



*Universidad Nacional Autónoma
de México*

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE INTERMEDIARIOS PARA
PROSTAGLANDINAS MODIFICADAS

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO

P R E S E N T A:

Corona Vargas María Guadalupe de la Cruz



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TITULO LAS Tesis 1977
CATEGORIA M-08 ~~1013~~
FECHA _____
PROG _____ 105



Jurado asignado
originalmente

PRESIDENTE Dr. Angel Guzmán Sánchez.
VOCAL Dra. Martha Albores Velasco.
SECRETARIO Dr. Gustavo García de la Mora.
1er.SUPLENTE Prof. Jorge Haro Castellanos.
2do.SUPLENTE Prof. Marfa Teresa Requeiro R.

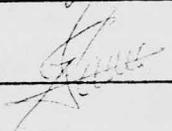
Sitio donde se desarrolló

el tema: LABORATORIOS SYNTEX S.A.
DIVISION DE INVESTIGACION.

Sustentante: Corona Vargas Marfa Guadalupe de la Cruz.



Asesor del tema: Dr. Gustavo García de la Mora.



Realizar un sueño, por muy pequeño que sea, es - una tarea titánica para una sola persona. Si cada uno de nosotros colabora con lo que posee en la obra de los demás, lograremos que los sueños estremezcan al mundo.

INTRODUCCION.

A partir del descubrimiento¹, aislamiento y determinación de la estructura de las prostaglandinas^{2,3} se han intensificado grandemente los estudios sobre este tipo de sustancias que prometen un futuro -- brillante dentro del campo de la medicina.

Son varias las publicaciones existentes sobre la posible aplicación de ellas en el alivio de úlceras pépticas⁴, trombosis, asma⁴, artritis⁸, regulación de la presión sanguínea⁵ y posiblemente el cáncer⁶, además de que se han empleado en la regulación de la fertilidad.⁷

Las prostaglandinas se encuentran en mínimas cantidades en todos los tejidos de los animales, y es en el grupo de los invertebrados marinos conocidos como gorgonios donde existen en cantidades mayores¹⁵, así que posiblemente ellos se conviertan en fuente natural de prostaglandinas.

Debido a su demanda y a la escasez de fuentes naturales, la investigación sobre la síntesis de prostaglandinas se ha intensificado. En la actualidad se ha informado de una gran variedad de procedimientos sintéticos, entre ellos destaca el desarrollado por la Universidad de Harvard debido a su gran versatilidad¹⁸.

Puesto que las síntesis y aplicaciones de las sustancias no se limitan únicamente a los compuestos naturales, se han realizado muchos estudios encaminados a modificar el esqueleto fundamental de los prostanoideos con el fin de conseguir sustancias de actividad biológica deseada y sin efectos secundarios.

Este trabajo presenta la preparación de un intermediario de gran versatilidad que puede servir para sintetizar prostaglandinas modificadas; este intermediario contiene un grupo fluoruro insertado en la posición C₁₆ del esqueleto del prostanoide.

PARTE TEORICA.

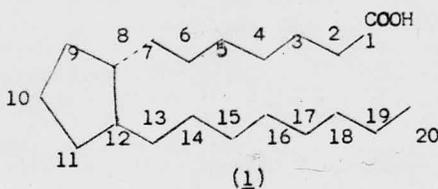
a).-ANTECEDENTES.

Las prostaglandinas son ácidos carboxílicos de veinte átomos de carbono, no saturados, de carácter lípido y ópticamente activos.

Kurzrok y Lieb hicieron el descubrimiento de las prostaglandinas cuando observaron el estímulo producido sobre los músculos lisos del útero por el semen humano¹.

Goldblatt y Van Euler prepararon extractos de las glándulas seminales y encontraron asociada la actividad del plasma seminal sobre el músculo liso del útero en la fracción de ácidos liposolubles. A este factor se le dió el nombre de prostaglandina, para indicar la fuente de su descubrimiento.²

En 1957 Bergström y colaboradores lograron el aislamiento de dos prostaglandinas cristalinas que conocemos como PGE₁ y PGF_{1α}². Años -- después por medio de la cromatografía de gases y de la espectroscopía de masas se logró determinar la estructura de estos compuestos. Estas sustancias contienen como esqueleto básico el del hipotético ácido prostanoico (1); este ácido contiene un anillo de cinco miembros al que están enlazadas, en átomos contiguos, dos cadenas laterales, una de ocho átomos de carbono y otra de siete átomos de carbono con el grupo fun



cional ácido carboxílico en el carbono terminal.

Las distintas familias y series de prostaglandinas se diferencian de acuerdo con la posición y grupos funcionales en el esqueleto básico. (Fig 1).

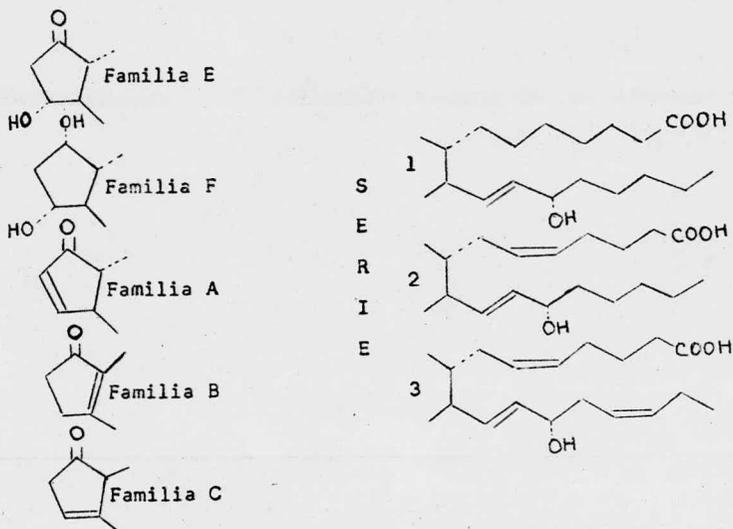


Fig. 1.

La familia E se caracteriza por tener un grupo carbonilo cetónico en el átomo de carbono 9 y grupos hidroxilo en los átomos de carbono 11 y 15.

La familia F contiene grupos hidroxilo en los átomos de carbono 9, 11 y 15. Las familias E y F se denominan primarias; las familias secundarias se consideran derivadas de la familia E.

Los compuestos de la familia A son los análogos Δ^{10-11} de la familia E, los cuales se deben haber formado por la eliminación de agua; las familias B y C son los isómeros Δ^{8-12} y Δ^{11-12} de los compuestos del grupo A respectivamente.

El número que se suscribe a las siglas determina a que serie pertenecen e indica la cantidad de dobles enlaces presentes en la molécula. La serie uno contiene un doble enlace trans en C_{13} ; la serie --

dos presenta un doble enlace cis en C₅ y otro en posición trans en -- C₁₃ y en la serie tres se localizan dos dobles enlaces cis en C₁₅ y - C₁₇ y doble enlace trans en C₁₃.

Las letras α y β indican la configuración del sustituyente hidroxilo en los diferentes átomos de carbono.

b).-BIOSINTESIS

En 1964 se reportaron los primeros estudios sobre la biosíntesis de las prostaglandinas quedando asentado que los precursores de ellas son algunos ácidos grasos insaturados^{4,8}.

La PGE₁, la PGE₂ y la PGE₃ pueden formarse por incubación de homogenatos de las glándulas vesiculares del carnero con el ácido homolinoleico (2), ácido araquidónico (3) y el ácido eicosa-5,8,11,14,17--pentenoico (4), respectivamente. (Fig 2).

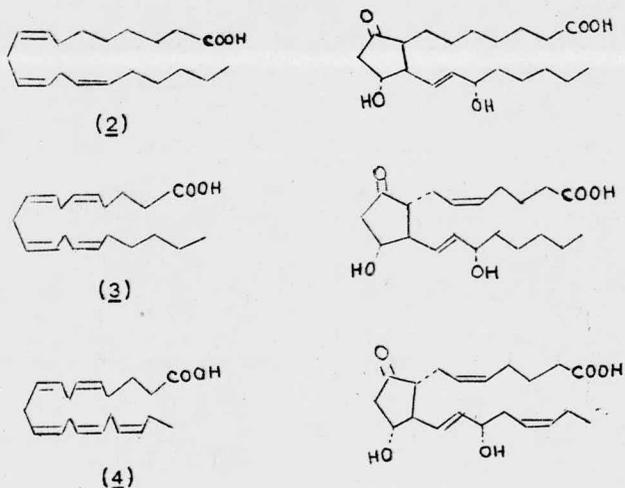


Fig.2.

Existe la suposición de que las prostaglandinas, en especial las formadas a partir del ácido araquidónico (serie dos), sean importantes en la regulación de las funciones de la membrana celular, debido a que este ácido se forma a partir de fosfolípidos, componentes principales de la membrana celular⁸.

En los trabajos biosintéticos se ha observado que los oxígenos de el anillo de las prostaglandinas primarias son provenientes de la misma molécula de oxígeno^{4,8}. El mecanismo propuesto se ilustra en la Figura 3.

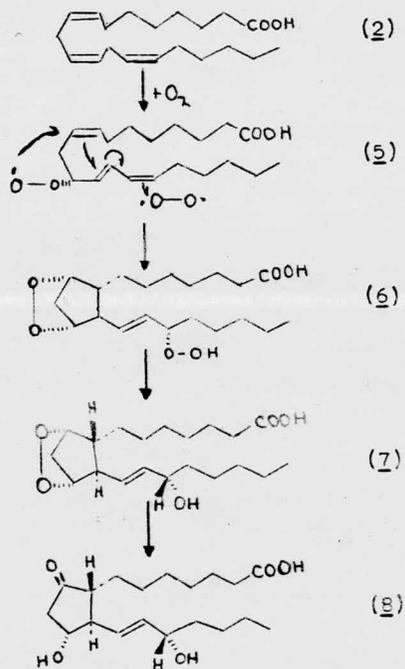


Fig. 3.

Primeramente se elimina un átomo de hidrógeno en C₁₃ seguido por la introducción de una molécula de oxígeno en C₁₁, formándose el radi-

cal 11-peroxi del ácido eicosa-8,12,14-trienoico (5), después se postula la formación de un endo peróxido cíclico (6) con la adición del radical peroxi a C₉, al mismo tiempo se adiciona una molécula de oxígeno en C₁₅, se isomeriza el doble enlace en los átomo de carbono 12-13 y se forma el anillo del ciclopentano debido al nuevo enlace C-C en las posiciones 8-12.

c).-METABOLISMO.

Diversos estudios, tanto "in vivo" como "in vitro", sobre el metabolismo de las prostaglandinas^{4,9} han demostrado que las principales transformaciones que sufren estas sustancias son: (Fig. 4).

- 1.-Oxidación del grupo hidroxilo en C₁₅ por la 15-deshidrogenasa prostaglandina¹⁰.
- 2.-Reducción del doble enlace en C₁₃ por la Δ^3 -reductasa.
- 3.- β -oxidación de la cadena con respecto al ácido carboxílico.
- 4.-Oxidación de la cadena en C₁₉ y C₂₀ formando derivados ω -hidroxilados.

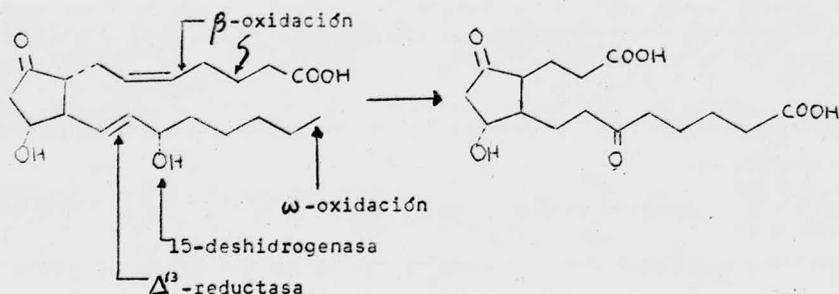


Fig.4.

En todos los estudios sobre el metabolismo de las prostaglandinas se ha comprobado que la actividad biológica de estos compuestos decrece de manera notable con la oxidación del grupo hidroxilo en C_{15} y que aumenta o disminuye ligeramente cuando se reduce el doble enlace Δ^{13-14} o se efectúa la β -oxidación.

Teniendo en cuenta lo anterior se han pensado modificaciones en la estructura de las prostaglandinas con el fin de retardar su inactivación biológica.

Algunas de estas modificaciones han sido: la inserción grupos voluminosos en los carbonos adyacentes a C_{15} , como son ciclopropanos en las posiciones 13-14¹¹, grupos alquílicos en C_{16} ¹², grupos fenílicos en C_{17} ¹³, así como grupos metilo en el propio C_{15} ¹⁴.

c).-OBTENCION Y SINTESIS.

Una fuente natural de obtención de prostaglandinas son los corales, esn especial el llamado Plexaura homomalla (Esper), coral de la región del Caribe, en cuya corteza se han encontrado la PGA_2 y el acetato éster metílico de la misma, así como pequeñas cantidades de la PGB y de la PGE_2 ^{15a}

Es importante notar que en las prostaglandinas obtenidas del coral, la configuración del grupo hidroxilo en C_{15} puede ser (S), (R) o bien mezcla de ambas. Las prostaglandinas de los mamíferos poseen la configuración (S) (sistema Cahn-Ingold-Prelog)^{15b}, por lo que si desean emplear las obtenidas de los corales, es necesario separar la mezcla de isómeros empleando técnicas cromatográficas o invirtiendo el grupo hidroxilo en C_{15} de la configuración (R) a la (S) utilizando métodos químicos.

Debido a que las fuentes naturales de prostaglandinas son escasas y que la posible aplicación farmacológica es extensa, una vez conocida la estructura de estos compuestos se han tratado de obtener síntesis

ticamente.

La síntesis de prostaglandinas, tomando como modelo la PGE, presenta varios problemas. Examinando la molécula podemos ver que ésta posee cuatro centros quirales, contiene un sistema de β hidroxicetona en el anillo, la orientación del hidroxilo en el átomo de carbono 11 es α , existe una relación trans de las dos cadenas laterales y el grupo alcohol alílico en C₁₅ es de configuración (S). Los problemas más importantes que presenta son:

- 1.-Inestabilidad de las β hidroxicetonas ante reactivos ácidos y básicos.
- 2.-Sensibilidad del alcohol alílico al medio ácido.
- 3.-Complejidad estereoquímica debido a los centros quirales.

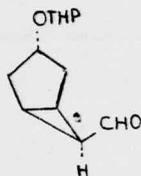
Cuando se presenta el nuevo centro de asimetría en C₉, familia F, y los dobles enlaces cis adicionales en C₅ (serie dos) y C₁₇ (serie tres) la síntesis se vuelve más compleja.

La configuración trans de las cadenas, por ser termodinámicamente más favorecida, no reviste problemas cuando se tiene el grupo cetónico en C₉ (familia E), ya que debido a un equilibrio tautomérico la cadena α al grupo cetónico fácilmente puede cambiar de configuración.

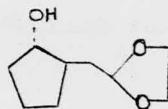
Son muchas las síntesis de prostaglandinas que se han publicado, siendo tres las más importantes: la del grupo Upjohn¹⁶, la del grupo de la Universidad de Chicago¹⁷ y la del grupo de la Universidad de Harvard¹⁸, cuyos intermediarios claves para cada una de ellas son (9), (10) y (11) respectivamente, además existen otras síntesis bastante versátiles que hacen adiciones 1-4 a ciclopentanones del tipo (12)¹⁹.

La síntesis que muestra mayores ventajas es la desarrollada por J. Corey y colaboradores¹⁸ ya que permite obtener los centros asimétricos con la estereoquímica requerida, así como una resolución de los enantiómeros en los primeros pasos de la síntesis, con lo cual se pueden

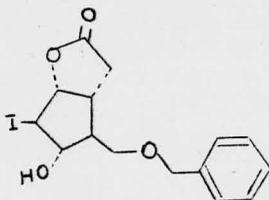
obtener prostaglandinas ópticamente activas, además de ser lo suficientemente versátil para permitir la preparación de análogos.



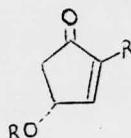
(9)



(10)



(11)



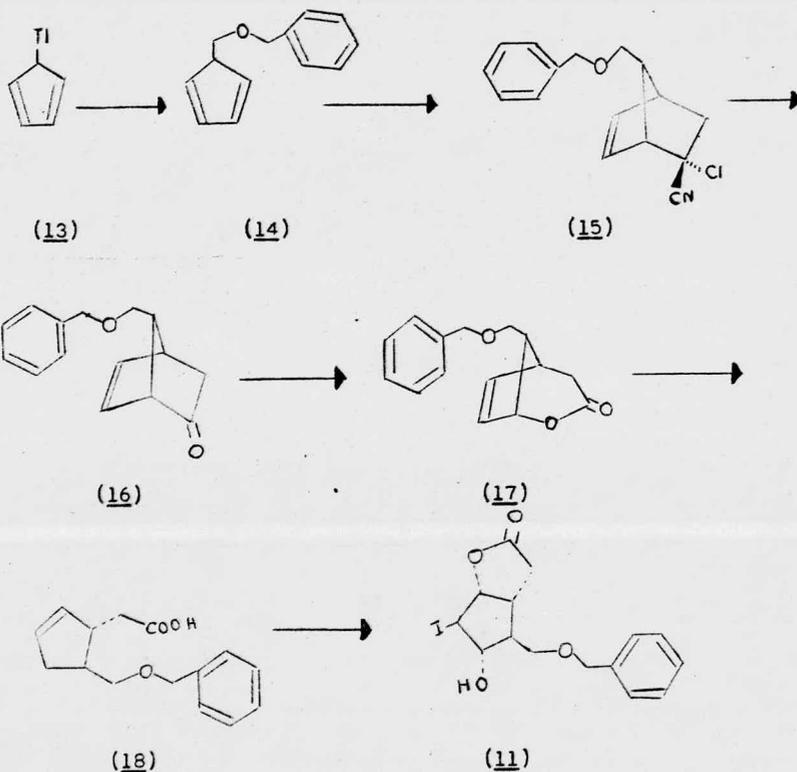
(12)

El intermediario (11) se ha empleado para efectuar diferentes modificaciones, las cuales han dado lugar, por ejemplo, a las 11-desoxi²⁰; -9,11-bisdesoxi²¹; 5-alenil prostaglandinas²² y muchas otras modificaciones tanto en el anillo como en una u otra de las cadenas ó en ambas.

El objetivo del presente trabajo es la preparación de un intermediario modificado en la cadena de ocho átomos de carbono por un grupo fluoruro en C₁₆ (numeración tipo prostaglandinas) que más tarde pueda dar lugar a la prostaglandina, bien sea empleando la cadena de siete átomos de carbono normal ó una modificada. Se consideró que el compuesto más adecuado para usarse como material de partida era la lactona de Corey (11) y por ello se hace una breve reseña de como fue preparada.

La lactona de Corey (11) (yodolactona) se sintetizó en una secuencia de ocho reacciones, las cuales permiten obtener con completa este-

reoespecificidad los centros asimétricos de la estructura de las prostaglandinas (Fig 5).



Primeramente se preparó el benciloxi-metil ciclopentadieno (14) - haciendo reaccionar el ciclopentadienil talio (13) con el éter cloro - metil bencilico a la temperatura de -20° . El compuesto obtenido se hizo reaccionar con 2-cloro acrilonitrilo, empleando como catalizador fluoro borato de cobre, a 0° C, obteniéndose así el aducto (15) por reacción de Diel-Alder.

El cloronitrilo (15) se hidrolizó con una solución concentrada de

hidróxido de potasio en dimetil sulfóxido para obtener la cetona (16). La lactona (17) se obtuvo tratando la cetona (16) con ácido m-cloroparbenzoico en solución de cloruro de metileno. Esta lactona se saponificó con NaOH 2N en solución de metanol acuoso, se neutralizó con bióxido de carbono y enseguida, a 0°, se trató con solución acuosa de peryoduro de potasio, obteniéndose así la yodolactona (11).

DISCUSION.

Teniendo en cuenta que la reacción más importante en la inactivación de las prostaglandinas es la oxidación del grupo hidroxilo en C_{15} , se ha pensado en la posibilidad de que un grupo fluoruro en la posición 16 impida tal hecho, no sólo por efectos estéricos sino también por efectos eléctricos.

Como la tecnología para la preparación de prostaglandinas empleando el esquema del grupo Harvard está bien desarrollada, el problema en este caso se redujo a la preparación de un fragmento, el cual a través de una reacción de Wittig-Horner con el aldehído (32) da el compuesto fluorado (33) o un derivado de él.

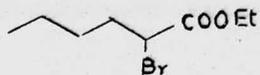
El intermediario (11) se sometió a tres reacciones para obtener el aldehído (32) y por otro lado se preparó la cadena fluorada a partir del éster etílico del ácido 2-bromo hexanoico.

El éster etílico del ácido 2-bromo hexanoico (20) se obtuvo bromando el ácido hexanoico (19), empleando como catalizador y solvente a la vez cloruro de tionilo²³. El bromo éster presenta una absorción máxima en la región del ultravioleta de 221.5 nm, coeficiente de extinción molecular 427; su espectro en el infrarrojo presenta banda en 1735 cm^{-1} para el carbonilo del éster; el espectro de resonancia magnética nuclear muestra un triplete en 0.91 ppm ($J=7\text{ Hz}$) para los protones del metilo terminal, señales múltiples de 1.08-2.26 ppm que integran bajo la curva para nueve protones, un cuadruplete centrado en 4.21 ppm ($J=7\text{ Hz}$) para el metileno del éster etílico y un triplete en 4.26 ppm ($J=7\text{ Hz}$) para el protón base del bromo.

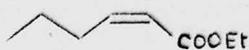
La reacción siguiente consistió en la sustitución nucleofílica del grupo bromuro por el grupo fluoruro, que es la forma más sencilla para la obtención de fluoro derivados alquílicos. Se conocen métodos para este tipo de sustituciones que se realizan empleando fluoruro de potasio en condiciones anhidras con disolventes polares apróticos²⁴, o-



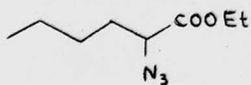
(19)



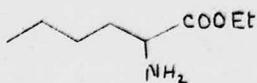
(20)



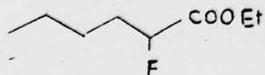
(21)



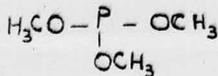
(22)



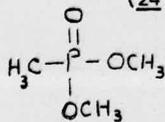
(23)



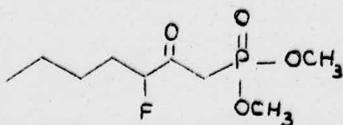
(24)



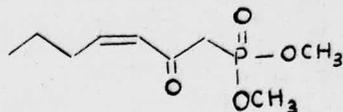
(25)



(26)



(27)



(28)

tros usando éteres corona²⁵, algunos empleando criptatos²⁶ o bien en -- sistemas heterogéneos con catalizadores de transferencia de fases²⁷.

Los primeros intentos de fluoración se llevaron a cabo en sistemas heterogéneos, empleando una solución acuosa saturada de fluoruro de potasio y como catalizador bromuro de hexadecil-tributil-fosfonio²⁸ a las temperaturas de 100, 140 y 150° C, en ninguno de los casos se llegó al producto deseado, obteniéndose como producto predominante el éster etilico del ácido hex-2-enoico (21); la estructura de este compuesto fue comprobada por espectroscopía. Su espectro en el infrarrojo presenta -- bandas en 1712 cm⁻¹ para el carbonilo del éster y en 1648 cm⁻¹ para el doble enlace conjugado; el espectro de resonancia magnética nuclear presenta un triplete en 0.95 ppm (J=7 Hz) correspondiente al metilo terminal, señales múltiples de 1.06-2.5 ppm que integran para siete protones, un cuadruplete en 4.1 ppm (J=7 Hz) para los protones del metileno del grupo etilo, los protones vinílicos presentan señales por separado, así el protón vinílico α al carbonilo presenta un doblete en 6.1 ppm (J=15 Hz) y el protón β presenta un triplete de doblete centrado en 6.9 ppm (J=15 Hz, J=7 Hz).

También se intentó la fluoración a través de la substitución nucleofílica, empleando como catalizador éter corona. En este caso se escogió el dibenzo-(18)-corona -6, éste se mezcló con el bromo éster y fluoruro de potasio en acetona, la reacción se calentó a reflujo por 32 horas sin notarse cambio alguno, el disolvente se substituyó por metil isobutil cetona, se continuó el calentamiento pero no hubo reacción. Una de las posibles causas de que no se llegara al producto deseado pudo haber sido que el disolvente no se encontraba en condiciones anhidras, existiendo competencia entre la formación del complejo del éter corona con el ión potasio y la substracción del agua de hidratación que se acomodó en el espacio formado por el anillo²⁵.

Otro método empleado fue la fluoración vía diazoación usando ácido fluorhídrico polimerizado en piridina²⁹. El compuesto de partida fue el éster etílico del ácido 2-bromo hexanoico (20), el cual se mezcló con azida de sodio en acetona acuosa, obteniéndose el éster etílico del ácido 2-azido hexanoico (22). Su espectro en el infrarrojo presenta bandas en 2090 cm^{-1} para el grupo azido y en 1744 cm^{-1} para el carbonilo del éster; su espectro de resonancia magnética nuclear presenta la señal del metilo terminal en 0.91 ppm ($J=7\text{ Hz}$), señales múltiples de $1.15\text{--}2.13\text{ ppm}$ que integran para nueve protones, un triplete centrado en 3.75 ppm ($J=7\text{ Hz}$) para el protón base del grupo azido y un cuadruplete centrado en 4.23 ppm ($J=7\text{ Hz}$) para los dos protones del metileno del grupo etilo del éster.

La reducción del grupo azido para obtener el éster etílico del ácido 2-amino hexanoico (23) se realizó por hidrogenación catalítica. Primeramente se intentó la hidrogenación a la presión normal pero la reacción no se completaba por lo que se variaron las condiciones y finalmente a 40 lb/in^2 de presión se obtuvo el amino éster deseado. Su espectro en el infrarrojo presenta bandas en 3385 cm^{-1} para el grupo amina y en 1730 cm^{-1} para el carbonilo del éster; el espectro de resonancia magnética nuclear presenta un triplete en 0.9 ppm y otro en 1.1 ppm , ambos con ($J=7\text{ Hz}$), para tres protones de metilo cada uno, señales múltiples de $1.23\text{--}1.91\text{ ppm}$ que integran para ocho protones, entre los cuales se encuentran los dos correspondientes al grupo amino, ya que se puede observar la disminución del área bajo la curva en 1.55 ppm al agregar agua deuterada, un multiplete centrado en 3.4 ppm y un cuadruplete centrado en 4.15 ppm ($J=7\text{ Hz}$) que integran para el protón base del grupo amina y el metileno del grupo etilo respectivamente. Junto con el amino éster se obtuvo un sólido cuyo espectro en el infrarrojo presenta bandas en 3210 cm^{-1} , que al parecer corresponde al N-H de amida, y en

1680 cm^{-1} para el Carbonilo; el espectro de resonancia magnética nuclear no presenta señal que indique la presencia del éster, por lo que se pensó en la posibilidad de que se trate de una amida cíclica, por dimerización de dos moléculas del éster (23) ó un polímero de él. No se prosiguió la investigación de su estructura.

La transformación del amino éster (23) a (24) se intentó formando su sal de diazonio con nitrito de sodio en solución de piridina en presencia de ácido fluorhídrico polimerizado²⁹; nunca se logró la obtención del producto (24).

Por último se intentó la fluoración mezclando fluoruro de potasio anhidro con el bromo éster (20) en acetamida bidestilada como disolvente³⁰. Siempre se obtuvo como producto final la mezcla del éster etílico del ácido 2-fluoro hexanoico (24) y éster (21); esto se comprobó por métodos espectroscópicos, placa fina y cromatografía de gases; por medio de la cromatografía de gases se determinó un rendimiento aproximado del 28 % del compuesto (24). El hecho de obtener siempre mezcla se debió a la competencia que existe entre la reacción de sustitución nucleofílica y la eliminación.

El producto (24) se purificó para su identificación en placa delgada preparativa; su espectro en el infrarrojo presenta banda en 1755 cm^{-1} correspondiente al carbonilo del éster; su espectro de resonancia magnética nuclear presenta un triplete en 0.91 ppm ($J=7$ Hz) para el metilo, señales múltiples de 1.0-2.3 ppm que integran para nueve protones, un cuadruplete en 4.23 ppm ($J=6$ Hz) para los dos protones del metileno del grupo etilo y triplete de doblete centrado en 4.86 ppm ($J=49$ Hz, $J=6$ Hz) que integra para el protón base del flúor.

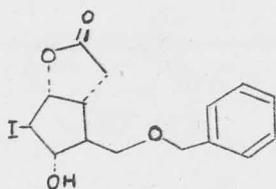
Obtenido el fluoro éster (24) se procedió a la preparación del 3-fluoro-2-oxoheptilfosfonato de dimetilo (27); para ello el metil fosfonato de dimetilo (26) en tetrahidrofurano anhidro se mezcló a -78° C con n-butil litio y a -70° se adicionó el éster (24) crudo³¹, con lo --

cual se obtuvo el 3-fluoro-2-oxoheptilfosfonato de dimetilo (27) y el 2-oxo-hep-3-enilfosfonato de dimetilo (28), este último proviene del éster (21) que se encontraba impurificando el fluoro éster; los productos resultantes se purificaron por cromatografía.

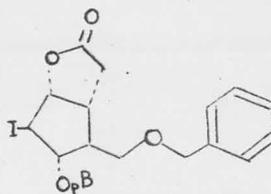
El espectro en el infrarrojo del producto (27) presenta bandas en 1728 cm^{-1} para el carbonilo del éster y en 1252 cm^{-1} para el fosfonato. Su espectro de resonancia magnética nuclear presenta un triplete en 0.9 ppm ($J=7\text{ Hz}$) para los protones del metilo, señales múltiples de $1.1-2.2\text{ ppm}$ para seis protones, multiplete de doblete en 3.2 ppm que integra para los protones del metileno adyacente al fósforo, un doblete en 3.8 ppm ($J=10\text{ Hz}$) para los seis protones de los metoxilos y multiplete de doblete centrado en 4.83 ppm que integra para el protón base del flúor.

El compuesto (28) presenta un máximo de absorción en la región del ultravioleta de 229 nm , coeficiente de extinción molecular 6455 . Su espectro en el infrarrojo presenta bandas en 1655 cm^{-1} para el carbonilo del éster, en 1621 cm^{-1} para el doble enlace y en 1246 cm^{-1} para el fosfonato. El espectro de resonancia magnética nuclear presenta un triplete en 0.93 ppm ($J=7\text{ Hz}$) para el metilo terminal, sextuplete en 1.5 ppm ($J=7\text{ Hz}$) que integra para dos protones de metileno, un cuarteto en 2.21 ppm para el metileno vinílico, señal doble centrada en 3.2 ppm ($J=23\text{ Hz}$) que integra para los dos protones del metileno adyacente al fósforo, un doblete en 3.76 ppm ($J=11\text{ Hz}$) que integra para los seis protones de los metoxilos, los protones vinílicos presentan dos señales: un doblete en 6.5 ppm ($J=16\text{ Hz}$) para el protón α al carbonilo y triplete de doblete en 7.0 ppm ($J=16\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$) para el protón sobre el carbono β al carbonilo.

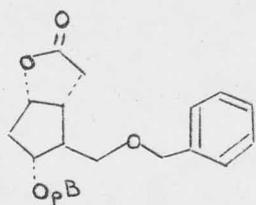
Una vez sintetizado el compuesto necesario para llevar a cabo la reacción de Wittig-Horner-Emmons, se procedió a la preparación del al-



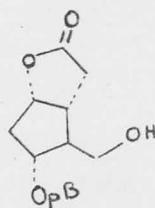
(11)



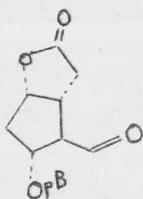
(29)



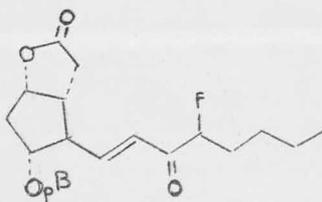
(30)



(31)



(32)



(33)

dehído (32), así que el grupo hidroxilo de la yodolactona (11) se protegió formando el éster p-bifenilcarboxílico. Para ello se disolvió la (dl)-2' α , 4' α -dihidroxi-3' β -iodo-5' β -benciloximetilciclopent-1' α -il-aceto- γ -lactona (11) en piridina anhídrica y se adicionó el cloruro del ácido p-bifenilcarboxílico, obteniéndose la (dl)-2' α -hidroxi-3' β -iodo-4' α -p-bifenilcarboxiloxi-5' β -benciloximetilciclopent-1' α -il-aceto- γ -lactona (29).

La deiodación del éster (29) se efectuó en solución de benceno -- con hidruro de tri-n-butil estaño³², empleando como catalizador azobisisobutironitrilo, obteniéndose la (dl)-2' α -hidroxi-4' α -p-bifenilcarboxiloxi-5' β -benciloximetilciclopent-1' α -il-aceto- γ -lactona (30).

La hidrogenólisis de (30) se llevó a cabo en dimetoxi etano em---pleando como catalizador Paladio en carbón al 5 % en presencia de ácido perclórico. Bajo estas condiciones se obtuvo la (dl)-2' α -hidroxi-4' α -p-bifenilcarboxiloxi-5' β -hidroximetilciclopent-1' α -il-aceto- γ ---lactona (31).

La conversión del alcohol (31), al aldehído (32) se logró mediante su oxidación con el complejo de trióxido de cromo dipiridina (reactivo de Collins)³³, obteniéndose la (dl)-2' α -hidroxi-4' α -p-bifenilcarboxiloxi-5' β -formilciclopent-1' α -il-aceto- γ -lactona (32), ésta inmediatamente se sometió a una reacción de Wittig-Horner-Emmons que permitió la preparación de la enona (33) y para ello se empleó el anión sódico del 3-fluoro-2-oxoheptilfosfonato de dimetilo. Las absorciones máximas en la región del ultravioleta de la (dl)-2' α -hidroxi-4' α -p-bifenilcarboxiloxi-5' β -(3"-oxo-4"-fluoro-oct-1"(trans)-en 1"-il)ciclopent-1' α -il-aceto- γ -lactona (33), son 236 nm y 275 nm, coeficiente de extinción molecular 24585; su espectro en el infrarrojo presenta bandas en 1773 cm⁻¹ característica de la lactona de cinco miembros, 1710 cm⁻¹ para el carbonilo del éster, 1700 cm⁻¹ para la cetona conjugada y en ----

1600 cm^{-1} para dobles enlaces. El espectro de resonancia magnética nuclear presenta el triplete del metilo terminal en 0.9 ppm ($J=7$ Hz), señales múltiples de 1.1-3.1 ppm que integran para doce protones, un triplete en 4.35 ppm ($J=7$ Hz) como parte del triplete de doblete del protón base del flúor, el segundo triplete se encuentra bajo la señal compleja de 4.9-5.5 ppm de los protones de los carbonos 9 y 11 (numeración de -- prostaglandinas) y una señal múltiple de 6.8-8.0 ppm que integra para los dos protones vinílicos y los nueve aromáticos. Su espectro de masas da un ión molecular de $M^+=464$.

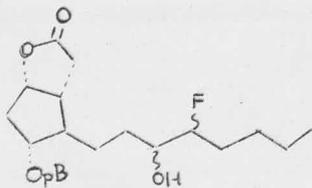
Para la obtención del grupo hidroxilo en C_{15} de las prostaglandinas, se redujo el grupo 3"-oxo con hidruro de boro y zinc¹⁸; la reducción se llevó a cabo en dimetoxi etano, se obtuvieron cuatro productos: (34), (35 A), (35 B) y (35 C), el compuesto (34) es producto tanto de la reducción del grupo carbonilo cetónico como del doble enlace.

La reducción del grupo 3"-oxo da por resultado un producto que -- contiene dos centros asimétricos en la cadena alquímica por lo cual se predijeron cuatro isómeros; únicamente pudieron aislarse tres, siendo posible que alguno de ellos sea mezcla.

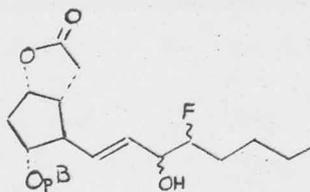
Durante esta reacción también se redujo en parte el doble enlace en los átomos de carbono 13-14, de esta reacción igualmente se esperaban cuatro isómeros, lo cual no se demostró pues el producto no es de interés.

Los isómeros del alcohol (35) se separaron por cromatografía en placa delgada preparativa.

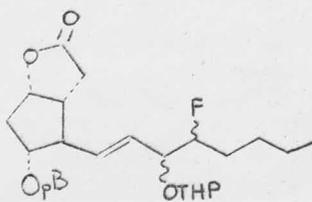
El alcohol (35 A), (dl)-2' α '-hidroxi-4' α '-p-bifenilcarboxiloxi-5' β ' (3" β '-hidroxi-4" β '-fluoro-oct-1"(trans)-en-1"-il)ciclopent-1' α '-il-aceto- γ -lactona, isómero más polar, presenta una absorción máxima en la región del ultravioleta de 275 nm, coeficiente de extinción molecular --- 20890. Su espectro en el infrarrojo presenta bandas en 3600 cm^{-1} para -



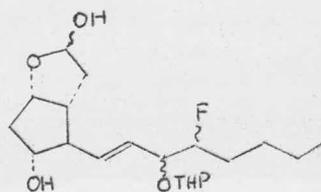
(34)



(35)



(36)



(37)

el hidroxilo, en 1777 cm^{-1} para la lactona de cinco miembros, 1717 cm^{-1} para el carbonilo del éster y en 1612 cm^{-1} para los dobles enlaces. El espectro de resonancia magnética nuclear presenta un triplete para el metilo en 0.9 ppm ($J=7\text{ Hz}$), señales múltiples de $1.1-3.0\text{ ppm}$ para trece protones, al tratarse con agua deuterada disminuye la señal en 2.33 ppm , señales múltiples de $3.6\text{ a }5.3\text{ ppm}$ que integran para cuatro protones, señal múltiple en 5.6 ppm para los dos protones vinílicos y para los nueve aromáticos multiplete en $7.1-8.0\text{ ppm}$. Su espectro de masas da una ión molecular $M^+=466$.

Los otros dos isómeros del producto (35) presentan constantes espectroscópicas muy semejantes a las descritas.

La estructura del compuesto (35) muestra que para la obtención total de la prostaglandina únicamente falta la inserción de la cadena de siete átomos de carbono en la posición 1' del ciclopentano. Ello se realiza transformando la lactona al lactol correspondiente. Esta reacción se realiza con la previa protección del grupo hidroxilo en C_{15} formando el éster tetrahidropiránflico.

Cada uno de los isómeros del alcohol (35) se trataron por separado con dihidropirano en cloruro de metileno anhidro y como catalizador ácido p-toluensulfónico. Así se obtuvo la estructura (36) para cada isómero.

El producto (36 A), (dl)-2' α -hidroxi-4' α -p-bifenilcarboxiloxi-5' β -(3' β -tetrahidropirani-4' β -fluoro-oct-1"(trans)-en-1"-il)ciclopent-1' α -il-aceto- γ -lactona, isómero más polar, presenta una absorción máxima en la región del ultravioleta de 274 nm , coeficiente de extinción molecular 22400 . Su espectro en el infrarrojo presenta bandas en 1775 cm^{-1} para la lactona de cinco miembros, 1716 cm^{-1} para el carbonilo del éster y 1610 cm^{-1} para dobles enlaces. El espectro de resonancia magnética nuclear presenta el triplete del metilo en 0.9 ppm ($J=7\text{ Hz}$), señales múltiples de $1.0-5.4\text{ ppm}$ para veinticinco protones, señales ---

múltiples en 5.6 y de 7.06-8.1 ppm que integran respectivamente para los dos protones vinílicos y los nueve aromáticos.

Los isómeros B y C del producto (36) presentan mínimas diferencias en sus constantes espectroscópicas respecto al isómero A.

Cada uno de los isómeros (36) se disolvieron en tolueno anhidro y a la temperatura de -78° se redujo el carbonilo de la lactona, así como el éster bifenílico, con hidruro de diisobutilaluminio³⁴, obtuvieron-se los correspondientes lactoles de estructura (37).

El producto (37 A), (dl)-2' α , 4' α -dihidroxi-5' β -(3" F -tetrahidro piraniloxi-4" F -fluoro-oct-1"(trans)-en-1"-il)ciclopent-1' α -il-acetoxi-lactol, isómero más polar, presenta en su espectro de infrarrojo banda en 3405 cm^{-1} para el hidroxilo. El espectro de resonancia magnética nuclear muestra el triplete del metilo en 0.9 ppm, señales múltiples de 1.0-5.0 ppm que integran para veintiocho protones, al tratarse con agua deuterada se nota disminución de las señales en la zona de 3.0-3.6 ppm correspondiendo a los protones de los hidroxilos y señal múltiple en 5.5 ppm para los dos protones vinílicos.

Los espectros de los otros dos isómeros del lactol (37) presentan señales espectroscópicas parecidas a las señaladas.

PARTE EXPERIMENTAL.

Ester etílico del ácido 2-bromo hexanoico. (20).

En un matraz, bajo atmósfera de argón, se mezclaron 15 g (0.128 mol) del ácido hexanoico (19) y 20 ml de cloruro de tionilo. La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. A esta mezcla se le adicionaron lentamente 23 g (0.144 mol) de bromo y se continuó agitando 16 horas más, a la temperatura de 25-30°, en seguida se vertió en etanol frío y se agitó por 30 min. El producto se extrajo con cloruro de metileno, los extractos se lavaron con agua a neutralidad, después con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % y por último con agua, se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se destiló a presión reducida, 72-30°C/5 mm Hg; obtuvieronse 24 g (87 %) del bromo éster (20), líquido incoloro.

Las constantes físicas de los compuestos fueron determinadas por el Departamento Analítico de Syntex S.A.

Los espectros de absorción en el ultravioleta fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 402, empleando como disolvente metanol a menos que se especifique otro disolvente.

Los espectros de absorción en el infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 267 en solución clorofórmica.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un espectrofotómetro analítico Varian T-60, usando como disolvente cloroformo deuterado y como referencia interna tetrametil silicio. El desplazamiento químico se expresa en partes por millón (ppm).

Los cursos de las reacciones se siguieron por cromatografía en placa delgada usando como adsorbente sílice GF 254 tipo 60 de Merck; como reveladores solución al 2 % de cloruro de cobalto en ácido sulfúrico al 10 %, vapores de yodo y luz ultravioleta.

Las separaciones y purificaciones de los productos se realizaron en placa delgada preparativa o en columna. En las placas preparativas se empleó como adsorbente sílice GF 254 tipo 60 de Merck para cromatografía en placa delgada.

Las columnas se hicieron empleando como adsorbente Florisil.

En cromatografía de gases se empleó una columna SE-30 al 10 % y un cromatógrafo Hewlett-Packard modelo 2127 A.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no se encuentran corregidos.

$\lambda_{\text{máx}}$ 221 nm ($\epsilon = 427$). $\nu_{\text{máx}}$ 1735. RMN 0.91 (t: -CH₃); 4.21 (c: J=7 Hz; -O-CH₂-) 4.26 (t: J=7 Hz; -CH-); % de Br₂, calculado 35.8; encontrado 36.6.
Br

Ester etílico del ácido hex-2-enoico. (21).

En un cilindro de acero inoxidable se mezclaron 18.2 g (0.081 mol) del bromo éster (20), 4.13 g (0.008 mol) de bromuro de hexadecil-tributil-fosfonio y 23.2 g (0.4 mol) de fluoruro de potasio disueltos en 24 ml de agua, la mezcla se calentó por 5 horas a la temperatura de 150° C y enseguida se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con agua y se secó con sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida; se obtuvieron 4.23 g del éster (21), punto de ebullición 85-9° a 22 mm Hg. $\nu_{\text{máx}}$ 1712, 1648; RMN 0.95 (t: -CH₃); 4.21 (c: J=7 Hz; -O-CH₂-); 6.1 (d: J=15 Hz; H_α vinílico); 6.9 (t de d: J=15 Hz, J=7 Hz; H_β vinílico).

Ester etílico del ácido 2-fluoro hexanoico. (24).

447 g (0.002 mol) del bromo éster (20) se mezclaron con 1.16 g --- (0.02 mol) de fluoruro de potasio y 48 mg (0.15 m mol) de dibenzo-(18) corona-6 y 10 ml de acetona, la mezcla se calentó a reflujo durante 32 horas sin notarse cambio alguno, entonces se cambió el solvente por metil isobutil cetona y se continuó el reflujo por 24 horas: no se logró ninguna reacción.

Ester etílico del ácido 2-azido hexanoico. (22).

17.6 g (0.079 mol) del bromo éster (20) se disolvieron en 20 ml de acetona y se adicionaron 25.7 g (0.396 mol) de azida de sodio disueltos en 20 ml de agua, la mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas, el producto se extrajo con cloruro de metileno, los extractos se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a -- presión reducida. Se obtuvieron 16 g (99 %) del producto (22). $\nu_{\text{máx}}$ 2090, 1744; RMN 0.91 (t: -CH₃); 3.75 (t: J=7 Hz; -CH-); 4.23 (c: -O-CH₂-).
N₃

Ester etílico del ácido 2-amino hexanoico. (23).

5 g (0.027 mol) del azido éster (22) disueltos en 40 ml de metanol se mezclaron con 500 mg de Paladio en carbón al 5 %, la mezcla se colocó en la bomba de hidrogenación a 40 lb/in² de presión y se agitó durante 15 horas. La reacción se filtró y se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en solución acuosa de HCl al 5 %, se extrajeron productos neutros y la solución acuosa ácida se alcalinizó con bicarbonato de sodio sólido. El producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se destiló, a 35-60°C/12 mm Hg se obtuvieron 1.8g (42 %) del amino éster (23). $\nu_{\text{máx}}$ 3385, 1730. RMN 0.9 (t: -CH₃); -- 1.1 (t: -O-CH₂-CH₃); 1.55 (c: -NH₂); 3.4 (m: -CH-); 4.15 (c: J=7 Hz; -O-CH₂-). También se obtuvo un sólido al cual no se le determinó su estructura.

Ester etílico del ácido 2-fluoro hexanoico. (24).

815 mg (0.005 mol) del amino éster (23) se mezclaron con 12.5 ml de ácido fluorhídrico polimerizado al 20 % en piridina, y a la temperatura de -10° se adicionaron 1.5 g (0.217 mol) de nitrito de sodio (secado a 140° durante 10 horas). La mezcla se agitó durante 10 minutos, se vertió en agua y se extrajo con éter, el extracto se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % y después con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida; no se logró aislar el producto deseado.

Ester etílico del ácido 2-fluoro hexanoico. (24).

En un matraz de 250 ml se mezclaron, bajo atmósfera de argón, 42 g (0.72 mol) de fluoruro de potasio anhidro y 60 g de acetamida como disolvente, la temperatura se elevó a 98°C y se adicionaron lentamente -- 100g (0.448 mol) del éster bromado (20), la mezcla se agitó durante 6 horas a 98-100°C y se adicionó agua. La fase orgánica se extrajo con éter

etilico. Este se lavó con solución saturada de tartrato de sodio y potasio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se destiló a presión reducida y se recogió la fracción de punto de ebullición 65-71°C/13 mm Hg; se obtuvieron 25.7 g de la mezcla del fluoro éster (24) y el éster (21). Una pequeña muestra se purificó por cromatografía en placa preparativa, las constantes espectroscópicas para el éster (24) son: $\nu_{\text{máx}}$ 1755; RMN 0.91 (t: -CH₃); 4.23 (c: J=6 Hz; -O-CH₂-); 4.86 (t de d; J=49 Hz; -CH-_F).

Metil fosfonato de dimetilo. (26).

En un matraz, equipado con un refrigerante para hielo seco-acetona, se mezclaron 62 g (0.5 mol) de fosfito de trimetilo (25) y 71 g (0.5 mol) de ioduro de metilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se destiló el producto a presión reducida; se obtuvieron 56.4 g (91%) del producto (26), líquido incoloro de punto de ebullición 61-4°C/60 mm Hg.

3-fluoro-2-oxoheptilfosfonato de dimetilo. (27).

En un matraz de fondo redondo, bajo atmósfera de argón, se mezclaron 60 ml de tetrahidrofurano anhidro y 8.21 g (0.066 mol) de metil fosfonato de dimetilo (26). La temperatura se hizo descender a -70° y enseguida se gotearon 30.3 ml (0.066 mol) de n-butil litio. Después, lentamente, se adicionaron 10.45 g del fluoro éster (24) crudo. La reacción se agitó por 90 minutos a la temperatura de -78° y 2 horas a la temperatura ambiente. Enseguida se neutralizó con 3.8 ml (0.066 mol) de ácido acético, se vertió en agua, la fase orgánica se extrajo con cloruro de metileno. Este se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó en placa delgada preparativa; obteniéndose 6.6 g (66%) del compuesto (27), aceite ligeramente amarillo sin absorción en la región del ultravioleta; $\nu_{\text{máx}}$ 1728, 1252; RMN 0.9 (t: -CH₃); 3.2

(m de d: $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{P}}}(\text{OCH}_3)_2$; 3.8(d:J=10 Hz; $-\text{O}-\text{CH}_3$); 4.83(m de d: $-\overset{\text{H}}{\underset{\text{F}}{\text{C}}}$); también se obtuvo 1.0 g del compuesto (28), aceite ligeramente amarillo; $\lambda_{\text{máx}}$ - 229 nm ($\epsilon=6455$); $\gamma_{\text{máx}}$ 1665, 1621, 1246; RMN 0.93(t: $-\text{CH}_3$); 1.5(s: J=7 Hz; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2.21(c: J=7 Hz; $=\text{CH}-\text{CH}_2-$); 3.2(d: J=23 Hz; $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{P}}}(\text{OCH}_3)_2$); 3.76 -- (d: J=11 Hz; $-\text{O}-\text{CH}_3$); 6.5(d: J=16 Hz; H_α vinílico); 7.0(t de d: J=16 Hz, J=7 Hz; H_β vinílico.).

Cloruro del ácido 4-bifenilcarboxílico.

100 g (0.505 mol) del ácido 4-bifenilcarbóxico se disolvieron en 250 ml de benceno anhidro y se adicionaron 11 ml (0.53 mol) de cloruro de tionilo y 1 ml de piridina anhidra. La mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas, se filtró sobre carbón activado y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recristalizó de benceno-hexano: se obtuvieron 71 g (70 %) del cloruro del ácido p-bifenilcarboxílico, p.f. 115-6°C, idéntico al reportado³⁵.

(dl)-2' α -hidroxi-3' β -iodo-4' α -o-bifenilcarboxiloxi-5' β -benziloximetilciclopent-1' α -il-aceto- γ -lactona. (29).

A 23.65 g (0.061 mol) de yodolactona (11) disueltos en 96 ml de piridina anhidra se adicionaron 19.8 g (0.091 mol) del cloruro del ácido p-bifenilcarboxílico. La mezcla se agitó durante 90 minutos a la temperatura ambiente (la reacción se controló por cromatografía en placa usando benceno-acetato de etilo 94:6 como eluyente). Se añadieron 6 ml de agua y se agitó la reacción por 1 hora. La piridina se evaporó a presión reducida, la mezcla se vertió en 50 ml de cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa de HCl al 10 % y después con agua a neutralidad, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno: se obtuvo un sólido que se cristalizó de cloruro de metileno-éter, dando 34.45 g (98 %) del producto (29), p.f. 153-4°C, reportado³⁵.

Hidruro de tri-n-butil estaño.

En un matraz de 2 l y bajo atmósfera de argón, se suspendieron --- 5.8 g (0.015 mol) de hidruro de litio y aluminio en 500 ml de éter anhidro. La mezcla se enfrió a 0° y se adicionaron lentamente 120 g (0.37 mol) de cloruro de tri-n-butil estaño (al 96 %). La reacción se agitó 15 minutos a 0° y se continuó por 3.5 horas a la temperatura ambiente. Enseguida se adicionaron 100 ml de agua, se separó la fase etérea, ésta se lavó con agua fría, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida: se obtuvieron 115 g del producto crudo, p.e. 76°C/0.7 mm Hg.

(dl)-2'α -hidroxi-4'α -p-bifenilcarboxiloxi-5'β -benciloxime--
tilciclopent-1'α -il-aceto-γ -lactona. (30).

A 34.45 g (0.061 mol) del yodo éster (29), disueltos en 400 ml de benceno, se adicionaron 30.4 g (0.104 mol) de hidruro de tri-n-butil estaño y 500 mg de azobisisobutironitrilo. Esto, a la temperatura de 50°, se agitó durante 6 horas (cromatoplaca, benceno-acetato de etilo 96:4). Enseguida la reacción se lavó con solución acuosa de NaOH al 10 % y posteriormente con solución acuosa saturada de NaCl a neutralidad, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El crudo se cristalizó de benceno-éter-hexano, obteniendo 22 g (85%) de un sólido -- con p.f. 106-7°, idéntico al reportado³⁵.

(dl)-2'α -hidroxi-4'α -p-bifenilcarboxiloxi-5'β -hidroximetil-
ciclopent-1'α -il-aceto-γ -lactona. (31).

En un matraz de hidrogenación se mezclaron 22g (0.050 mol) de la lactona (30), 7 g de paladio en carbón al 5 %, 50 ml de dimetoxi etano y 3 ml de ácido perclórico, se colocó en la bomba de hidrogenación hasta no más absorción de gas, se filtró sobre celita, la solución se concentró a presión reducida y el sólido resultante se disolvió en cloruro -

de metileno. Este se lavó con solución acuosa saturada de NaCl a neutralidad, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se cristalizó de acetato de etilo-éter: se obtuvieron 12.67 g (72 %) de (31) con p.f. 157-8°C.

Trióxido de cromo dipiridina.

En un matraz de 1 lt y bajo atmósfera de argón, se colocaron 500 ml de piridina anhidra, la cual se enfrió a la temperatura de -10° - $+10^{\circ}$ C, se adicionaron lentamente 70 g de trióxido de cromo, se agitó por 2 horas a la temperatura ambiente, se filtró, se lavó con hexano anhidro frío y se secó en desecador con vacío: se obtuvieron 114 g.

(dl)-2' α -hidroxi-4' α -p-bifenilcarboxiloxi-5' β -formilciclo--pent-1' α -il-aceto- γ -lactona. (32).

En un matraz de 1 lt y bajo atmósfera de argón, se mezclaron 32.5g de celita (secada a 110° , 48 horas), 16.25 g (0.06 mol) del complejo de trióxido de cromo dipiridina y 150 ml de cloruro de metileno anhidro. La mezcla se enfrió a 0° y enseguida se adicionaron 1.76 g (0.005 mol) del alcohol (31) disueltos en 25 ml de cloruro de metileno anhidro, la reacción se agitó por 20 minutos, se agregaron 70 g de sulfato ácido de sodio monohidratado y se continuó agitando a la temperatura de 0° durante 20 minutos. Se filtró sobre un lecho de sulfato de magnesio anhidro, los sólidos se lavaron con CH_2Cl_2 anhidro frío y la solución se concentró a presión reducida, obteniéndose así el aldehído (32) (cromato placa, éter-cloruro de metileno 1:3) crudo que se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción.

(dl)-2' α -hidroxi-4' α -p-bifenilcarboxiloxi-5' β -(3"-oxo-4"-fluoro-oct-1"(trans)-en-1"-il)cicloent-1' α -il-aceto- γ -lactona. (33).

En un matraz de fondo redondo y bajo atmósfera de argón, se lava--

ron 210 mg (0.005 mol) de hidruro de sodio al 57 % en aceite con hexano, y se suspendieron en 20 ml de dimetoxi etano (DME) anhidro. Enseguida a la temperatura de 0°, se adicionaron 12 g (0.005 mol) del compuesto (27) disueltos en 20 ml de DME anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el cese de desprendimiento de hidrógeno. Inmediatamente se adicionaron 1.75 g (0.005 mol) (cantidad teórica teniendo en cuenta que la transformación en la reacción anterior fue del 100 %) del aldehído (32) disueltos en 20 ml de DME anhidro, la reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora (cromatoplaqueta, cloruro de metileno-éter 97:3), enseguida se neutralizó con 0.275 ml de ácido acético, el solvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cristalización de cloruro de metileno-metanol: obteniéndose 1.08 g (46.5 %) de la enona (33), p.f. 144-145°C. $\lambda_{\text{máx}}$ (en dioxano) - 236, 275 ($\epsilon = 24585$); $\gamma_{\text{máx}}$ 1773, 1710, 1700, 1600; RMN 0.9 (t: -CH₃); 4.35 (t: J=7 Hz; 1/2 H de -CH-); 6.6-6.8 (m: 2H vinílicos y 9H aromáticos). $M^+ = 464$.

Solución de Hidruro de boro y zinc.

4.08 g de cloruro de zinc, recién fundidos, se mezclaron con 2.27 g de hidruro de boro y sodio suspendidos en 60 ml de dimetoxi etano anhidro. La mezcla se agitó durante una noche a 0°, se filtró y se usó inmediatamente.

(dl)-2' α -hidroxi-4' α -p-bifenilcarboxiloxi-5' β -(3" ξ -hidroxi-4" ξ -fluoro-oct-1" (trans)-en-1"-il)ciclopent-1' α -il-aceto- γ -lactona. (35).

En un matraz de fondo redondo se colocaron 5.8 g (0.012 mol) de la enona (33) disueltos en 70 ml de dimetoxi etano (DME) anhidro, a esta solución se le agregaron 9.3 ml (0.00624 mol) de solución de hidruro -

de boro y zinc (0.67 M), la mezcla se agitó a la temperatura ambiente - por espacio de 30 minutos (cromatoplaaca cloruro de metileno-éter 97:3), se adicionó solución acuosa saturada de bitartrato de sodio y se agitó hasta el cese del desprendimiento de gas, se diluyó con cloruro de metileno, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en placa delgada preparativa: se obtuvieron 1.5 g (25.8 %) del alcohol (35 A) de p.f. 89-90°C, recristalizado de cloruro de metileno-éter. $\lambda_{\text{máx}}$ 275 ($\epsilon=20890$); $\nu_{\text{máx}}$ 3600, 1777, 1717, 1612; RMN 0.9(t: -CH₃); 2.33(m: -CH-); 5.6(m: 2H vinílicos); 7.1-8.0(m: 9H aromáticos). $M^{\dagger}=466$.

También se obtuvo una mezcla de productos menos polares. Esta se purificó por cromatografía en placa delgada preparativa obteniéndose tres productos. El producto más polar correspondió a la estructura del alcohol (34), resultado de la reducción del grupo cetónico y del doble enlace. Del alcohol (35 B), alcohol de polaridad intermedia, se obtuvieron 520 mg (8.9 %) con p.f. 111-2°C (cloruro de metileno-éter). Del alcohol (35 C), isómero menos polar, se obtuvieron 283 mg (4.9 %) con p.f. 104-5°C (cloruro de metileno-éter). Las constantes espectroscópicas de los alcoholes (35 B) y (35 C) son semejantes a las del isómero (35 A). Los resultados de los análisis elementales para cada uno de los isómeros (35) se enumeran en la Tabla I.

(dl)-2' α -hidroxi-4' α -o-bifenilcarboxiloxi-5' β -3'' ξ -tetra-
hidropirani-4'' ξ -fluoro-oct-1''(trans)-en-1''-il)cicloent-
1' α -il-aceto- γ -lactona. (36).

En un matraz de fondo redondo se mezclaron 283 mg (0.05 m mol) del alcohol (35 C) disueltos en 40 ml de cloruro de metileno anhidro, 0.3 ml de dihidropirano y 2.6 mg de ácido o-toluensulfónico, la mezcla se agitó durante 30 minutos (cromatoplaaca, éter-benceno-cloruro de metileno 1:3:3). La reacción se detuvo con la adición de 0.6 ml de piridina, se -

lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en placa delgada preparativa: se obtuvieron 340 mg (98 %) del producto (36 C), p.f. 128-9°C, recristalizado de cloruro de metileno éter. $\lambda_{\text{máx}}$ 276.5 ($\epsilon = 26300$); $\nu_{\text{máx}}$ 1776, 1715, 1610; RMN 0.9 (t: -CH₃); 5.6 -- (m: 2H vinílicos); 7.06-8.1 (m: 9H aromáticos).

Empleando el mismo procedimiento se trataron los alcoholes isoméricos (35 A) y (35 C): obteniéndose 1.42 g (84 %) del compuesto (36 A), p.f. 107-8°C (cloruro de metileno-éter). y 590 mg (97 %) del compuesto (36 B), p.f. 109-10°C (cloruro de metileno-éter). Para ambos compuestos las constantes espectroscópicas son muy parecidas a las del isómero (36 C). Los análisis elementales de los isómeros del producto (36) se enumeran en la tabla II.

Tabla I.

Análisis elemental del compuesto (35).

	Carbono	Hidrógeno	Flúor	p.f. °C
Teórico	72.08	6.70	4.07	
Isómero A	72.33	6.75	4.09	89-90
Isómero B	72.03	6.69	4.15	111-12
Isómero C	72.20	6.70	4.23	104-5

Tabla II.

Análisis elemental del compuesto (36)

	Carbono	Hidrógeno	Flúor	p.f. °C
Teórico	71.98	7.14	3.45	
Isómero A	71.77	7.13	3.37	107-8
Isómero B	71.80	7.14	3.30	109-10
Isómero C	71.97	7.24	3.50	128-9

(dl)-2' α ,4' α -dihidroxi-5' β -(3" ξ -tetrahidropirani-oxi-4" ξ -fluoro-oct-1"(trans)-en-1"-il)ciclo-pent-1' α -il-aceto- γ lactol.(37).

En un matraz de fondo redondo y bajo atmósfera de argón, se disolvieron 296 mg (0.053 m mol) del compuesto (36 C) en 20 ml de tolueno -- anhidro. La mezcla se enfrió a -78° y se le adicionaron 4 ml (2.8 m mol) de solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 ml de hidruro de diisobutilaluminio en 7 ml de tolueno anhidro). La reacción se agitó a -70° durante 30 minutos. Enseguida se adicionaron unas gotas de metanol, se dejó subir la temperatura a la ambiental, se diluyó con acetato de etilo, se adicionaron unas gotas de solución acuosa saturada de NaCl, se agitó hasta formación de una gel, se filtró sobre celita, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en placa delgada preparativa: se obtuvieron 174 mg -- (83 %) de lactol (37 C), aceite ligeramente amarillo. ν_{max} 3400, 1600; -- RMN 0.9(t: $-\text{CH}_3$); 3.0-3.6(m: 2H de $-\text{OH}$); 5.5(m: 2H vinílicos).

Las constantes espectroscópicas de los isómeros (37 A) y (37 B) son semejantes a las descritas.

CONCLUSIONES.

- 1.-Empleando la síntesis del grupo Harvard se preparó el alcohol (31)
- 2.-Se realizaron varios intentos para la transformación del α bromo - éster (20) a el α fluoro éster (24).El mejor método fue empleando fluoruro de potasio.en solución de acetamida.
- 3.-Con el fluoro éster (24) se preparó el fosfonato (27) y con éste se obtuvo el derivado fluorado (33).
- 4.-La reducción de (33) produjo tres de las cuatro posibles fluorhidri nas de estructura (35),las cuales son importantes intermediarios en la síntesis de 16-fluoro prostaglandinas.También se obtuvo el compuesto - (34) en pequeña cantidad.

BIBLIOGRAFIA.

1. -M.W.Goldblatt, Chem. and Ind., 52, 1656, (1933).
2. -S. Bergström, Science, 157, 382, (1967).
3. -a. -S. Bergström and J. Sjövall, Acta. Chem. Scand., 14, 1701, (1960).
 b. -ibid, Acta. Chem. Scand., 11, 1086, (1957)
 c. -B. Samuelsson, J. Am. Chem. Soc., 85, 1878, (1965).
4. -T.O.Oesterling, W. Morozowich and T.J. Roseman, J. Pharm. Sci., 61, 1861, (1972).
5. -W.S. Miller, J.R. Weeks, J.W. Landerdale and K.T. Kirton, Prostaglandins, 2, 9, (1975).
6. -B.J. Chairman, Prostaglandins, 11, 443, (1976).
7. -A.H. Nathan, Chemtech, 540, (1972).
8. -T.O.Oesterling, American Journal of Hospital Pharmacy, 31, 355, (1974).
9. -B. Samuelsson, et al., Am. N.Y. Acad. Sci., 180, 138, (1971).
10. -H. Shio, P.W. Ramwell, N.H. Andersen and E.J. Corey, Specialia, 26, 355, (1970).
11. -E. Mercado, Síntesis de prostaglandinas modificadas, UNAM, 1975.
12. -B.J. Margelein, Prostaglandins, 4, 1, (1973).
13. -a. -G.L. Bundy, and F.H. Lincoln, Prostaglandins, 9, 1, (1975).
 b. -B.J. Margelein, G.L. Bundy, F.H. Lincoln and G.A. Youndale, Prostaglandins, 9, 5, (1975).
14. -Prostaglandins, 4, (1973).
15. -a. -A.J. Weinheimer and R.L. Spraggins, Tetrahedron Letters, 5185, (1969).
 b. -W. Bartmann, Angew. Chem. Internat., 14, 337, (1975).
 c. -W.P. Schneider, R.D. Hamilton, L.E. Rhuland, J. Am. Chem. Soc., 94, 2122, (1972).
16. -a. -U. Axen, F.H. Lincoln and J.L. Thompson, Chem. Comm., 303, (1969)
 b. -G. Just, Ch. Simonovitch, F.H. Lincoln, W.P. Schneider, U. Axen, G.B. Spero, J.E. Pike, J. Am. Chem. Soc., 91, 5364, (1969).
 c. -U. Axen, J.L. Thompson and J.E. Pike, Chem. Comm., 602, (1970).
17. -J. Fried, C.H. Lin, J.C. Sih, P. Dalven, G. F. Cooper, J. Am. Chem. Soc., 94, 4342, (1972).
18. -E.J. Corey, H. Shizuma, H. Yamamoto, A. Terashina, A. Venkateskarlin and --

- T.K.Schaff, J. Am. Chem. Soc., 93, 1490, (1971). Y referencias allí citadas.
19. - J. Am. Chem. Soc., 94, 7823, (1972).
 20. - P. Crabbé and A. Guzmán, Tetrahedron Letters, 115, (1972).
 21. - P. Crabbé, A. Cervantes and A. Guzmán, Tetrahedron Letters, 1123, (1972).
 22. - P. Crabbé and H. Carpio, Chem. Comm., 904, (1972).
 23. - E. Schwenk and D. Papa, J. Am. Chem. Soc., 70, 3626, (1948).
 24. - B. C. Saunders and G. J. Stacey, J. Chem. Soc., 70, 1773, (1948).
 25. - C. J. Pedersen and H. K. Frensdorff, Angew. Chem. internat., 11, 16, (1972).
 26. - B. Dietrich, J. M. Lehn et J. P. Sauvage, Tetrahedron Letters, 2885, (1969).
 27. - D. Landini, F. Montanari and F. Rolla, Synthesis, 428, (1974).
 28. - C. M. Storks, J. Am. Chem. Soc., 93, 195, (1971).
 29. - G. A. Olah and J. Welch, Synthesis, 652, (1974).
 30. - a. - E. Elkik et H. Assadi-Far, C. R. Acad. Sc. Paris, 763, (1966).
.. b. - E. Elkik, Bull. Soc. Chim. Fr. 2254, (1964).
 31. - J. Am. Chem. Soc., 88, 5654, (1966).
Bull. Chem. Soc. Japan, 35, 1498, (1962).
 32. - H. G. Kuivita and O. F. Beumel, J. Am. Chem. Soc., 83, 1246, (1961).
 33. - J. C. Collins, Tetrahedron Letters, 3363, (1968).
 34. - L. I. Zakharkin and I. M. Khorlina, Tetrahedron Letters, 619, (1962).
 35. - M. C. Beltrán, Andlogos alénicos de prostaglandinas, UNAM, 1973.

TESIS CRUZ
Perú Núm. 115 Acc.1
México 1, D. F.
Tel. 5-26-89-23