultados no publicados obtenidos por el Dr. M. Fetizon
M. Fetizon y M. Galfier, U. S. Pat. of pat 3531, 475 Septiembre 29, (1971)
- 44.- Tet. Letters No. 24 2435-J (1972) Charles Sih et al.
- 45.- Chem Soc. Reviews. Vol. 2 No. 1 (1973) P. H. Bentley
Pag. 29-47
- 46.- Bagli, Bogri and Dehenghi. Tet. Lett., No. 5 ; 465 - 70 (1966)