



M E M O R I A    D E S C R I P T I V A

por

una Patente de Invención,  
por veinte años en España,

a favor de

THE UPJOHN COMPANY  
(sociedad EE.UU.)

334979

residente en

Kalamazoo, Michigan (EE.UU.)  
301 Henrietta Street

por:

"Procedimiento para preparar prostaglandinas y sus compuestos".

-----

INVENTORES: John Claude Babcock y Philip Franklin Beal, ambos de nacionalidad norteamericana.

-----

PRIORIDAD: Solicitud Patente EE.UU. Serial No. 517.442 del día 29 de Diciembre de 1965.

-----



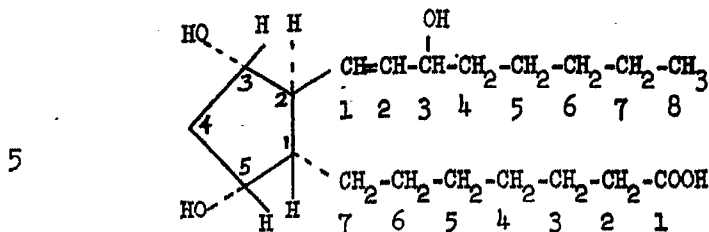
Esta invención se refiere a un proceso para preparar prostaglandinas y compuestos relacionados con prostaglandinas que tienen actividad semejante a la de la prostaglandina, y a intermediarios usados en la fabricación de estos compuestos. Más particularmente esta invención se refiere a un proceso para la fabricación de dihidroprostaglandina  $F_{1\alpha}$  y compuestos relacionados.

El término prostaglandina se usa ampliamente para designar un material, que tiene actividad hipotensora y estimulante de la musculatura lisa, obtenido de las glándulas genitales accesorias, fluido seminal y semejantes. Se ha encontrado que las prostaglandinas están presentes en el riñón de los animales tanto machos como hembras. Un material impuro, designado prostaglandina, fué obtenido por von Euler de extractos de tales materiales [Arch. Exp. Path. Pharmac. 175, 78(1934), 181(1936), J. Physiol. 72, 74(1931), 81, 102(1934), 84, 21(1935), 88, 213(1936), Klin. Wschr. 14, 118L(1935)]. Recientemente [Acta Chemica Scandinavia 14, 1963-1704 (1960)] se aislaron dos diferentes compuestos designados PGE y PGF a partir de materiales impuros tales como la prostaglandina de von Euler. Tanto PGE como PGF son ácidos hidroxicarboxílicos no-aromáticos, no-saturados. PGE y PGF pueden ser hidrogenados por los métodos usuales para saturar dobles ligaduras etenóides, por ejemplo, hidrogenación en un solvente tal como etanol o ácido acético en presencia de nickel Raney, platino u otro catalizador de hidrogenación semejante, para dar productos dihidro PGE y dihidro PGF que también presentan actividad semejante a la actividad de la prostaglandina.

Se ha demostrado que la estructura de estos productos es la siguiente:



PGF (también denominado PGF<sub>1α</sub>) tiene la estructura siguiente:

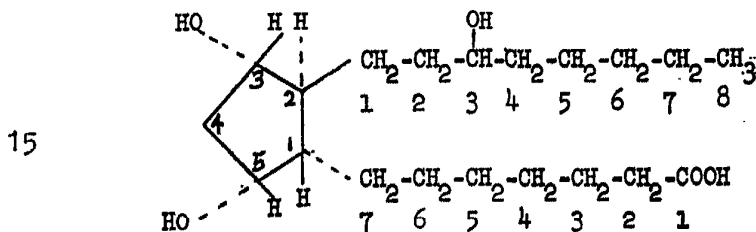


y se denomina sistemáticamente (usando la numeración señalada) como:

ácido 7[3α,5α-dihidroxi-2(3-hidroxi-1-octenil)-ciclopentil]-

10 heptanóico.

La dihidroprostaglandina F<sub>1α</sub> tiene la estructura siguiente:



y se denomina sistemáticamente (usando la numeración señalada) como:

ácido 7[3α,5α-dihidroxi-2(3-hidroxiocetil)-ciclopentil]-heptanóico.

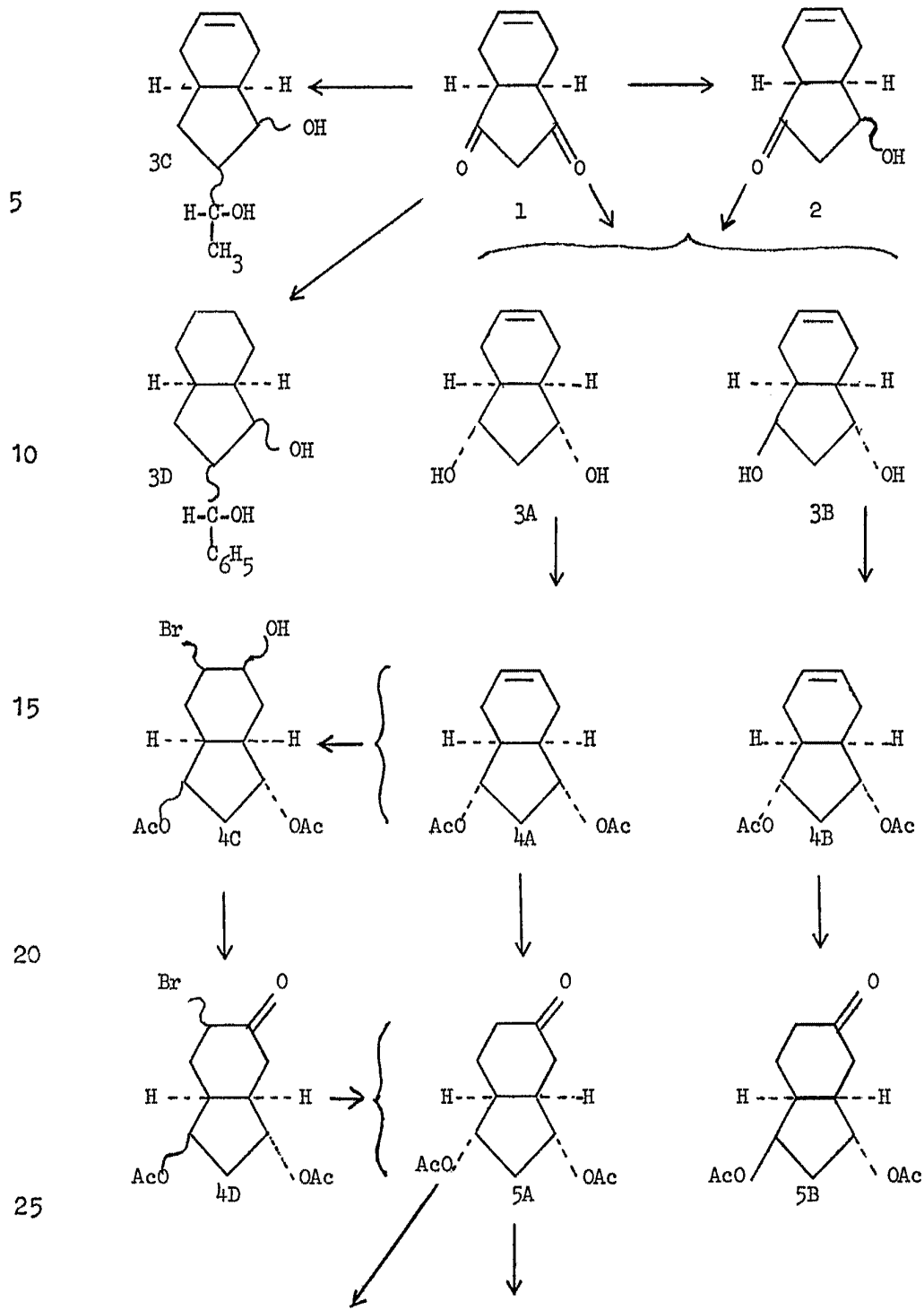
20 Las uniones con líneas punteadas que se muestran en las fórmulas anteriores indican que esos sustituyentes están en la configuración α, es decir, por debajo del plano del núcleo ciclopentano.

25 La serie PGF de compuestos se caracteriza por la presencia de un grupo hidroxilo en la posición 5 del anillo ciclopentano. La serie FGE se caracteriza por la presencia de un grupo ceto en la posición 5 del anillo ciclopentano.

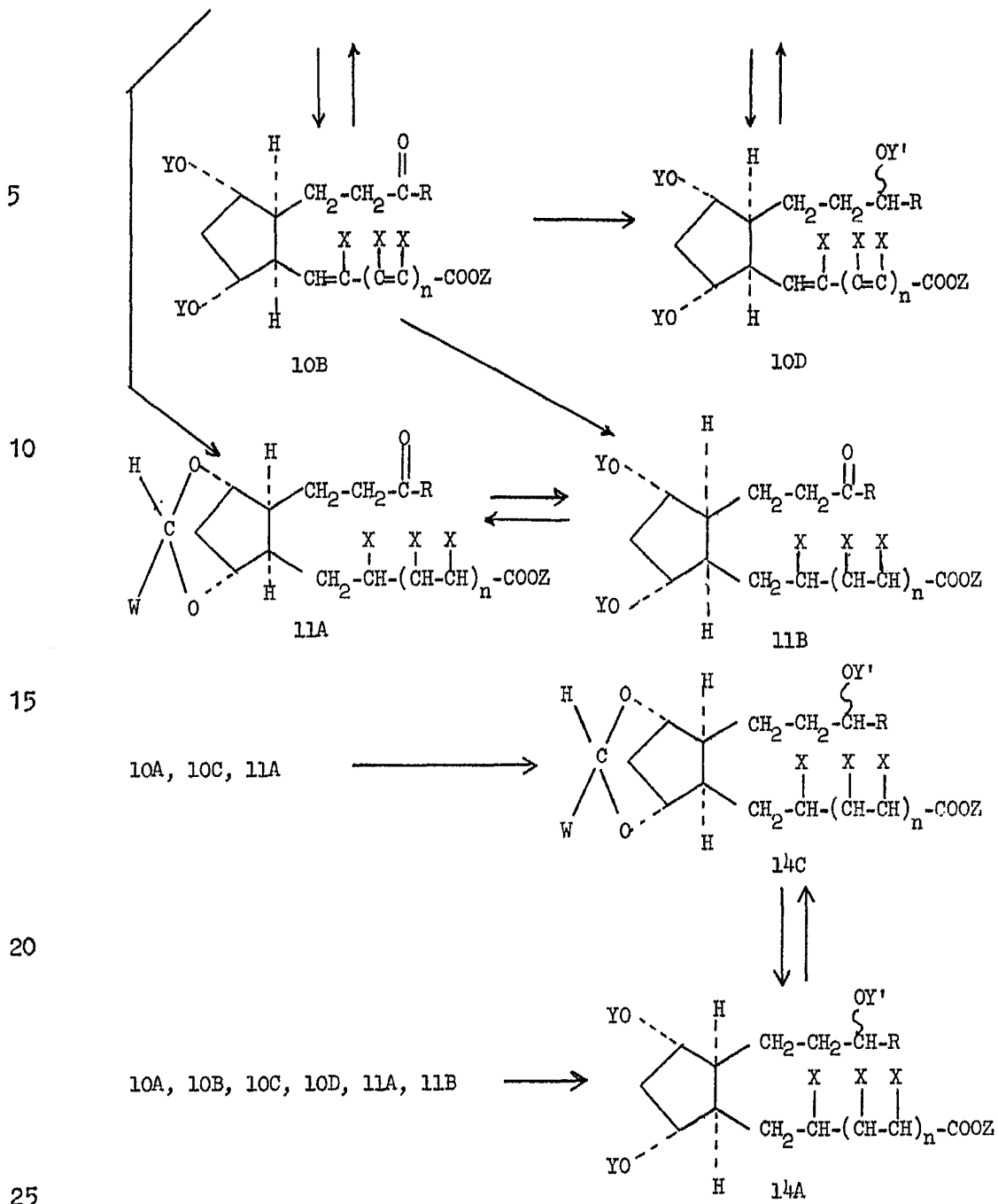


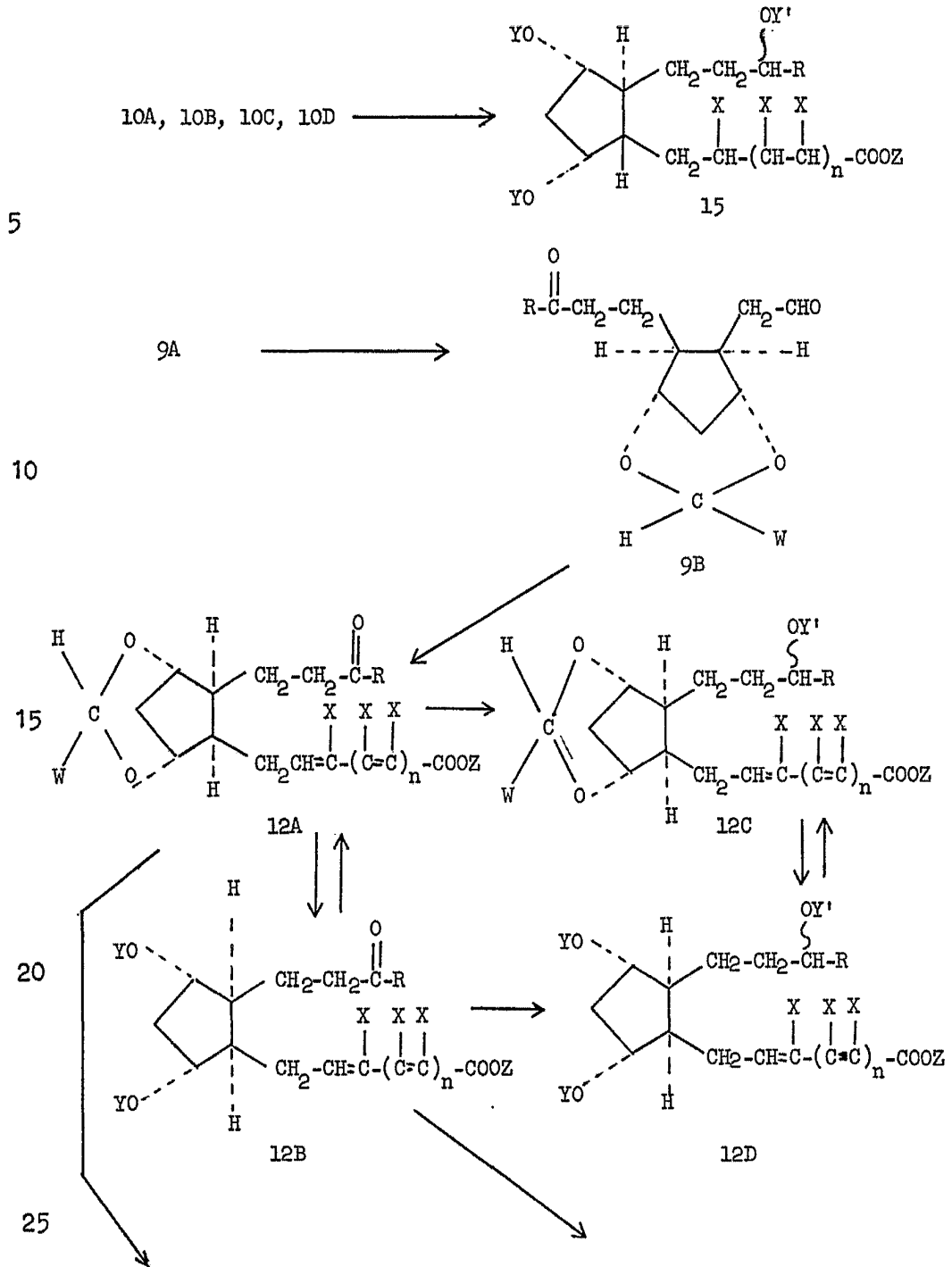
5 Descrito en forma amplia, el proceso de esta invención para la producción de prostaglandina y análogos a la prostaglandina comprende los pasos siguientes. El anillo ciclopentano 3,5-oxigenado de las prostaglandinas proviene de la 4-ciclopenteno-1,3-diona. Esta se condensa con butadieno para proporcionar la conocida  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanedione (1), y los cetos grupos se reducen para dar una mezcla de 1,3-dioles, 3A y 3B. La cadena lateral no carboxílica de las prostaglandinas se obtiene oxigenando el doble enlace en el anillo de 6 miembros de los dioles 3A y 3B y de sus derivados funcionalmente convertidos 4A y 4B, y tratando la cetona resultante con un compuesto alquil metálico, deshidratando el carbinol resultante, y sometiendo a clivaje el anillo no saturado de seis miembros, dando compuesto 9A con la cadena lateral neutra en la posición 2 del anillo completo ciclopentano, y un grupo aldehído en la posición 1. La cadena lateral ácida se obtiene tratando el aldehído con un reactivo Wittig y reduciendo el éster no saturado resultante, obteniéndose así isoprostaglandinas en las que las cadenas laterales tienen la configuración cis. La isomerización de la cadena lateral del ácido no saturado, produce las prostaglandinas que tienen las cadenas laterales en una disposición trans.

20 Los nuevos procesos e intermediarios de esta invención son representados ilustrativamente por medio de la siguiente secuencia de fórmulas:



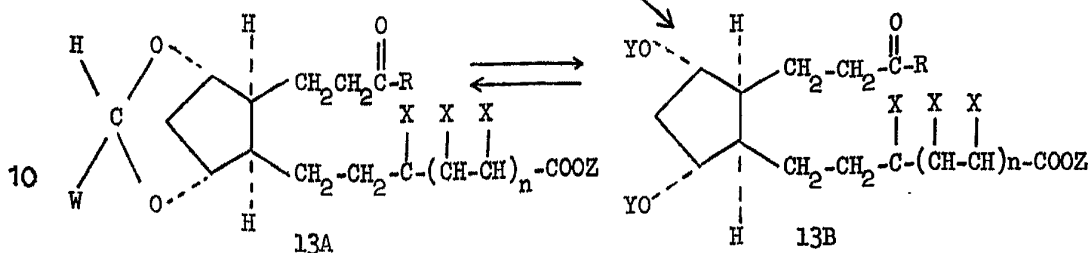






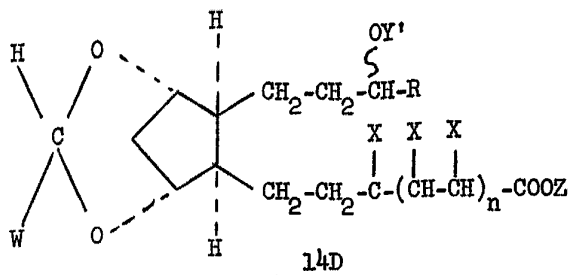


5



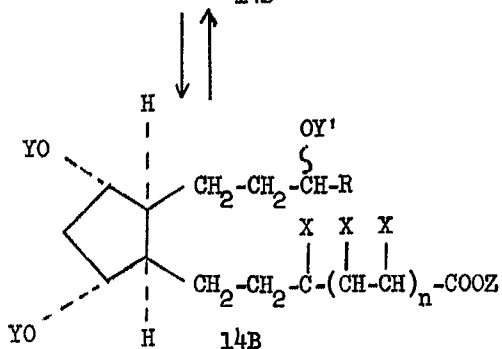
15

12A, 12C, 13A



20

12A, 12B, 12C, 12D, 13A, 13B



25

en donde Ac es el radical acilo de un ácido hidrocarburo carboxílico  
 conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive, R es un grupo al-  
 quilo, ya sea de cadena recta o ramificada, conteniendo de 1 a 8 átomos  
 de carbono, inclusive, Z es hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo de



1 a 12 átomos de carbono, inclusive, W es hidrógeno, un grupo alquilo o alquilo sustituido conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, o un grupo arilo o arilo sustituido conteniendo de 6 a 8 átomos de carbono inclusive, Y e Y' son hidrógeno o el radical acilo de un ácido hidrocarburo carboxílico conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive, n es un número entero seleccionado del grupo constituido por 0, 1 y 2, y X es hidrógeno o metilo con la condición de que no más de un X puede ser metilo en una cadena lateral dada.

En el proceso de esta invención todos los compuestos asimétricos pueden producirse como mezclas racémicas. Alternativamente, las mezclas racémicas pueden resolverse en pasos apropiados por métodos bien conocidos en la materia, con los cuales pueden obtenerse productos subsiguientes como los correspondientes diastereoisómeros ópticamente puros. En la tabla se demuestran ambas formas diastereoisómeras, así como las formas racémicas por una representación simple que sin embargo no debe ser considerada como límite del alcance de la descripción. Además, la tabla no muestra todas las formas estereoisoméricas obtenidas.

Los compuestos 14A, 14B y 15 presentan actividad hipotensora y estimulante del músculo liso. La actividad hipotensora de estos compuestos los hace útiles para el control de la hipertensión en el hombre y animales domésticos valiosos y en animales de laboratorio tales como ratones, ratas y conejos.

Los compuestos de fórmulas 14A, 14B y 15 también poseen actividad como agentes para el control de la fertilidad, agentes reguladores del sistema nervioso central, agentes reguladores de la retención hidrosalina,



1983

agentes reguladores del metabolismo de las grasas y como agentes que disminuyen el colesterol del suero sanguineo, actividad esta última que hace que dichos compuestos sean útiles en la prevención de principios de aterosclerosis y también en el tratamiento de la misma en el hombre y animales domésticos valiosos. La actividad de dichos compuestos como agentes reguladores del metabolismo de las grasas los hace útiles para el control de la obesidad en el hombre y animales domésticos valiosos.

Las prostaglandinas producen cambios pronunciados de la presión de la sangre y bloquean la acción de la epinefrina en la vejiga, alterando el transporte de los fluidos. Los agentes que se oponen o bloquean esta acción de la prostaglandina son de gran interés en la investigación clínica. Ensayar gran número de compuestos en cuanto a su actividad de bloqueo de la prostaglandina requiere un abastecimiento continuo tanto para el tratamiento de los animales de control como para administrar conjuntamente con bloqueadores potenciales a los animales de ensayo. Hasta hace poco las prostaglandinas se podían conseguir únicamente en cantidades de miligramos después de extraerlas del semen o tejido de la vesícula seminal. Recientemente se ha desarrollado un procedimiento biosintético para la fabricación de prostaglandinas a partir de ciertos ácidos grasos esenciales. Este procedimiento ha aumentado considerablemente la posibilidad de conseguir suministros de prostaglandina y ha permitido una selección limitada de los agentes bloqueadores de prostaglandina. El proceso biosintético es sin embargo complejo, puesto que se necesitan vesículas seminales de carneros o toros no castrados, se requieren ácidos grasos esenciales



como substrato, y se encuentra frecuentemente una mezcla de productos  
cuya purificación es difícil y tediosa. El costo para la producción  
de prostaglandinas por este método en cantidad suficiente para satis-  
facer las necesidades actuales es tan alto como para constituir un fac-  
5 tor de limitación en investigación. Es un propósito de esta invención  
el proporcionar prostaglandinas y materiales semejantes a la prostaglan-  
dina para sustituir a las prostaglandinas naturales en los ensayos de  
antagonistas de prostaglandina. Es otro de los propósitos el proporcio-  
nar un método sintético para preparar prostaglandina y materiales seme-  
10 jantes a la prostaglandina en cantidades substanciales y de buena pureza  
para proporcionar materiales standard para usar en los ensayo de antago-  
nistas de la prostaglandina. Es otro propósito el preparar suficientes  
prostaglandina y materiales semejantes a la prostaglandina para permitir  
una selección en gran escala de gran número de compuestos en suficiente  
15 cantidad de animales para obtener datos biológicos estadísticamente sig-  
nificativos en los ensayos con antagonistas de la prostaglandina.

Para llevar a cabo el proceso de la presente invención,  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -  
 $7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona (1) se reduce a  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-  
 $1\alpha$ (y  $1\beta$ )-hidroxi-3-indanona (2) racémica, que es nuevamente reducida para  
20 dar  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol (3A) y  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-  
 $1\alpha,3\beta$ -indanediol (3B) racémico. La reducción puede llevarse a cabo por  
métodos de por sí bien conocidos en la materia y puede realizarse con  
o sin aislamiento de la hidroxicetona intermedia. En un método preferido  
la reducción puede realizarse, por ejemplo, con un metal alcalino tal com  
25 sodio o potasio en un alcohol, litio en amoníaco líquido o hidruro de



aluminio y litio.

Cuando se reduce  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanedione (1) con sodio o potasio en un alcohol se usa un gran exceso del agente reductor y la reacción se lleva a cabo generalmente a la temperatura de reflujo del alcohol. La mezcla se calienta a reflujo hasta que el sodio o potasio se haya disuelto, lo cual puede tomar desde menos de una hora hasta varias horas. Cuando la reducción se lleva a cabo con sodio o potasio en etanol, el principal producto aislado es  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol (3A), con una cantidad menor de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanediol racémico aislado. Usando para la reducción sodio o potasio en alcohol isopropílico o isobutílico da por resultado la formación de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha$ (y  $1\beta$ )-hidroxi-3-indanona (2) racémica.

La reducción de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanedione (1) con litio en amoníaco líquido da por resultado la formación de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha$ (y  $1\beta$ )-hidroxi-3-indanona (2) racémica como el principal producto aún cuando se use un exceso de litio. La  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha$ (y  $1\beta$ )-hidroxi-3-indanona (2) racémica se reduce luego a una mezcla de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol (3A) y  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanediol (3B) racémico por otra reducción con exceso de litio en amoníaco líquido.

La reducción de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha$ (y  $1\beta$ )-hidroxi-3-indanona (2) con hidruro de aluminio y litio da una mezcla de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol (3A) y  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanediol (3B) racémico en donde predomina el  $1\alpha,3\alpha$ -diol(3A). La reducción



se lleva a cabo en un solvente, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano, y generalmente a la temperatura ambiente o por debajo de ella. Se usa un exceso del agente reductor. Se prefiere un ligero exceso.

5 El proceso preferido para producción de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol (3A) y  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol (3B) racémico, consiste en reducir  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona (1) con litio en amoniaco líquido, aislar la  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha$ (y  $1\beta$ )-hidroxi-3-indanona (2) impura y sin posterior purificación reducir la

10 (2) impura con hidruro de aluminio y litio para obtener la mezcla de dioles (3A y 3B). Estos pueden separarse y purificarse por cromatografía, por ejemplo, sobre Florisil (silicato de magnesio sintético), por cristalización, por formación de derivados tales como acilatos o acetales y regeneración de los glicoles precursores, por formación selectiva de complejos,

15 por ejemplo, con ácido bórico o por combinaciones de los métodos anteriores.

La reducción directa de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona (1) con exceso de hidruro de aluminio y litio en un solvente, seguido por agregado de un éster para destruir el exceso de hidruro no produce generalmente un buen rendimiento de los 1,3-dioles. Cuando se usa acetato de

20 etilo para destruir el exceso de hidruro, el producto de la reducción es  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1-hidroxi- $\alpha$ -metil-2-indanometanol (3C) y cuando se sustituye el acetato de etilo por benzoato de metilo el producto de reducción es  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1-hidroxi- $\alpha$ -fenil-2-indanometanol (3D).

25 El  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1-hidroxi- $\alpha$ -metil-2-indanometanol (3C) y  $3\alpha,4,7,-$



7 $\alpha$ -tetrahidro-1-hidroxi- $\alpha$ -fenil-2-indanometanol (3D) tienen propiedades depresoras del sistema nervioso central y antifungosas y son útiles como suplementos alimenticios para los animales de granja.

La acilación de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol (3A) y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol (3B)racémico para producir los correspondientes 1,3-diacilatos, se lleva a cabo por tratamiento del diol con el anhídrido o haluro de un ácido hidrocarburo carboxílico conteniendo de 2 a 12 átomos de carbono, inclusive, en presencia de un catalizador, por ejemplo, piridina, ácido p-tolueno carboxílico, BF<sub>3</sub>, etc., o directamente con un ácido hidrocarburo carboxílico conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive, en presencia de un catalizador de esterificación, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico. Se prefieren ésteres fácilmente cristalizables, por ejemplo, el éster benzoato.

Los 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona diacilato (5A) racémico y 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroxi-5(4H)-indanona diacilato (5B) racémico se preparan de los correspondientes 3 $\alpha$ -4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiol diacilatos por tratamiento con exceso de diborano seguido por oxidación. Se usa por lo menos 1/4 mol de diborano, preferentemente 1/2 mol o más. La reacción con diborano se lleva a cabo a la temperatura ambiente o por debajo de ella, preferentemente a 0°C., y en un solvente no-hidroxlado, por ejemplo, éter, diglima, metil celosolve, tetrahidrofurano, o una mezcla de solventes. La reacción es bien rápida, pero es preferible dejarla continuar durante aproximadamente una hora o más a 0°C., luego el exceso de diborano se descompone por el agregado de agua. La mezcla de reacción se trata directamente con un agente oxidante,





(3A) y  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol (3B) racémico obtenida como se describe anteriormente por la reducción de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona (1) se completa sin separación de isómeros para dar una mezcla de  $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona diacilato (5A) racémico y  $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\beta,3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona diacilato (5B) racémico, predomina la forma  $1\alpha,3\alpha$  y la mezcla impura puede usarse sin purificación para el paso siguiente de esta invención. Alternativamente, el  $1\alpha,3\alpha$ -diol diacilato puede obtenerse de la mezcla en forma pura por cristalización, por ejemplo, de éter o de una mezcla de acetona y hexano, o por cromatografía, y el  $1\alpha,3\alpha$ -diol puro entonces se usa como material de partida para el paso siguiente. El  $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\beta,3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona diacilato (5B) racémico, es un intermediario valioso para la producción de la serie PGE de prostaglandinas y análogos de prostaglandina y puede usarse en lugar de  $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona diacilato (5A) racémico para producir intermediarios biológicamente activos que pueden convertirse en productos finales semejantes a la prostaglandina epimeros en C-1 del anillo ciclo-pentano.

Una mezcla de  $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -alquil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ -indanotriol (6B) racémico y  $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -alquil- $1\alpha,3\alpha$ -5 $\alpha$ -indanotriol (6B) racémico, se obtiene tratando  $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona diacilato (5A) racémico con un compuesto alquilo metálico, preferentemente haluro de alquil magnesio. El grupo alquilo puede contener de 1 a 8 átomos de carbono, y puede ser de cadena recta o ramificada. Para la preparación de dihidroprostaglandina  $F_{1\alpha}$  o 8-isodihidro-



prostaglandina  $F_{1\alpha}$ , el grupo alquilo debe ser amilo. Generalmente se usan cinco mols o más de haluro de alquil magnesio. Sin embargo, usando solamente un pequeño exceso sobre un mol de haluro de alquil magnesio se evita la escisión del grupo 3,5-éster y el producto es una mezcla de  $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- $5\alpha$ -alquilo- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ -indanotriol 3,5-diacilato (6A) racémico y  $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- $5\beta$ -alquil- $1\alpha,3\alpha,5\alpha$ -indanotriol 1,3-diacilato (6A) racémico, que se hidroliza, por ejemplo, con un alcali tal como hidroxido de sodio en un solvente tal com etanol acuoso para liberar trioles. Los  $5\alpha$ - y  $5\beta$ -alquilo-hexahidroindanotrioles pueden separarse por cristalización de un solvente tal como acetato de etilo o una mezcla de acetona y hexanos, o por cromatografía. Ambos productos, o la mezcla, pueden usarse en el paso siguiente.

Se prepara  $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahydro-5-alquil- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol  $1\alpha,3\alpha$ -acetal (7) racémico en un paso a partir de  $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- $5\alpha$ -alquil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ -indanotriol racémico,  $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- $5\beta$ -alquil- $1\alpha,3\alpha,5\alpha$ -indanotriol racémico, o una mezcla de los dos, por tratamiento con un aldehído y un catalizador ácido y eliminación del agua formada en la reacción. La reacción se lleva a cabo en un solvente no miscible en agua, por ejemplo, benceno o xileno, a temperaturas de reflujo durante un período de varias horas. Se usa como catalizador un ácido fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico, un ácido de Lewis, por ejemplo,  $BF_3$ , o un ácido aril sulfónico, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico. Las aldehidas que pueden usarse son, por ejemplo, formaldehida, acetaldehida, propionaldehida, cloral, benzaldehida, p-bromobenzaldehida, 2,4,6-triclorobenzaldehida, p-carbometoxibenzaldehida, p-nitrobenzaldehyida, y seme-



1966

1983

5 jantes. Es preferida una aldehida que da un acetal fácilmente cristali-  
zable, por ejemplo, p-nitrobenzaldehida. El acetal se recupera lavando  
la mezcla de reacción con bisulfito de sodio acuoso saturado para elimi-  
nar el exceso de aldehido, luego con un alcali acuoso débil, por ejemplo,  
10 bicarbonato de sodio, para eliminar el catalizador ácido, y finalmente  
evaporando el solvente. El 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-alquil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indano-  
diol 1,3-acetal racémico obtenido (7) se libera de pequeñas cantidades de  
3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-alquilo-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol 1,3-acetal y se purifica  
por cromatografía, por ejemplo, sobre Florisil (silicato de magnesio sin-  
15 tético), cristalización, o una combinación de cromatografía y cristaliza-  
ción.

En un método alternativo para preparar 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-  
alquil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -acetal (7) racémico, se trata el compuesto  
6A (preparado ya sea de 5A con aproximadamente una cantidad equimolar de  
15 reactivo Grignard como se describe anteriormente, o de 6B por acilación  
como se describe anteriormente para la acilación del compuesto 3A) bajo  
condiciones de deshidratación suave, conocidas en la materia para deshi-  
dratar alcoholes terciarios, por ejemplo, reflujo con ácido toluenosul-  
fónico o ácido oxálico en benceno, o deshidratación con I<sub>2</sub>, SOCl<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>,  
20 y semejantes, para proporcionar el correspondiente producto anhidro, 3 $\alpha$ -  
6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-alquil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol diacilato racémico, mezclado  
con diferentes cantidades de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-alquil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indano-  
diol diacilato, que pueden separarse y purificarse por métodos convencio-  
nales. Las condiciones de acilación energicas dan como resultado deshidra-  
25 tación y acilación de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ (y 5 $\beta$ )-pentil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -



1980

(y 5 $\alpha$ )-indanotriol (6B) racémico para dar 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-pentil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol 1,3-diacilato racémico en un paso. El 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-alkil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol diacilato racémico entonces se hidroliza con alcali diluido tal como hidroxido de sodio en alcohol acuoso o con ácido diluido para dar el correspondiente alcohol libre, que cuando se trata bajo condiciones de formación de acetal como se describe anteriormente proporciona 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-alkil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol 1,3-acetal (7) racémico. Como otra variación, el 1,3-diacilato puede llevarse hasta la formación de glicol y clivaje y la reacción de Wittig para obtener compuestos de fórmula 10B.

La hidroxilación de 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-alkil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol 1,3-acetal (7) racémico, con tetraóxido de osmio da como resultado una mezcla de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -alkil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,indanotetrol 1,3-acetal (8) racémico y 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -alkil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -indanotetrol 1,3-acetal (8) racémico. En un método se usa un pequeño exceso de tetróxido de osmio. La reacción se lleva a cabo en un solvente, por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, benceno o dioxano, preferentemente a temperatura ambiente o por debajo de la misma, durante un período de entre unas 10 y 20 horas. Pueden agregarse si se desea cantidades catalíticas de piridina. Se eliminan las sales de osmio, por ejemplo, por tratamiento con sulfuro de hidrógeno y filtración, y el producto se aísla por evaporación del solvente. Alternativamente, la hidroxilación se lleva a cabo con una cantidad catalítica de tetraóxido de osmio (1-10 por ciento del peso del material de partida) y un agente oxidante, por ejemplo, metaperiodato de sodio. El agente oxidante se usa en exceso.



La reacción se lleva a cabo en un solvente, por ejemplo, t-butanol, acetona, o preferiblemente, tetrahidrofurano, a las temperaturas de reflujo durante un período de aproximadamente 5 a 30 horas según sea la temperatura, concentración y cantidad de tetróxido de osmio usado.

5 El producto se aísla, por ejemplo, agregando agua a la mezcla de reacción y extrayendo con un solvente no miscible en agua tal como cloruro de metileno.

Alternativamente, puede usarse permanganato de potasio como el oxidante, agregándolo gradualmente en solución acuosa o acetónica a una solución amortiguada, en acetona acuosa, de 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-10 5-alquil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -acetal (7) racémico, a la temperatura ambiente o por debajo de ella. Después del agregado de un pequeño exceso de permanganato, el oxidante se descompone con bisulfito de sodio, el precipitado inorgánico se elimina por filtración, y el producto se recupera por extracción y se purifica por cromatografía y cristalización.

15 Aunque la separación de la mezcla así obtenida de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -alquil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -indanotetrol 1,3-acetal (8) racémico y 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -alquil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -indanotetrol 1,3-acetal (8) racémico no es necesaria, puede llevarse a cabo por cristalización, cromatografía, por ejemplo, sobre silicato de magnesio sintético o sílica

20 gel, o una combinación de los dos. Puede usarse cualquiera de los isómeros, o la mezcla de ellos, en el próximo paso de la invención y es ventajoso usar la mezcla.



1983

El  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)-ciclopentano- $1\beta$ -carboxi-  
aldehido 3,5-acetal (9A) racémico se obtiene oxidando  $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -  
hexahidro- $5\beta$ -alquil- $1\alpha,3\alpha,4\alpha,5\alpha$ -indanotetrol 1,3-acetal (8) racémico,  
 $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- $5\alpha$ -alquil- $1\alpha,3\alpha,4\beta,5\beta$ -indanotetrol 1,3-acetal  
5 (8) racémico, o una mezcla de los dos, con tetracetato de plomo. La re-  
acción se lleva a cabo en un solvente tal como benceno o xileno, prefe-  
rentemente a la temperatura ambiente, durante un período de varias horas.  
El producto se aísla por filtración de la mezcla de reacción para elimi-  
nar el exceso de tetracetato de plomo y sales de plomo, luego evaporando  
10 el filtrado. Alternativamente, el clivaje de glicol para producir  $3\alpha,5\alpha$ -  
dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano- $1\beta$ -carboxaldehido 3,5-acetal (9A)  
racémico, puede llevarse a cabo con ácido peryódico bajo condiciones bien  
conocidas en la materia.

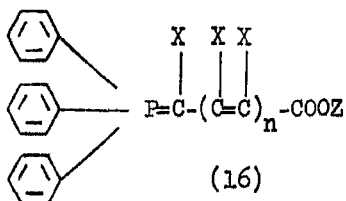
La hidrólisis de  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)ciclo-pentano-  
15  $1\beta$ -carboxaldehido 3,5-acetal (9A) racémico con un ácido fuerte tal como  
ácido sulfúrico o clorhídrico en una mezcla de solvente orgánico acuoso,  
generalmente da por resultado deshidratación simultánea para dar  $5\beta$ -(3-  
oxoalquil)- $4\alpha$ -hidroxi-1-ciclopenteno-1-carboxaldehido (9C) racémico que  
posee actividad depresora del sistema nervioso central, antiviral e in-  
secticida.  
20

En el paso siguiente,  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano-  
 $1\beta$ -carboxaldehido 3,5-acetal (9A) racémico se somete a la reacción  
Wittig para producir los compuestos de fórmula 10A. Los reactivos Wittig  
usados en ésta pueden representarse generalmente, por ejemplo, por la  
25 fórmula siguiente (pueden usarse también otros derivados de fósforo cono-



cidos para proporcionar reactivos Wittig, tales como los fosfonatos de dietilo):

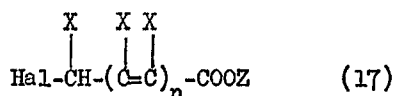
5



en donde X es hidrógeno o metilo, con la condición de que solo un grupo metilo puede estar presente en una cadena lateral dada, Z es hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive, y n es un número entero seleccionado del grupo constituido por 0,1 y 2.

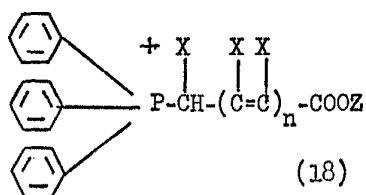
10

Estos reactivos Wittig se preparan haciendo reaccionar un ácido no saturado sustituido con halógeno de la fórmula:



en donde X, Z y n son como se definió anteriormente, y Hal es bromo o cloro, con trifenilfosfina para obtener un haluro de trifenil fosfonio de la fórmula:

15



20

en donde X, Z y n son como se definió anteriormente, y tratar el haluro de trifenilfosfonio con una base tal como sodamida, o hidruro de sodio o potasio, el metalato sódico o potásico de dimetilsulfóxido, fenil litio, hidróxido de sodio o potasio, y semejantes. La base, por eliminación de haluro de hidrógeno del haluro de fosfonio de estructura 18, produce el

25



fosforano de estructura 16. [La preparación de fosforanos se discute en detalle en Tripett, Quart. Rev. XVII, No.4, p.406 (1963).] Por lo menos un mol de reactivo de Wittig es usado por mol de aldehído (9A), y preferentemente se usa de 2 a 10 mols de reactivo de Wittig. La reacción se lleva a cabo generalmente en un solvente orgánico, tal como éter, benceno, tolueno, hexano, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo o semejantes, a temperaturas entre 0° C. y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferentemente a la temperatura ambiente o por debajo de ella. La reacción se lleva a cabo durante un período de unas pocas horas a varios días según la temperatura y concentración de la mezcla de reacción y el reactivo Wittig específico usado. Después que la reacción se completa esencialmente, se recupera el producto, un éster no saturado sustituido de fórmula 10A, de la mezcla de reacción de una manera convencional, por ejemplo por evaporación del solvente de la mezcla de reacción o por el agregado de agua y extracción con solvente no miscible en agua. El producto impuro puede purificarse por medios convencionales, tales como recristalización, cromatografía, por ejemplo, sobre Florisil (silicato de magnesio sintético) o sílica gel o ambos. En compuestos formados por la reacción de Wittig generalmente es preferida la configuración trans.

El éster no saturado así obtenido de fórmula 10A se hidroliza con un ácido para eliminar el grupo 3,5-acetal, produciendo así el 3,5-diol de fórmula 10B. La hidrólisis se lleva a cabo de una manera convencional por medio de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico o clorhídrico en una mezcla de solvente orgánico acuoso, en donde el solvente orgánico



5 puede ser, por ejemplo, acetona, metanol, etanol, dioxano, dimetilsul-  
fóxido y semejantes. La mezcla de reacción se deja en reposo a la  
temperatura ambiente hasta que se complete la hidrólisis o se calienta  
bajo reflujo durante varias horas, luego el producto se recupera en una  
10 forma convencional, por ejemplo, agregando agua a la mezcla de reacción  
y extrayendo con solvente no miscible en agua o por neutralización del  
ácido y evaporación de la mezcla de reacción. El producto puede purifi-  
carse por medios convencionales, por ejemplo, por cromatografía sobre  
sílica gel o silicato de magnesio sintético, o por cristalización, o por  
ambos.

15 El grupo ceto en los ésteres no saturados de fórmula 10B se re-  
duce, por ejemplo, con hidruro de tributoxi terciario de aluminio y litio,  
borohidruro de sodio, o semejantes para producir los compuestos de fórmula  
10D. La reacción se practica en un solvente, por ejemplo, metanol, etanol,  
tetrahidrofurano, y semejantes, preferentemente a aproximadamente la tem-  
peratura ambiente durante un período de varias horas y con un exceso de  
agente reductor. El producto se recupera de una manera convencional, por  
ejemplo, primero destruyendo el exceso de agente reductor, generalmente agre-  
gando ácido diluido, luego extrayendo con un solvente no miscible en agua.  
20 El producto puede purificarse por cromatografía, por ejemplo, sobre Flori-  
sil o sílica gel.

25 Alternativamente, los compuestos de fórmula 10D pueden prepararse  
a partir de los correspondientes compuestos de fórmula 10A, primero reducién-  
do el grupo ceto de la misma manera como en la reducción del grupo ceto en  
compuestos 10B, produciéndose así los compuestos de fórmula 10C, y luego



separando por hidrólisis el 3,5-acetal de la misma manera que la hidrólisis de compuestos de fórmula 10A.

5 La reducción de los doble enlaces etilénicos en los compuestos de fórmulas 10A y 10B sin reducción concomitante del grupo ceto, se lleva a cabo por hidrogenación usando paladio o rodio como catalizador. Se usa un solvente, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, y semejantes. La reducción se lleva a cabo preferentemente a la temperatura ambiente y a presión de aprox 1 o más atmósferas. La reacción se detiene cuando la cantidad teórica de hidrógeno para saturación de los doble enlaces etilénicos ha sido absorbida. Los productos, los correspondientes compuestos de fórmulas 11A y 11B, se recuperan por medios convencionales, por ejemplo, separando el catalizador por filtración y eliminando el solvente por evaporación.

10

15 Cuando el sustituyente acetal W de compuestos de fórmula 11A contiene grupos fácilmente reducibles tales como nitro y bromo, estos grupos pueden por supuesto sufrir una reducción durante la hidrogenación catalítica de la doble ligadura como se describe anteriormente, pero este cambio del grupo W no tiene prácticamente importancia puesto que es generalmente deseable eliminar el grupo acetal inmediatamente después o durante la operación con el producto. Cuando W contiene tales grupos fácilmente reducibles, el consumo de hidrógeno debe por supuesto aumentar según sea el catalizador, para permitir que la reducción llegue a su fin. Esta misma precaución se aplica a la hidrogenación catalítica de otros acetales, por ejemplo, los compuestos de fórmulas 10A, 10C, 12A, 12C, y 13A.

20

25 Los compuestos de fórmula 11B se preparan a partir de acetales



1056

1983

de fórmula 11A por hidrólisis por vías conocidas en la materia, como se describe anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula 10B a partir de acetales de fórmula 10A. De la misma manera la hidrólisis de acetales 14C, 12A, 12C, 13A y 14D da los correspondientes alcoholes libres 14A, 12B, 12D, 13B y 14B.

Los 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dioles de fórmulas 10B, 10D, 11B, 14A, 12B, 12D, 13B, 14B y 15 pueden si se desea convertirse en los correspondientes acetales por tratamiento con un aldehído bajo condiciones débiles de formación de acetal bien conocidas en la materia, como se describe anteriormente para la conversión de los compuestos de fórmula 6B en aquellos de fórmula 7.

La isohidroprostoglandina F<sub>1 $\alpha$</sub>  y los compuestos relacionados semejantes a la prostoglandina (compuestos de fórmula 14A) se obtienen por reducción de los compuestos de fórmulas 10A, 10B, 10C, 10D, 11A y 11B, con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como platino, nickel Raney, cobalto hidrocarbonilo, y paladio (aproximadamente 100-300 mg de paladio al 30% en carbón por gramo de compuesto a ser reducido) a aproximadamente la temperatura ambiente hasta que cese el consumo del hidrógeno. La reacción se lleva a cabo en un solvente, por ejemplo, un alcohol. El producto se recupera por medios convencionales, por ejemplo, por separación del catalizador por filtración y evaporando el filtrado hasta dejar un residuo. Cuando el compuesto reducido es un acetal, (por ejemplo, 10A, 10C, 11A) el residuo así obtenido generalmente se disuelve en un solvente tal como éter y se lava con ácido diluído para eliminar el grupo acetal. Cuando la eliminación de los grupos acetales no es completa, el producto se deja en reposo en solución ácido alcohólica acuosa diluída hasta que se complete



la hidrólisis y luego se extrae. En cualquier caso el solvente es entonces evaporado para dar la prostaglandina o los compuestos semejantes a la prostaglandina de fórmula 14A.

5 La reducción de los compuestos de fórmula 10D para dar compuestos de fórmula 14A se lleva a cabo por hidrogenación usando paladio o rodio como catalizador. Se usa aproximadamente unos 50 a 200 mg. de rodio o paladio del 1 al 5 por ciento sobre un soporte tal como alumina, carbon, carbonato de calcio y semejante por gramo de compuesto a ser reducido. La reacción se lleva a cabo en un solvente, por ejemplo, un alcohol, 10 preferentemente a la temperatura ambiente. Cuando la cantidad teórica de hidrógeno ha sido absorbida, el producto se recupera de la mezcla de reacción de una manera convencional, por ejemplo, filtrando para eliminar el catalizador y evaporando el filtrado para dejar el producto como un residuo. La reducción de compuestos de fórmula 11B a compuestos de fórmula 14A se lleva a cabo tratando los compuestos de partida con, por ejemplo, 15 hidruro de metal tal como hidruro de tributoxi terciario de aluminio y litio, borohidruro de sodio y semejantes, o con hidrógeno y un catalizador tal como platino o nickel Raney. En cualquier caso el producto se aísla por medios convencionales. Cuando se usa un hidruro de metal, el 20 producto se recupera, por ejemplo, acidificando la mezcla de reacción, luego extrayendo con un solvente orgánico no miscible en agua y por evaporación del solvente. Cuando el compuesto de partida se reduce por hidrogenación en presencia de un catalizador, el producto se recupera, como por ejemplo, separando el catalizador por filtración y evaporando el solvente.



Los compuestos de fórmula 14C, los 3,5-acetales de los compuestos de fórmula 14A, se obtienen por reducción de compuestos 10A, 10C y 11A como se describe anteriormente con hidrógeno y un catalizador tal como platino, nickel Raney, paladio y rodio, en un solvente tal como un alcohol. El producto se recupera, como por ejemplo, eliminando el catalizador por filtración y evaporando el filtrado. Los compuestos de fórmula 14C pueden también obtenerse a partir de los compuestos de fórmula 11A por reducción con un hidruro de metal y luego aislando como se describe anteriormente para la reducción de 11B.

La dihidroprostaglandina  $F_{1\alpha}$  y prostaglandinas relacionadas (compuestos de fórmula 15) se obtienen por reducción de compuestos 10A, 10B, 10C y 10D bajo condiciones que llevan a una reestructuración de la cadena lateral no saturada en el punto de unión al anillo ciclopentano. Esto se lleva a cabo, por ejemplo, calentando una mezcla del compuesto a ser reducido y un catalizador típico de movilización de hidrógeno, por ejemplo, paladio prereducido al 30% en carbón, nickel Raney, platino o cobalto hidrocárbonilo en un solvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano y semejante a la temperatura de reflujo durante un período de varias horas. La mezcla de reacción entonces se hidrogena, preferentemente a la temperatura ambiente, hasta que cese el consumo de hidrógeno. El producto se recupera por métodos convencionales, por ejemplo, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora dejando el producto como un residuo. Si hay algún grupo acetal presente, como en la reducción de compuestos de fórmulas 10A y 10C, el producto se disuelve en un solvente, por ejemplo, éter o tetrahidrofurano, y se lava con un ácido fuerte acuoso,



tal como ácido clorhídrico, para completar la eliminación del grupo acetal.

5 Las prostaglandinas (compuestos de fórmula 15) e isoprostaglandinas (compuestos de fórmula 14A) obtenidas como se describe anteriormente, algunas veces son cristalinas, en cuyo caso la purificación es posible por medios convencionales tales como cristalización, cromatografía sobre Florisil( silicato de magnesio sintético) o sílica gel, o una combinación de los métodos. A menudo los compuestos de fórmulas 15 y 14A son aceites, en cuyo caso la cromatografía convencional es el medio preferido de purificación. Otros medios tales como extracción 10 en contracorriente y destilación bajo alto vacío son también practicable.

15 Cuando un  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano- $1\beta$ -carboxaldehído 3,5-acetal (9A) racémico se trata con reactivos Wittig derivados de ácidos no saturados de fórmula 17, anterior, la cadena lateral no saturada en el compuesto resultante de fórmula 10A tiene un número impar de átomos de carbono. Los compuestos de fórmula 12A, que tienen un número par de átomos de carbono en la cadena lateral no saturada, se obtienen tratando  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)- $1\beta$ -ciclopentano acetaldehído racémico o su 3,5-acetal (9B) con un reactivo Wittig derivado de un ácido no saturado de fórmula 17. El  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)- $1\beta$ -ciclopentano acetaldehído 3,5-acetal (9B) racémico se obtiene tratando el  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano- $1\beta$ -carboxaldehído 3,5-acetal (9A) racémico con trifenilmetoximetilfosforano. 20

25 La reacción se lleva a cabo en un solvente tal como hexano u otros sol-



5           ventes enumerados anteriormente como apropiados para las reacciones Wittig, usando un exceso del reactivo Wittig, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente y durante un período de varios días. El producto es un enol éter que se recupera por medios convencionales, por ejemplo, evaporando el producto. La hidrólisis del enol éter con un ácido fuerte, por ejemplo, ácido clorhídrico diluido en acetona acuosa, da 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-1 $\beta$ -ciclopentano acetaldehído. Cuando la hidrólisis se efectúa en ácido acético acuoso o en acetona acuosa con-  
10           teniendo una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico a temperaturas entre 0° y temperatura ambiente, el enol éter se hidroliza más rápidamente que el acetal. La mezcla de reacción es neutralizada cuando la cromatografía en capa delgada indica hidrólisis apreciable del enol éter y antes que se presente una hidrólisis apreciable del acetal.

15           El producto se recupera por medios convencionales, tales como agregando agua y extrayendo con solvente no miscible en agua, y se purifica por medios convencionales tales como cromatografía o cristalización.

20           La preparación de compuestos 12A, 12B, 12C, 12D, 13A, 13B, 14D y 14B es la misma que la preparación de compuestos 10A, 10B, 10C, 10D, 11A, 11B, 14C y 14A con excepción de que 9B ( y el correspondiente glicol que carece de grupos acetal) sustituye a 9A como material de partida. Los compuestos de fórmula 12A son hidrolizados para dar compuestos de fórmula 12B de la misma manera que se describió anteriormente para la hidrólisis de compuestos 10A a 10B. La reducción de compuestos 12A para dar 12C, y 12B para dar 12D, se lleva a cabo de la misma manera que la reducción de  
25           compuestos 10A para dar 10C, y 10B para dar 10D, como se describe anterior-



mente. La hidrólisis de 12C para dar compuesto 12D se lleva a cabo como se describe anteriormente para la preparación del compuesto 10D por hidrólisis de 10C. La reducción de la cadena lateral no saturada de compuestos 12A y 12B para obtener compuestos 13A y 13B se lleva a cabo de la misma manera que la reducción del compuesto 10B a compuesto 11B. Finalmente, los compuestos isodihidroprostaglandina de Fórmula 14B, se obtienen de compuestos 12A, 12B, 12C, 12D, 13A y 13B por las mismas vías que los compuestos de fórmula 14A se obtienen a partir de los compuestos 10A, 10B, 10C, 10D, 11A y 11B, como se describió anteriormente.

10 Las dehidroprostaglandinas, análogos de prostaglandinas, e intermedarios de fórmulas 10A-D, 11, 12A-D, 13, 14A, 14B, y 15 todos poseen un grupo carboxílico esterificado. La hidrólisis del grupo éster se lleva a cabo de una manera convencional, preferentemente con un alcali diluído tal como hidróxido de sodio o potasio, o carbonato o bicarbonato de sodio o potasio, en una mezcla de solvente orgánico acuoso. El producto se recupera de una manera convencional, por ejemplo, por acidificación de la mezcla de reacción y extracción con un solvente no miscible en agua, por medio de una resina de intercambio iónico, etc. El ácido libre así obtenido, si se desea, puede esterificarse, por ejemplo con un diazoalcano o por otros métodos convencionales para esterificación de un ácido carboxílico orgánico para dar los correspondientes ésteres alquílicos.

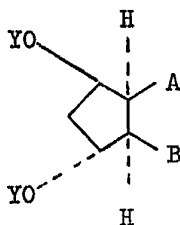
20 Los compuestos 10B-D, 11, 12B-D, 13, 14A, 14B y 15 contienen de 1 a 3 grupos hidroxí que pueden acilarse por medios convencionales. 25 Los acilatos pueden hidrolizarse con alcali o ácido de una manera con-



vencional. Es obvio que casi cualquier combinación de grupos hidroxilos, libres o esterificados, con el grupo éster igual o diferente, se obtiene por medios convencionales; por ejemplo, esterificación selectiva hidrólisis selectiva, esterificación a diferentes etapas de reducción, etc.

5 La producción de prostaglandinas y compuestos semejantes a prostaglandina a partir de 3α,4,7,7α-tetrahidro-1,3-indanodiona (1) a través del intermediario 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α,3α-indanodiol (3A) es descrita anteriormente. Los productos finales resultantes son compuestos racémicos en los cuales los sustituyentes en posiciones 3 y 5 del anillo ciclopentano ambos tienen la orientación α. Partiendo de otros isómeros obtenidos por el proceso de esta invención, se obtienen productos finales isómeros en 3 y 5. Por ejemplo, cuando se sustituye 3α,6,7,7α-tetrahidro-1α,3α-diaciloxi-5(4H)-indanona (5A) racémico por 3α,6,7,7α-tetrahidro-1β,3α-dihidroxi-5(4H)-indanona diacilato (5B) 10 racémico en el proceso de esta invención, se obtienen compuestos semejantes a la prostaglandina de la estructura:

20

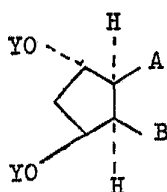


en donde Y es como se define anteriormente, A es la cadena lateral 3-oxigenada como en los compuestos 10A y 10C, y B es la cadena lateral ácida (o ácida esterificada) de compuestos 10A, 11A, 12A y 13A, a través de los compuestos intermediarios 3α,4,5,6,7,7α-hexahidro-5α(y 5β)-alquil-1β,3α,5β



(y 5 $\alpha$ )-indanotriol (6-isomero) racémico, 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-amil-  
 1 $\beta$ ,3 $\alpha$ -indanodiol 1,3-diacilato racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$   
 (y 5 $\alpha$ )-alquil-1 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ (y 4 $\beta$ ,5 $\beta$ )-indanotetrol 1,3-diacilato racémico,  
 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)-ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehido 3,5-dia-  
 5 cilato racémico, y 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)-ciclopentano-1 $\beta$ -  
 acetaldehido 3,5-diacilato racémico.

En la oxidación del 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol  
 1,3-diacilato (4B) racémico para dar 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\beta$ ,3 $\alpha$ -  
 dihidroxi-5(4H)-indanona 1,3-diacilato (5B) racémico, el producto isó-  
 10 mero, 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro- $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroxi-5(4H)-indanona 1,3-diacilato  
 racémico, también se forma y es separado y purificado por cromatografía,  
 por ejemplo, sobre Florisil, y cristalización. Reemplazando 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -  
 tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)indanona 1,3-diacilato (5A) racémico en  
 el proceso de esta invención por el 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihidroxi-  
 15 5(4H)-indanona 1,3-diacilato racémico y procediendo como se describió an-  
 teriormente se obtienen compuestos de la estructura:



20

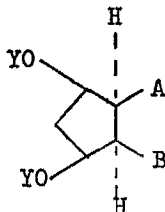
en donde A, B e Y son como se definió anteriormente.

Cuando 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona (1) es reducida  
 como se describió anteriormente en la preparación de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetra-  
 hidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol (3A) y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol  
 25 (3B) racémico, también se obtiene 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\beta$ ,3 $\beta$ -indanodiol



que se separa por cristalización y cromatografía como se describe para los isómeros 3A y 3B, con excepción que la separación es más difícil y puede requerir cromatografía y cristalización repetida. Cuando 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\beta$ ,3 $\beta$ -indanodiol se lleva a través del proceso de esta invención se obtienen compuestos semejantes a la prostaglandina de la fórmula:

5



10

en donde Y, A y B tienen los significados dados anteriormente. El proceso puede ir a través de los intermediarios acetales correspondientes a aquellos descritos para la serie 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ .

15

Los productos isómeros así obtenidos son útiles intermediarios en transformación sintética posterior y además poseen propiedades biológicas útiles, puesto que modifican las propiedades de los materiales biológicamente activos, especialmente iones tales como K<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup> y lípidos. Los productos isómeros se diferencian de las prostaglandinas naturales en la eficacia oral, duración del efecto y especificidad e índice terapéutico, en que aquellos materiales que producen la alteración de la lipólisis tienen poca actividad hipotensora, aquellos que tienen actividad hipotensora util tienen poco efecto sobre el sistema nervioso central y aquellos que afectan al músculo liso tienen efectos lipolíticos relativamente disminuídos.

20

25

Los productos racémicos e intermediarios de esta invención pueden resolverse en sus componentes ópticamente activos por una cantidad



1983

de métodos de resolución bien conocidos en la materia. Los compuestos 10A-D, 11A y 11B, 12A-D, 13A y 13B, 14A-D y 15 pueden todas obtenerse como ácidos libres. Estos ácidos pueden tratarse con una base ópticamente activa, por ejemplo, cinchonina, quinina, o d- y l- $\alpha$ -feniletilamina para producir sales diastereoisómeras que pueden separarse por cristalización. Alternativamente, el ácido puede esterificarse con un alcohol ópticamente activo, por ejemplo, d- y l-mentol, estradiol 3-acetato, y los ésteres diastereoisómeros entonces pueden resolverse. Los compuestos conteniendo grupos hidroxilo libres, por ejemplo, los compuestos de fórmulas 1, 2, 3 $\beta$ , 3C, 3D, 6 $\beta$ , 9C, 10B, 10C, 10D, 11B, 14A-D, y 15 pueden ser acilados con el cloruro o anhídrido de ácido de un ácido ópticamente activo, o el ácido libre en presencia de un catalizador de esterificación, por ejemplo, ácido d-camforsulfónico, ácido  $\alpha$ -bromocanfor- -sulfónico, y ácido d- y l-6,6'-dinitrodifénico, para dar ésteres diastereoisómeros que se resuelven por cristalización. Otros métodos químicos de resolución incluyen formación de acetal usando un aldehído ópticamente activo seguido por resolución de los diastereoisómeros resultantes. Esto es apropiado para cualquiera de los acetales de esta invención.

La resolución de las prostaglandinas racémicas y compuestos semejantes a las prostaglandinas de esta invención, pueden también llevarse a cabo por cromatografía de fase reversible y absorción en un soporte ópticamente activo y adsorbente y por transformación selectiva de un isómero con un sistema de transformación de prostaglandina biológicamente activa, por ejemplo, el sistema 15-dehidrogenante presente en pulmón tal como pulmón de cobayo, rata y cerdo, y en microorganismos tales como hongos.



Tal transformación puede llevarse a cabo por incubación o perfusión usando métodos bien establecidos en la materia, seguido por aislamiento y recuperación del isómero resistente a la transformación metabólica aplicada.

5 La secuencia de pasos en el proceso de esta invención puede ser reordenada y pueden hallarse reactivos equivalentes además de aquellos mencionados, sin apartarse del espíritu de la invención. Se han incluido algunas vías alternativas, pero el describir todas las posibilidades aumentaría esta descripción innecesariamente. Además, cuando la  
10 discusión sobre diferentes intermediarios isómeros posibles no ayudaría en la descripción de la invención, dichos comentarios se han omitido.

Preparación 1 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona (1)

Una solución de 26 g. de 4-ciclopenteno-1,3-diona y 0.1 g. de pirogalol en 60 ml. de benceno y 1.5 ml. de ácido acético se enfrió en un  
15 baño de hielo y se agregaron 40 ml. de butadieno líquido. La mezcla se selló en un recipiente de vidrio para presión y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 12 días. El producto precipitó y se separó por filtración para dar 33.6 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona que tiene un punto de fusión de 163-165°C. Una porción se recristalizó de  
20 tetrahidrofurano dando 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona pura que tiene un punto de fusión de 163-165°C., absorción ultravioleta EtOH 244 m $\mu$ , =15,000, absorción infrarroja max. 3034, 2680, 2520, 2500, 1642, 1582, 1525, 1232 y 1170 cm.<sup>-1</sup>, y el análisis:

Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>: C, 71.98; H, 7.51.

25 Hallado: C, 71.51; H, 6.80



Preparación 2  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona (1)

Una mezcla de 455 g. de 4-ciclopenteno-1,3-diona, 26.2 ml. de ácido acético glacial, 1.75 g. de pirogalol y 1050ml. de benceno se colocó en un autoclave y se enfrió hasta  $-5^{\circ}\text{C}$ . o menos, luego se agregaron 700 ml. de butadieno líquido. El autoclave y su contenido se dejaron calentar hasta la temperatura ambiente mientras se revolvió durante dos horas, luego se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 12 días. El precipitado sólido se separó por filtración y se secó a  $50^{\circ}\text{C}$ . bajo presión disminuída para dar 472 g. de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona con un punto de fusión de  $158-161^{\circ}\text{C}$  y absorción ultravioleta  $\frac{\text{max.}}{\text{EtOH}}$ , 244 m $\mu$ ,  $\epsilon=15,150$ .

Ejemplo 1  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol (3A) y  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol (3B) racémico

Una solución de 10.0 g. de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona en 220 ml. de etanol absoluto se calentó a reflujo bajo nitrógeno mientras se agregaban 18.0 g. de sodio en pequeños trozos tan rápidamente como era posible sin producir espuma. La mezcla se calentó a reflujo durante un total de 3 horas, luego se enfrió, se diluyó con 500 ml. de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se concentró por evaporación bajo presión reducida para dar un aceite amarillo neutro compuesto por  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol y  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol racémico. El aceite amarillo se cromatografió sobre Florisil (silicatos de magnesio sintético) y se eluyó con proporciones crecientes de acetona en Skellysolve B(hexanos mezclados). Las dos primeras fracciones del producto en los eluidos de acetona al 15%



5 en Skellysolve B se mezclaron y dieron 0.525 g. de cristales que funden a 102-106°C., que por recristalización de mezcla de acetona-Skellysolve B dió 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α,3β-indanodiol racémico que tiene un punto de fusión de 106-107°C., absorción infrarroja  $\lambda_{\text{Nujol}}$ : 3300, 3060, 1650, 1215, 1152, 1100 y 1050 cm<sup>-1</sup>: y el siguiente

Análisis Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: C, 70.10; H, 9.15

Hallado: C, 70.34; H, 9.15

El análisis de resonancia magnética nuclear mostró dos picos de absorción CH-O, confirmando que el diol que funde a 106-107°C es un diol trans.

10 El resto de los eluidos de 15% acetona en Skellysolve B y de 20% acetona en Skellysolve B, se mezclaron y se evaporaron para dar 2.62 g. de cristales compuestos por 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α,3α-indanodiol que tiene un punto de fusión de 76-80°C.; por cristalización de acetona-Skellysolve B se obtuvo una muestra analítica que tiene un punto de fusión de 79-83°C., absorción infrarroja máxima  $\lambda_{\text{Nujol}}$  de 3300, 3010, 1650, 1090 y 1051 cm y el siguiente análisis.

Análisis Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: C, 70.10; H, 9.15

Hallado: C, 70.03; H, 9.15

20 El análisis de resonancia magnética nuclear mostró la presencia de un pico de absorción CH-O, confirmando que el diol que funde a 79-83°C., es un diol cis.

Ejemplo 2 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α-hidroxi-3-indanona (2) racémico y

3α,4,7,7α-tetrahidro-1β-hidroxi-3-indanona (2) racémico

25 Una solución de 5.0 g. de 3α,4-7,7α-tetrahidro-1,3-indanodiona en 150 ml. de alcohol isopropílico se calentó a reflujo bajo nitrógeno, luego



se agregaron 9.0 g. de sodio en trozos tan rápidamente como fué posible y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se disolvió el sodio. La mezcla entonces se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se mezclaron, se lavaron con agua, y se evaporaron para dar 2.34 g. de un aceite que se cromatografió sobre Florisil y se eluyó con acetona-Skellysolve B. Por evaporación del eluido de 10% acetona-Skellysolve B se obtuvieron 1.546 g. de un aceite compuesto por 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ -hidroxi-3-indanona racémico y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\beta$ -hidroxi-3-indanona racémico que tienen absorción infrarroja máxima  $\lambda_{\text{max.}}$  a 3700, 3500, y 1735  $\text{cm}^{-1}$ . La absorción a 1735  $\text{cm}^{-1}$ . indica la presencia de un grupo carbonilo.

Ejemplo 3 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ -hidroxi-3-indanona (2) racémico  
y 3 $\alpha$ -4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\beta$ -hidroxi-3-indanona (2) racémico

Una solución de 3.0 g. de litio en 400 ml. de amoníaco líquido se preparó y una solución de 5.0 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona en 100 ml. de etanol absoluto se agregó gota a gota. Cuando aproximadamente tres cuartos de la solución de indanodiona en etanol hubo sido agregada, el color azul de la Li/NH<sub>3</sub> desapareció, y se agregó un adicional de 2 g. de litio, luego se completó el agregado de la indanodiona. La mezcla se revolvió hasta que desapareció el color azul, luego se evaporó el amoníaco en un baño de vapor bajo una corriente de aire dando un residuo que se disolvió con el agregado de 400 ml. de acetato de etilo y 200 ml. de agua y agitación. La capa de acetato de etilo se separó y el solvente se eliminó por evaporación para dar 5.1 g. de un aceite compuesto por 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ -hidroxi-3-indanona racémico y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetra-



1966

1983

hidro-1 $\alpha$ -hidroxi-3-indanona racémica que tiene absorción infrarroja máxima idéntica a la presentada por el producto obtenido en Ejemplo 2.

Ejemplo 4 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol (3A)

5 Una solución de 5.1 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ -hidroxi-3-indanona (obtenida en Ejemplo 3) se disolvió en 100 ml. de éter absoluto y se agregó un exceso de hidruro de aluminio y litio. La mezcla así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se agregó acetato de etilo para destruir el exceso de hidruro de aluminio y litio, luego se  
10 agregó sulfato de sodio acuoso saturado. La mezcla se filtró y la capa orgánica se separó y se evaporó para dar un residuo compuesto de una mezcla de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol racémico, que por cristalización de una mezcla de cloruro de metileno y Skellysolve B (hexanos mezclados) dió 2.05 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,  
15 3 $\alpha$ ,indanodiol con punto de fusión de 81-84°C. Los licores madre de esta cristalización se evaporaron y el residuo así obtenido se cromatografió siguiendo el procedimiento de Ejemplo 1 para obtener 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol.

Ejemplo 5 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol (3A)

20 Una solución de 4.9 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ -hidroxi-3-indanona en 25 ml. de metanol se agregó a 400 ml. de amoníaco líquido, luego se agregó rápidamente 1.5 g. de metal de litio. Se desarrolló un color azul que desapareció después de unos 5 minutos, luego se agregaron 15 g. de cloruro de amonio y el amoníaco se evaporó bajo una corriente de aire mientras  
25 se calentaba en un baño de vapor, dando un residuo que se tomó en una mezcla



de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo. Las soluciones de acetato de etilo se mezclaron y se evaporaron para dar un residuo cristalino que por cristalización de una mezcla de cloruro de metileno y Skellysolve B dió 1.65 g. de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol que tiene un punto de fusión de  $78-80^{\circ}\text{C}$ . Los licores madre se evaporan para dar un residuo que se cromatografía siguiendo el procedimiento de Ejemplo 1 para obtener  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol.

10 Ejemplo 6  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol (3A) y  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol (3B) racémico

Una solución de 20.0 g. de  $1\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona en 150 ml. de etanol absoluto se agregó a una solución de 10.0 g. de alambre de litio en 1000 ml. de amoníaco líquido y se revolvió hasta que desapareció el color azul. La mezcla se calentó en un baño de vapor y el amoníaco se evaporó bajo una corriente de aire dejando un residuo. El residuo así obtenido se tomó en 1000 ml. de acetato de etilo y 500 ml. de agua. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó dos veces con porciones de 500 ml. de agua, luego el acetato de etilo se separó por evaporación al vacío bajo presión disminuída para dar un aceite incoloro. El aceite así obtenido se disolvió en 250 ml. de éter absoluto y se agregaron 5.0 g. de hidruro de aluminio y litio. La mezcla se revolvió a la temperatura ambiente durante 1.5 horas, luego el exceso de hidruro de aluminio y litio se destruyó por agregado primero de acetato de etilo y luego de sulfato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó por decanta-



ción y se filtró. El agregado de cloruro de metileno y Skellysolve B produjo precipitación de cristales. El solvente se eliminó de la mezcla total por evaporación bajo presión disminuída dando 16.38 g. de un residuo cristalino compuesto por 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol racémico.

5

Ejemplo 7 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1-hidroxi- $\alpha$ -metil-2-indanometanol (3C)

Una mezcla de 2.0 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodione, 100 ml. de tetrahidrofurano, y un exceso de hidruro de aluminio y litio se revolvió a la temperatura ambiente durante 16 horas y luego durante 30 minutos adicionales mientras se calentaba bajo reflujo. Se descompuso el exceso de hidruro por el agregado cuidadoso primero de acetato de etilo y luego de agua. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó por evaporación bajo presión disminuída para dar 2.2 g. de un residuo cristalino, que se cromatografió sobre Florisil y se eluyó con acetona al 10% en Skellysolve B (hexanos mezclados), luego con acetona al 20% en Skellysolve B. Los eluidos de acetona al 10%-Skellysolve B dieron 1.005 g. de un residuo que se recristalizó dos veces de una mezcla de éter y Skellysolve B para dar 0.67 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1-hidroxi- $\alpha$ -metil-2-indanometanol con punto de fusión de 99-101°C, absorción infrarroja máxima (Nujol) a 3390, 3330, 3020, 1655, 1112, 1100 y 1035 cm<sup>-1</sup>. y el siguiente

10

15

20

Análisis Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: C, 72.49; H, 9.96; P.M. 182.25

Hallado: C, 72.49; H, 9.79; P.M. 179

Absorción de resonancia magnética nuclear a +171 cps. (J=6)

confirmó la presencia de un grupo CH<sub>3</sub>-CH < .



1966

1983

Ejemplo 8  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1 hidroxil- $\alpha$ -fenil-2-indanometanol (3D)

Una mezcla de 3.0 g. de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona, 125 ml. de tetrahidrofurano y 3.0 g. de hidruro de aluminio y litio, se calentó bajo reflujo durante 45 minutos. La mezcla se enfrió y se agregaron 20 ml. de benzoato de metilo seguido por sulfato de sodio acuoso saturado. La mezcla se filtró y luego se separó el solvente del filtrado por evaporación bajo presión disminuída, dejando un residuo que se recrystalizó de Skellysolve B para dar 1.02 g. de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1-hidroxil- $\alpha$ -fenil-2-indanometanol cristalino que después de la cristalización de cloroformo tenía un punto de fusión de  $156-159^{\circ}\text{C}$ ., absorción infrarroja máxima (Nujol) a 3480, 3360, 3020, 1648, 1602, 1584, 1489, 1185, 1103, 1085 y  $1070\text{ cm}^{-1}$ . y el siguiente análisis

Análisis Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$ : C, 78.65; H, 8.25

Hallado: C, 78.02; H, 8.16

Un pico de resonancia magnética nuclear a 450 cps. confirmó la presencia de un grupo  $\phi$ .

Ejemplo 9  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol dibenzoato (4A) y

$3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol dibenzoato (4B)

racémico

Una solución de 7.5 g. de una mezcla de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol y  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol racémico en 100 ml. de piridina se enfrió en una bañõ de hielo y se agregaron 16 ml. de cloruro de benzofilo mientras se revolvió. La mezcla se dejó revolviendo durante unas 18 horas mientras la temperatura subió gradualmente hasta la temperatura ambiente. La mezcla entonces se vertió sobre hielo y agua y



se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno y el extracto de cloruro de metileno se separó y primero se lavó con ácido clorhídrico diluido, luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución de cloruro de metileno se evaporó para dar un residuo compuesto por 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetra-  
5 hidró-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$  - indanodiol dibenzoato y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol dibenzoato racémico que se disolvió en Skellysolve B y se cromatografió sobre Florisil. Por elución con acetona al 1% en Skellysolve B, las primeras tres fracciones que contienen el producto dieron residuos par-  
10 cialmente cristalinos. Estos se trituraron con metanol, luego se recrystalizaron de metanol para dar 1.73 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol dibenzoato racémico que tiene un punto de fusión de 88-89°C., absorción infrarroja máxima en Nujol a 1710, 1600, 1585, 1115, 1070, 1050 y 710 cm<sup>-1</sup>., y el siguiente análisis

15 Análisis Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>: C, 76.22; H, 6.12  
Hallado: C, 76.17; H, 6.27

El análisis de resonancia magnética nuclear mostró que el compuesto era el trans dibenzoato.

Los licores madre de la trituración-recrystalización anterior,  
20 del trans dibenzoato, se mezclaron con las fracciones restantes del cromatograma anterior conteniendo el producto y los solventes se separaron por evaporación, dando un residuo que se cromatografió sobre Florisil y se eluyó en 20 fracciones con un gradiente de 0 a 1% acetona en Skellysolve B. Las fracciones 10-15 se mezclaron para dar 5.911 G. del residuo que por  
25 trituración con metanol en un baño de hielo seco dió 1.76 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,



7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol dibenzoato teniendo un punto de fusión de 80-86°C. Las fracciones 16-20 se mezclaron para dar 1.76 g. de un residuo compuesto por 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol dibenzoato. Se demostró por análisis de resonancia magnética nuclear que la fracción 18 era cis dibenzoato puro.

5

Ejemplo 10 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$  indanodiol dibenzoato (4A) y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol dibenzoato (4B) racémico

10

Una solución de 44.4 g. de una mezcla de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidroindano-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -diol y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidroindano-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol racémico en 600 ml. de piridina se enfrió en un baño de hielo y se agregaron gota a gota 120 ml. de cloruro de benzofilo mientras se revolvió. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 5-1/2 horas. La mezcla entonces se diluyó con 2000 ml. de cloruro de metileno y se lavó con 1500 ml. de una mezcla de 1 vol. de ácido clorhídrico concentrado a 1 volumen de agua. El lavado acuoso se volvió a lavar con aproximadamente 500 ml. de cloruro de metileno. Las soluciones de cloruro de metileno se mezclaron y se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego con agua. La solución de cloruro de metileno así obtenida se vertió sobre una columna de 700 g. de Florisil y se eluyó con 5000 ml. de cloruro de metileno. Los eluidos de cloruro de metileno se concentraron hasta un residuo de consistencia de jarabe por evaporación bajo presión disminuída. El residuo anterior se disolvió en 500 ml. de metanol y se filtró a través de un embudo de vidrio poroso. La mezcla se enfrió por evaporación bajo una corriente de aire y se sembró con 3 $\alpha$ ,4,7-

15

20

25



7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol dibenzoato racémico. El trans dibenzoato separó por cristalización y se retiró por filtración. El filtrado se enfrió otra vez bajo una corriente de aire y se sembró, y se repitió el procedimiento anterior hasta que no se obtuvieron más cristales. Por este proceso se obtuvieron 49.5 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidroindano-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol dibenzoato racémico que tiene un punto de fusión de 78-82°C. El metanol entonces se eliminó del filtrado por evaporación bajo presión disminuída para dar 64.5 g. de un jarabe compuesto por 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidroindano-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -diol dibenzoato.

10 Ejemplo 11 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol diacetato y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol diacetato racémico

Una solución de 10 g. de una mezcla de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ -3 $\beta$ -indanodiol racémico en 100 ml. de piridina y 50 ml. de anhídrido acético se deja en reposo a la temperatura ambiente durante unas 18 horas. La mezcla entonces se vierte en 1000 ml. de hielo y agua, se revuelve y se extrae con tres 200 ml. de cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se mezclan, se lavan con ácido clorhídrico acuoso diluído y luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y el solvente se separa por evaporación bajo presión disminuída para dar un residuo compuesto por 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol diacetato y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol diacetato racémico que pueden separarse por cristalización, cromatografía o una combinación de cromatografía y cristalización.

25 Tratando a una temperatura entre 0°C y 30°C. un 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ - (o 3 $\beta$ )- indanodiol con un agente acilante tal como un anhídrido de ácido carboxílico orgánico o haluro, preferentemente en



solución de piridina, dá los correspondientes 1,3-diésteres del material de partida. Los ésteres representativos así obtenidos incluyen 1,3-dipropionato, dibutirato, dihexanoato, octanoato, dilaurato, di(fenilacetato), di(fenilpropionato), di(p-nitrobenzoato) y semejantes de 3 $\alpha$ ,4,7-7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol racémico.

5

Ejemplo 12 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\beta$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato (5B) racémico

Una solución de 1.8 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol dibenzoato racémico en 25 ml. de éter absoluto se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 2 ml. de una solución 1.9 molar de diborano en tetrahydrofurano. La mezcla se revolvió durante una hora, luego se descompuso el exceso de diborano por adición de agua. Una mezcla de 1.6 ml. de ácido sulfúrico concentrado, 2.0 g. de dicromato de sodio y 9.0 ml. de agua se agregó cuidadosamente mientras se revolvió y la mezcla se dejó revolviendo durante 40 horas. La capa etérea se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno y éter se mezclaron y se lavaron con agua y luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado. El solvente se separó por evaporación para dar un residuo cristalino que se disolvió en Skellysolve B y se cromatografió sobre Florisil. Por elución con acetona al 10% dió 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\beta$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato que se recrystalizó de acetona-Skellysolve B para dar 1.03 g. de una muestra analítica con punto de fusión de 144-146°C.

10

15

20

25

Análisis Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: C, 73.00; H, 5.86

Hallado: C, 72.70; H, 6.26



Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 12 pero sustituyendo  $3\alpha, 4, 7, 7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha, 3\beta$ -indanodiol dibenzoato racémico por  $3\alpha, 4, 7, 7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha, 3\beta$ -indanodiol diacetato racémico como material de partida, se produce  $3\alpha, 6, 7, 7\alpha$ -tetrahidro- $1\beta, 3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona diacetato racémico. Sustituyendo el material de partida en Ejemplo 12 por otros  $3\alpha, 4, 7, 7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha, 3\beta$ -indanodiol diacilatos racémicos, por ejemplo aquellos mencionados después del Ejemplo 11, se producen los correspondientes diacilatos.

Ejemplo 13  $3\alpha, 6, 7, 7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha, 3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato (5A) racémico

Una solución de 7.29 g. de  $3\alpha, 4, 7, 7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha, 3\alpha$ -indanodiol dibenzoato impuro (que muestra por cromatografía de fase de vapor ser 75%  $1\alpha, 3\alpha$ -diol dibenzoato y 25%  $1\alpha, 3\beta$ -diol dibenzoato) en 75 ml. de éter absoluto se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 8 ml. de una solución 1.9 molar de diborano en tetrahydrofurano. La mezcla se revolvió durante una hora y luego el exceso de hidruro se descompuso por el agregado de agua. Una mezcla de 6.4 ml. de ácido sulfúrico concentrado, 8.0 g. de dicromato de sodio y 30 ml. de agua se agregó con cuidado y la mezcla resultante se revolvió durante 18 horas a temperatura ambiente. La capa etérea se separó y la capa acuosa se extrajo con éter y cloruro de metileno. La capa etérea y los extractos se mezclaron, se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego con agua, y se evaporaron para dar un residuo que se cromatografió sobre Florisil y se eluyó con 5% y 10% de acetona en Skellysolve B. Los eluidos de acetona al 5% se evaporaron para dar 0.31 g. de  $3\alpha, 6, 7, 7\alpha$ -tetrahidro- $1\beta, 3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)



indanona dibenzoato racémico que tenía un punto de fusión de 137-142°C.

Los eluidos de acetona al 10% del cromatograma anterior se mezclaron y evaporaron para dar 3.164 g. de un residuo que por cristalización de éter dió 2.05 g. de 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5  
5 [4H]-indanona dibenzoato racémico que tenía un punto de fusión de 108-112°C., absorción infrarroja máxima a 3060, 3050, 1710, 1605, 1505, 1470, 1280, 1113 y 705 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo 14 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona  
dibenzoato (5A) racémico

10 A. 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ -hidroxi-3-indanona (2) racémica

Se agregó una solución de 20 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona en 150 ml de éter absoluto a una solución de 10 g. de litio en 1000 ml. de amoníaco líquido. La mezcla de color azul se revolvió hasta que desapareció el color, luego se evaporó el amoníaco bajo una  
15 corriente de aire mientras se calentaba en un baño de vapor y se agregaron 1000 ml. de acetato de etilo, seguido por 500 ml. de agua. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó dos veces con porciones de 500 ml. de agua, luego se eliminó el acetato de etilo por evaporación dejando un residuo compuesto por 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ -hidroxi-3-indanona racémica.

20 B. 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol (3A) y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol (3B) racémico

El residuo de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ -hidroxi-3-indanona racémico (de A, anterior) se disolvió en 250 ml. de éter absoluto y se agregó un exceso de hidruro de aluminio y litio mientras se revolvió. La mezcla  
25 resultante se revolvió a la temperatura ambiente durante 1.5 horas, luego



se descompuso el exceso de hidruro agregando primero acetato de etilo y luego sulfato de sodio acuoso saturado. La mezcla se filtró y la capa etérea se separó. El éter se eliminó por evaporación y se agregaron cloruro de metilo y Skellysolve B, dando por resultado la cristalización del residuo. Se separaron los solventes por evaporación bajo presión disminu-  
5 fida para dar 16.38 g. de un residuo cristalino compuesto por una mezcla de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol y  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol racémico.

C.  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol dibenzoato (4A)  
10 y  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol dibenzoato (4B)  
racémico

Una mezcla de 30.2 g. de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol impuro y  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol racémico (preparado en dos procesos como en B, anterior) se disolvió en 225 ml. de piridina y se en-  
15 frió en un baño de hielo, luego se agregaron 60 ml. de cloruro de benzofilo lentamente mientras se revolvió. La mezcla de reacción entonces se revolvió durante unas 18 horas a temperatura ambiente, luego se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua. La capa de cloruro de metileno se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos de clo-  
20 ruro de metileno se mezclaron y se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, luego con ácido clorhídrico diluído helado y nuevamente con bicarbonato de sodio saturado acuoso. El cloruro de metileno se separó por eva-  
25 poración y el jarabe residual se disolvió en cloruro de metileno y se pasó sobre una columna de 200 g. de Florisil. La columna se eluyó con 2000 ml. de cloruro de metileno y el solvente se eliminó del eluído por evaporación



bajo presión disminuída para dar 78 g. de una mezcla compuesta por 3 $\alpha$ , 4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol dibenzoato y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol dibenzoato racémico.

5 D. 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato (5A) racémico y 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\beta$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato (5B) racémico

10 Una solución de 78 g. de una mezcla de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol dibenzoato impuro y 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -indanodiol dibenzoato racémico (de C, anterior) en 800 ml. de éter absoluto, se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 100 ml. de una solución de diborano 1.9 molar en tetrahidrofurano. Después de 1.5 horas no había exceso de hidruro presente, y se agregaron 30 ml. más de solución de diborano 1.9 molar. La mezcla entonces se revolvió durante 4 horas a la temperatura ambiente después de lo cual el exceso de hidruro se descompuso por agregado

15 de agua y se agregó una mezcla oxidante de 86 g. de dicromato de sodio, 75 ml. de ácido sulfúrico y 400 ml. de agua con precaución. La mezcla resultante se revolvió durante unas 18 horas a temperatura ambiente y la capa acuosa se extrajo otra vez con éter. Los extractos de éter se mezclaron y se lavaron primero con agua y luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado.

20 Los solventes se separaron por evaporación y el residuo se mezcló con 300 ml. de éter y se refrigeró para dar 28.03 g. de producto cristalino compuesto por una mezcla de 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato racémico y 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\beta$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato racémico que tiene punto de fusión de 101-102°C. El

25 análisis de resonancia magnética nuclear estableció que el producto era



90% del isómero (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ) cis.

Ejemplo 15 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5 (4H)-indanona dibenzoato (5A) racémico

5 Una solución de 112.5 g. de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indano-  
diol dibenzoato impuro (preparado como en Ejemplo 10) en 1130 ml. de éter  
absoluto y 110 ml. de tetrahidrofurano se revolvió mientras el sistema de  
reacción se inundó con nitrógeno para eliminar el aire. Se continuó revol-  
viendo mientras se pasaba diborano hasta que hubo un exceso del mismo, lo  
cual se demostró por el burbujeo producido al agregar una gota de la mezcla  
10 de reacción a 1 ml. de agua. El agregado del diborano necesitó aproxima-  
damente 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó en reposo a temperatura  
ambiente durante unas 4.5 horas, luego se descompuso el exceso de diborano  
por agregado gota a gota de agua. La mezcla entonces se enfrió en un baño  
de hielo y se revolvió mientras se agregaba una mezcla de 130 g. de dicro-  
15 mato de sodio, 650 ml. de agua, y 115 ml. de ácido sulfúrico concentrado  
con precaución, luego se continuó revolviendo a la temperatura ambiente  
durante unas 18 horas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se ex-  
trajo dos veces con éter y una vez con cloruro de metileno. Las capas orgá-  
nicas se mezclaron y se lavaron con agua, bicarbonato de sodio acuoso satu-  
20 rado y otra vez con agua. El solvente se separó por evaporación bajo pre-  
sión disminuída dando un jarabe amarillo claro que se disolvió en aproxi-  
madamente 400 ml. de éter absoluto y se refrigeró para permitir cristaliza-  
ción. Los cristales se separaron por filtración para dar 46.1 g. de 3 $\alpha$ ,  
6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato racémico  
25 que tiene un punto de fusión de 100-109°C.



- 5 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 15 pero sustituyendo  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol dibenzoato por  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol diacetato como material de partida, se produce  $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona diacetato racémico. Siguiendo el procedimiento de ejemplo 15 pero sustituyendo por otros acilatos, por ejemplo los acilatos nombrados a continuación de Ejemplo 11, se produce el correspondiente  $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona diacilato racémico.
- 10 Ejemplo 16  $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato (5A) racémico
- 15 Una solución de 2.0 g. de  $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol dibenzoato (preparado como en Ejemplo 10) en 50 ml. de alcohol t-butílico se revolvió a la temperatura ambiente y se agregó una mezcla de 4 ml. de ácido perclórico al 70% y 16 ml. de agua, seguido por 1.0 g. de N-bromoacetamida. La mezcla se revolvió hasta que resultó una solución límpida, entonces se dejó en reposo hasta aproximadamente 20 horas, después de lo cual se agregó una solución de 0.5 g. de sulfito de sodio en 10 ml. de agua. La mezcla entonces se concentró por evaporación bajo presión disminuída mientras se calentaba en un baño a  $40^{\circ}\text{C}$ . hasta que el volumen se redujo
- 20 hasta aproximadamente la mitad. La mezcla concentrada entonces se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno entonces se lavaron con cloruro de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron dando una goma compuesta por 6-bromo- $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- $1\alpha,3\alpha,5$ -indanotriol,1,3-dibenzoato (4C) racémico.
- 25 La bromohidrina impura así obtenida se disolvió en 10 ml. de



ácido acético glacial, se enfrió hasta 5-10°C., y se trató con una solución preenfriada hasta 5-10°C, de 1.0 g. de trióxido de cromo en 5 ml. de agua y 10 ml. de ácido acético glacial. La mezcla resultante se revolvió durante 2.5 horas a 5°C., luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la media hora siguiente, y se agregaron 3 ml. de metanol a la mezcla. Cinco minutos después de agregar el metanol la mezcla se disolvió con cloruro de sodio acuoso y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Los extractos se mezclaron y lavaron con precaución con bicarbonato de sodio acuoso, luego con cloruro de sodio acuoso, extrayéndose nuevamente cada vez. Los extractos se mezclaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron bajo presión disminuída para dar un residuo compuesto por 6-bromo-3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato (4D) racémico.

La bromocetona impura así obtenida se disolvió en una mezcla de 10 ml. de metanol y 10 ml. de ácido acético glacial, luego se agregaron 2 g. de polvo de zinc y la mezcla se revolvió enérgicamente durante 2 horas. La mezcla se filtró y los residuos de zinc se lavaron con cloruro de metileno. El filtrado mezclado se concentró hasta pequeño volumen por evaporación bajo presión reducida, y la solución residual se diluyó con cloruro de sodio acuoso y se extrajo 3 veces con cloruro de metileno. Los extractos se mezclaron, se lavaron con bicarbonato de sodio y con cloruro de sodio acuoso extrayéndose nuevamente cada vez, luego se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo presión reducida para dar un residuo que se cristalizó de 15 ml. de éter anhidro para dar 1.00 g. de 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato (5A) racémico que tiene un



punto de fusión de 102-108°C.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 16 pero sustituyendo el 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanodiol dibenzoato como material de partida por otros 1,3-diacilatos de 3 $\alpha$ ,4,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indano-  
10 diol, por ejemplo, el acetato, propionato, butirato, hexanoato, octanoato, laurato, fenilacetato, fenilpropionato, y semejantes se producen los correspondientes 1,3-diacilatos de 6-bromo-3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5-indanotriol (4C) racémico, 6-bromo-3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona (4D) racémico y 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona (5A) racémico.

Ejemplo 17 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -pentil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -indanotriol (6B)

15 Una solución etérea de bromuro de n-amil magnesio se preparó a partir de 30 ml. de 1-bromopentano en 200 ml. de éter y 10 g. de magnesio, luego se agregaron 130 ml. de esta solución Grignard a una solución de 11.5 g. de 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato racémico en 80 ml. de benceno y la mezcla se calentó durante una hora bajo reflujo. El exceso de reactivo de Grignard entonces se descompuso por el agregado de agua. Se agregaron sales Rochelle, luego éter y tetrahidrofurano y el residuo sólido se separó por filtración. El residuo sólido se  
20 lixivió varias veces con acetato de etilo hirviendo. Los productos de lixiviación se mezclaron y se concentraron por evaporación para dar un residuo que se cristalizó de acetato de etilo para dar 3.14 g. de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -pentil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -indanotriol racémico que tiene un punto de fusión de 165-167°C. y absorción infrarroja máxima (solución en Nujol) de  
25 3300 y 1077 cm<sup>-1</sup>.



1966

Análisis Calculado para  $C_{14}H_{26}O_3$ : C, 69.38; H, 10.81

Hallado: C, 68.77; H, 10.81

El análisis por resonancia magnética nuclear mostró que la estructura era correcta.

- 5 Ejemplo 18  $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- $5\alpha$ -pentil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ -indanotriol ( $6\beta$ ) y  $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- $5\beta$ -pentil- $1\alpha,3\alpha,5\alpha$ -indanotriol ( $6\beta$ ) racémico

- Una solución de bromuro de n-amil magnesio se preparó agregando una solución de 273 ml. de 1-bromopentano en 500 ml. de éter absoluto a
- 10 una suspensión de 53.5 g. de virutas de magnesio en 400 ml. de éter absoluto, y se agregaron 120 ml. de esta solución de bromuro de amil magnesio (1.88 M) gota a gota mientras se revolvió a una solución de 10.8 g. de  $3\alpha,6,7,7\alpha$  - tetrahidro  $1\alpha,3\alpha$  - dihidroxi - 5(4H) - indanona dibenzoato (preparada como en ejemplo 15) en 75 ml. de benceno a la temperatura ambiente.
- 15 La mezcla entonces se calentó bajo reflujo durante 2 horas. El exceso de reactivo Grignard se descompuso por el agregado de agua hasta que el material inorgánico era un sólido blanco que se revuelve fácilmente. La mezcla entonces se diluyó con 250 ml. de hexanos mezclados Skellysolve B y los sólidos se separaron por filtración. El conglomerado sólido de filtro se
- 20 lixivió con seis porciones de 250 ml. de acetato de etilo hirviendo y los lixiviados se mezclaron y evaporaron para dar 7.23 g. de residuo cristalino compuesto por  $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- $5\alpha$ -pentil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ -indanotriol racémico y  $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- $5\beta$ -pentil- $1\alpha,3\alpha,5\alpha$ -indanotriol racémico. Este residuo se lixivió a la temperatura ambiente con 250 ml. de Skelly-
- 25 solve B y se filtró para dar 4.53 g. de una mezcla cristalina de  $3\alpha,4,5,-$



- 6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -pentil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -indanotriol racémico y 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -pentil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -indanotriol racémico que tiene un punto de fusión de 162-166<sup>o</sup>C. Mayor cristalización proporciona 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -pentil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -indanotriol racémico esencialmente puro. Si se desea, los licores madre mezclados de las cristalizaciones pueden ser cromatografiados, por ejemplo, sobre Florisil, para dar cantidades adicionales de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -pentil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -indanotriol racémico anterior como también fracciones esencialmente purificadas compuestas por 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -pentil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -indanotriol racémico.
- 5
- 10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 17 y 18 anteriores, pero reemplazando 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato racémico como material de partida con otros 1,3-diacilatos de 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5-[4H]indanona racémica, por ejemplo, el 1,3-diacetato, dipropionato, dibutirato, dihexanoato, dilaurato, di(fenil acetato), di(fenil propionato) y semejantes se produce 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -pentil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -indanotriol racémico y 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -pentil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -indanotriol racémico.
- 15
- 20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 17 y 18 anteriores, pero sustituyendo el bromuro de n-amil magnesio por otros haluros de alquil metal o compuestos de dialquil cadmio, se produce el correspondiente 3 $\alpha$ ,4,5,6,7-7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-alquil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$  (y 5 $\alpha$ )-indanotriol racémico. Por ejemplo, tratando 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona dibenzoato racémico (u otro 1,3-diacilato) con yoduro de metil magnesio, metil litio, metil cadmio, bromuro de propil cadmio, bromuro de isopropil
- 25 magnesio, yoduro de butil magnesio, butil litio, bromuro de 2-butil magnesio,



U.S. 1966

bromuro de t-butil magnesio, bromuro de 2-amil magnesio, bromuro de 3-amil magnesio, yoduro de hexil magnesio, bromuro de 2-hexil magnesio, bromuro de heptil magnesio, bromuro de octil magnesio, bromuro de 2-octil magnesio, bromuro de 3-octil magnesio y bromuro de fenil magnesio, se producen 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-metil-1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ ,5 $\beta$  (y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-etil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$  (y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-propil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$  (y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-isopropil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -(y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ (y 5 $\beta$ )-butil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -(y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-(2-butil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ (y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-t-butil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -(y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-(2-amil)-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ - (y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-(3-amil)-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -(y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-hexil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -(y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-(2-hexil)-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$  (y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-heptil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$  (y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ (y 5 $\beta$ )-octil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ (y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ (y 5 $\beta$ )-(2-octil)-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ (y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico, 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ (y 5 $\beta$ )-(3-octil)-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -(y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico y 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$  (y 5 $\beta$ )-fenil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ (y 5 $\alpha$ )-indanetriol racémico.



18. 1966

Ejemplo 19 Derivado  $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha,6,7,7a\alpha$ -tetrahidro-5-amil- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol racémico (7).

5 Una mezcla de 0.50 g. de  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -n-amil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ -indanetriol racémico, 0.50 g. de p-nitrobenzaldehído, 10 ml. de benceno, 10 ml. de xileno y 0.10 g. de ácido p-tolueno sulfónico, se calentó a reflujo bajo una trampa con carburo de calcio secante durante 2.5 horas, llevándose a cabo así tanto la deshidratación y la formación del acetal, luego se enfrió y se agitó primero con bisulfito de sodio saturado acuoso, luego con bicarbonato de sodio saturado acuoso. La solución orgánica se separó y el solvente se eliminó por evaporación dejando un residuo que se disolvió en Skellysolve B y se cromatografió sobre Florisil, luego se eluyó con Skellysolve B conteniendo acetona. Los eluidos de acetona al 3% en Skellysolve B, contenían 0.498 g. del derivado  $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno del  $3\alpha,6,7,7a\alpha$ -tetrahidro-5-amil- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol racémico, que después de cristalización de metanol fundía a 49-53°C y tenía absorción infraroja máxima (solución en Nujol) a 3100, 3000, 1609, 1525, 1350, 1087, 1034, 745 y 692  $\text{cm}^{-1}$ . La estructura se confirmó por análisis de resonancia magnética nuclear.

10 Ejemplo 20 Derivado  $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha,6,7,7a\alpha$ -tetrahidro-5-amil- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol racémico (7)

15 Una mezcla de 16.9 g. de  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -n-amil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ -indanetriol racémico y  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -amil- $1\alpha,3\alpha,5\alpha$ -indanetriol racémico mezclados, (preparados como en Ejemplo 18) 250 ml. de benceno, 250 ml. de p-xileno, 16.9 g. de -



210. 1956

1983-

5 p-nitrobenzaldehído y 1.0 g. de ácido p-toluenosulfónico, se calentó a reflujo bajo una trampa de agua Dean Stark y en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Esto consiguió tanto la deshidratación como la formación del acetal. La mezcla se enfrió y se agitó con disulfito de sodio acuoso saturado, luego los sólidos se separaron por filtración y las capas acuosas y orgánicas se separaron. La capa orgánica se lavó otra vez con bisulfito de sodio acuoso saturado, luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado y finalmente con agua. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se cromatografió sobre Florisil. La elución se hizo con acetona al 1% en Skellysolve B. Los eluidos se evaporaron y los residuos cristalinos se recrystalizaron disolviendo en éter y agregando metanol. Así se obtuvo una primera recolección de 14.02 g. de cristales compuestos por el derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanediol racémico con un punto de fusión de 54-56°C. Se obtuvieron otros 2.41 g. separando el solvente de los licores madres.

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 19 y 20, pero reemplazando 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ (y 5 $\beta$ )-amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\beta$ (y 5 $\alpha$ )-indanetriol con otros 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ (y 5 $\beta$ )-alquil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -5 $\beta$ -(y 5 $\alpha$ )-indanetrioles, por ejemplo aquellos nombrados después de Ejemplo 18, se produce el derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno del correspondiente 3 $\alpha$ ,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-alquil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanediol racémico.

25



- 5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 19 y 20, pero reemplazando p-nitrobenzaldehído con otros aldehídos tales como formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, cloral, p-bromobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, p-fluorobenzaldehído, 2,4,6-triclorobenzaldehído y p-carbometoxibenzaldehído, se produce el correspondiente  $1\alpha,3\alpha$ -acetal de  $3\alpha,6,7,7a\alpha$ -tetrahidro-5-amil- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol racémico.
- 10 De la misma manera, siguiendo el procedimiento de Ejemplos 19 y 20, pero reemplazando p-nitrobenzaldehído con otros aldehídos tales como aquellos mencionados anteriormente y reemplazando el  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro- $5\alpha$ (y  $5\beta$ )-amil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ (y  $5\alpha$ )-indanetriol racémico con - - otro  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro- $5\alpha$ (y  $5\beta$ )-alquil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ (y  $5\alpha$ )-indanetriol racémico, por ejemplo, uno nombrado a continuación de Ejemplo 18, se produce el correspondiente  $1\alpha,3\alpha$ -acetal racémico de  $3\alpha,6,7,7a\alpha$ -tetrahidro-5-alquil- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol racémico.
- 15 Ejemplo 21 Derivado  $1\alpha,3\alpha$ -pnitrobenzilideno de  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro- $5\beta$ -amil- $1\alpha,3\alpha,4\alpha,5\alpha$ -indanetetrol racémico (8)
- 20 Una solución de 0.55 g. del derivado p-nitrobenzilideno - de  $3\alpha,6,7,7a\alpha$ -tetrahidro-5-amil- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol y 0.44 g. de tetróxido de osmio en 25 ml. de éter absoluto, se revolvió a la temperatura ambiente durante unas 18 horas, luego la mezcla se diluyó con 25 ml. de tetrahidrofurano y se enfrió en un baño de hielo mientras se hacía burbujear sulfuro de hidrógeno gaseoso a través, durante 5 minutos. La solución entonces se filtró y el solvente se separó - del filtrado por evaporación bajo presión disminuída dando 0.435 g.
- 25 de un residuo cristalino que se recrystalizó de una mezcla de éter y



Skellysolve B, para dar 0.106 g. del derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -indanetetrol racémico que tiene punto de fusión de 167-170°C. Otra cristalización de acetona dió una muestra analítica del derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -indanetetrol racémico, que tiene un punto de fusión de 170-175°C.

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>N: C, 64.43; H, 7.47; N, 3.58.

Hallado: C, 64.10; H, 7.94; N, 3.58

La estructura fue confirmada por el análisis de resonancia magnética nuclear.

Ejemplo 22 Derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -indanetetraol racémico (8) y derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -indanetetraol racémico (8)

Una solución de 14.02 g. del derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidro-5-amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -indanediol racémico (preparado como en Ejemplo 20) en 400 ml. de éter absoluto, se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 12.3 g. de tetraóxido de osmio, mientras se revolvía. La mezcla se revolvió durante unas 18 horas mientras la temperatura aumentaba gradualmente hasta la temperatura ambiente. Entonces se hizo burbujear sulfuro de hidrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite (coadyuvante de filtración de tierra de diatomeas) y el solvente se eliminó del filtrado por evaporación bajo presión



5 disminuída dejando 10.75 g. de residuo compuesto por una mezcla del derivado  $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7a\alpha$ -hexahidro- $5\beta$ -amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\alpha, 5\alpha$ -indanetetrol racémico y el derivado  $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno del  $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7a\alpha$ -hexahidro- $5\alpha$ -amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\beta, 5\beta$ -indanetetrol racémico. Este residuo se recristalizó de una mezcla de acetona y Skellysolve B, para dar 1.22 g. del derivado  $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno impuro, de  $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7a\alpha$ -hexahidro- $5\beta$ -amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\beta, 5\alpha$ -indanetetrol racémico que tiene un punto de fusión de  $163-166^{\circ}$  C. Los licores madre de esta cristalización se cromatografiaron sobre

10 Florisil y se eluyeron con Skellysolve B conteniendo 10 a 20% de acetona para dar 4.66 g. de producto cristalino compuesto por el derivado  $1\alpha, 3\alpha$ -nitrobenzilideno de  $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7a\alpha$ -hexahidro- $5\alpha$ -amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\beta, 5\beta$ -indanetetrol racémico, que tiene un punto de fusión de  $33-40^{\circ}$  C. Por recristalización de una mezcla de éter y Skellysolve

15 B, se obtuvo una muestra analítica del compuesto  $5\alpha$ -amilo que tiene un punto de fusión de  $41-44^{\circ}$  C.

Ejemplo 23 Derivado  $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7a\alpha$ -hexahidro- $5\beta$ -amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\alpha, 5\alpha$ -indanetetrol racémico - (8A) y derivado  $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7a\alpha$ -hexahidro- $5\alpha$ -amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\beta, 5\beta$ -indanetetrol racémico (8B)

20 Una solución de 1.00 g. del derivado  $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha, 6, 7, 7a\alpha$ -tetrahidro- $5$ -amil- $1\alpha, 3\alpha$ -indanediol racémico en 50 ml. de tetrahidrofurano, se revolvió mientras se agregaba 25 mg. de tetróxido de osmio. Entonces se agregó una solución de 0.60 g.

25



1965

1983-

de metaperyodato de sodio en 10 ml. de agua, seguido por 0.60 g. de acetato de sodio. La mezcla resultante se calentó a reflujo con constante agitación durante 24 horas, luego se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen por destilación bajo presión reducida.

5 La mezcla residual se enfrió, se diluyó con un volumen igual de agua y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se mezclaron, se lavaron con sulfito de sodio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo presión reducida para dar un residuo que se cristalizó de una mezcla

10 de acetona y Skellysolve B para dar 0.30 g. del derivado  $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobencilideno de  $3\alpha\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -amil- $1\alpha,3\alpha,4\alpha,5\alpha$ -indanetretol racémico, que tiene un punto de fusión de 155-162°C. Los licores madre de la cristalización anterior, se concentraron hasta sequedad, se disolvieron en volumen mínimo de una mezcla de acetato de etilo al 30% y ciclohexano al 70%, y se colocaron en una columna de 75 g. de silica gel. La columna se eluyó con porciones

15 de 25 ml. de la misma mezcla de solvente. Las fracciones 2-4 contenían 300 mg. de material de partida sin reaccionar. Las fracciones 11-20 contenían 335 mg. de una mezcla del derivado  $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobencilideno de  $3\alpha\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -amil- $1\alpha,3\alpha,4\alpha,5\alpha$ -indanetretol racémico y del derivado  $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno del  $3\alpha\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -amil- $1\alpha,3\alpha,4\beta,5\beta$ -indanetretol racémico.

20

Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 21, 22 y 23, pero sustituyendo el derivado  $1\alpha,3\alpha$ -nitrobencilideno de  $3\alpha\alpha,6,7,7a\alpha$ -tetra

25 hidro-5-amil- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol racémico como material de partida, -



5 por otros 5-alquil indanedioles, por ejemplo, el derivado  $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha,6,7,7a\alpha$ -tetrahidro-5-alquil- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol racémico en donde el grupo alquilo es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-butilo, t-butilo, 2-amilo, 3-amilo, hexailo, 2-hexilo, heptilo, octilo, 2-octilo, 3-octilo y semejantes, se produce el correspondiente derivado  $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -alquil- $1\alpha,3\alpha,4\alpha,5\alpha$ -indanetetrol racémico y el derivado  $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno del  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -alquil- $1\alpha,3\alpha,4\beta,5\beta$ -indanetetrol racémico.

10 Siguiendo los procedimientos de Ejemplos 21, 22 y 23 pero sustituyendo el derivado  $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha,6,7,7a\alpha$ -tetrahidro-5-alquil- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol racémico por otros  $1\alpha,3\alpha$ -acetales de  $3\alpha,6,7,7a\alpha$ -tetrahidro-5-alquil- $1\alpha,3\alpha$ -indanediol racémico en donde el grupo acetal es derivado de por ejemplo, formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, cloral, p-bromobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, p-fluorobenzaldehído, 2,4,6-triclorobenzaldehído, p-carbometoxibenzaldehído y semejantes, se producen los correspondientes  $1\alpha,3\alpha$ -acetales de  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -alquil- $1\alpha,3\alpha,4\alpha,5\alpha$ -indanetetrol racémico y de  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -alquil- $1\alpha,3\alpha,4\beta,5\beta$ -indanetetrol racémico.

20 Ejemplo 24 Derivado  $3\alpha,5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi 2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxialdehído (9A) racémico

25 Una mezcla de 0.5 g. de tetraacetato de plomo y 10 ml. de benceno se agregó a una mezcla de 0.15 g. de derivado p-nitroben--



5 zilideno de  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro- $5\beta$ -amil- $1\alpha,3\alpha,4\alpha,5\alpha$ -indanetetrol racémico en 10 ml. de benceno, luego se agregaron 15 ml. de tolueno. Después de revolver a la temperatura ambiente durante una hora, se agregó tiosulfato de sodio acuoso saturado y la capa orgánica se separó y se filtró a través de Celite (coadyuvante de filtración de diatomeas). El solvente se eliminó del filtrado por evaporación bajo presión disminuída para dar 0.147 g. de un aceite viscoso incoloro compuesto por el derivado  $3\alpha,5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano- $1\beta$ -carboxaldehído racémico.

10 La estructura se confirmó por el análisis de resonancia magnética nuclear.

Ejemplo 25 Derivado  $3\alpha,5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano- $1\beta$ -carboxaldehído racémico (9A)

15 Una suspensión de 0.5 g. de una mezcla compuesta del derivado  $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro- $5\beta$ -amil- $1\alpha,3\alpha,4\alpha,5\alpha$ -indanetetrol racémico y del derivado  $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro- $5\alpha$ -amil- $1\alpha,3\alpha,4\beta,5\beta$ -indanetetrol racémico (preparado como en Ejemplo 22) en 50 ml. de benceno, se revolvió a la temperatura ambiente y se agregaron 1.5 g. de tetraacetato de plomo. Se continuó revolviendo durante dos horas, luego se agregaron 10 ml. de éter y aproximadamente 10 ml. de agua. La mezcla se filtró a través de Celite y la capa orgánica se separó, se lavó dos veces con agua y evaporó bajo presión disminuída para

20

25 dar 0.465 g. del derivado  $3\alpha,5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha,5\alpha$ -dihidro



xi-2β-(3-oxooctil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico. La estructura se confirmó por el análisis de absorción infraroja.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 24 y 25, pero sustituyendo el derivado 1α,3α-p-nitrobenzilideno de 3α,4,5,6,7,7aα-hexahidro-5β(y 5α)-amil-1α,3α,4α(y 4β), 5α(y 5β)-indanetetrol racémico como material de partida por el derivado 1α,3α-p-nitrobenzilideno de 3α,4,5,6,7,7aα-hexahidro-5β(y 5α)-alquil-1α,3α,4α(y 4β), 5α(y 5β)-indanetetrol racémico en el cual el grupo alquilo es por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-butilo, t-butilo, 2-amilo, 3-amilo, hexilo, 2-hexilo, heptilo, octilo, 2-octilo

10 y 3-octilo, se produce el derivado 3α,5α-p-nitrobenzilideno del correspondiente 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxoalquil)ciclopentano-1β-carboxaldehído, racémico, por ejemplo, el derivado 3α,5α-p-nitrobenzilideno de 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxobutil)ciclopentano-1β-carboxaldehído, racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxopentil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxohexil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxo-4-metilpentil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxoheptil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxo-4-metilhexil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxo-4-metilheptil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxo-4-etilhexil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxo-

15 do, racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxopentil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxohexil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxo-4-metilpentil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxoheptil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxo-4-metilhexil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxo-4-metilheptil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxo-4-etilhexil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxo-

20 nonil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, 3α,5α-dihidroxi-2β-

25



(3-oxo-4-metiloctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, 3 $\alpha$ ,  
5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxodecil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémi-  
co, 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoundecil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehí-  
do racémico, 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxo-4-metildecil)ciclopentano--  
5 1 $\beta$ -carboxaldehído racémico y 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxo-4-etilnonil)  
ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, respectivamente.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 24 y 25, pero sus-  
tituyendo el derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7a $\alpha$ -he-  
xahidro-5 $\beta$ (y 5 $\alpha$ )-amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ (y 4 $\beta$ ), 5 $\alpha$ (y 5 $\beta$ )-indanetetrol racémi-  
10 co, como material de partida, por otros 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -acetales de 3a $\alpha$ ,4,5,  
6,7,7a $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ (y 5 $\alpha$ )-amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ (y 4 $\beta$ ), 5 $\alpha$ (y 5 $\beta$ )-indanete-  
trol racémico en donde el grupo acetal es derivado de, por ejemplo,  
formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, cloral, p-bromobenzal-  
dehído, p-clorobenzaldehído, p-fluorobenzaldehído, 2,4,6-tricloro-  
15 benzaldehído, p-carbometoxibenzaldehído y semejantes, se producen  
los correspondientes 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxo-  
octil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 24 y 25, pero -  
sustituyendo el derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3a $\alpha$ ,4,5,6,7,  
20 7a $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ (y 5 $\alpha$ )-amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ (y 4 $\beta$ ), 5 $\alpha$ (y 5 $\beta$ )-indanetetrol  
racémico como material de partida, por otros 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -acetales de 3a $\alpha$ ,  
4,5,6,7,7a $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ (y 5 $\alpha$ )-alquil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ (y 4 $\beta$ ), 5 $\alpha$ (y 5 $\beta$ )-inda-  
netetrol racémico se producen los correspondientes 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales  
de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído,  
25 racémico.



1966

Ejemplo 26 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -acetaldehído racémico (9B)

A. Solución de trifenilmetoximetil fosforano

5 Una solución de 26.3 g. de trifenil fosfina en 100 ml. de éter absoluto se enfria en un baño de hielo y se agregan 8.05 g. de clorometoximetano. La mezcla entonces se deja en reposo durante - unos dos días a la temperatura ambiente y el precipitado de sal -  
10 fosfonio se separa por filtración y se seca bajo presión disminuía. La sal fosfonio es entonces molida finamente y suspendida en 100 ml. de éter anhidro bajo nitrógeno. Se agrega un equivalente de (8.4 g.) fenil litio a la suspensión, produciendo una solución etérea de color rojo oscuro de trifenilmetoximetilfosforano.

B. Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico

15 Una suspensión de 20 g. de una mezcla del derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -indanetetrol racémico y del derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -indanetetrol ra-  
20 cémico en 180 ml. de ácido acético a la temperatura ambiente, se trata, mientras se revuelve, con 27 g. de tetraacetato de plomo - seco. Después de unos 10 minutos, se agregó agua y benceno, luego se separó la capa bencénica, se lavó dos veces con agua, y se evapó bajo presión disminuía para dar un residuo compuesto por el  
25 derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico.



1966

1983-

til)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico.

C. Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -  
(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -acetaldehído racémico.

5 El derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-  
2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, preparado  
a partir de 20 g. de una mezcla del derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzili-  
deno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -indanetetrol  
racémico y del derivado p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexa-  
10 hidro-5 $\beta$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -indanetetrol racémico se disuelve en des-  
de 1 a 2 litros de Skellysolve B (hexanos mezclados) y la solución  
se enfría a aproximadamente 0° C, luego se agrega una solución en  
éter de trifenilmetoximetilfosforano preparado a partir de 26.3 g.  
de trifenilfosfina y 8.05 g. de clorometoximetano, mientras se re-  
vuelve. La mezcla resultante se deja calentar a la temperatura am-  
15 biente y se revuelve durante 3 días, luego el solvente se separa -  
por evaporación bajo presión disminuída para dar un residuo compues-  
to por óxido de trifenilfosfina y el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzili-  
deno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1-acetaldehído  
metil enol éter racémico. El residuo se disuelve en cloruro de me-  
20 tileno y se cromatografía sobre Florisil. La elución con ciclohe-  
xano conteniendo proporciones crecientes de acetato de etilo del -  
5 al 30% y la evaporación de los eluidos, produce el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -  
p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-1-ciclopentano  
acetaldehído metil enol éter racémico. El metil enol éter así ob-  
25 tenido se disuelve a la temperatura ambiente en 100 ml. de ácido -



1966

1983-

-72-

acético acuoso al 50%. Después de reposar varios minutos, la solución de acetona se diluye con 500 ml. de agua conteniendo 1/2 ml. de piridina y se extrae inmediatamente con 200 ml. de cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno entonces se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -acetaldehído racémico, suficientemente puro para usarse directamente en el procedimiento de Ejemplos 54, 55 y 56.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 26C, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico como material de partida, por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de un 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico u otro 3-oxoalquil análogo que se nombra a continuación de Ejemplo 25, se produce el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno del correspondiente 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)-1 $\beta$ -ciclopentano acetaldehído racémico, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopentano-1 $\beta$ -acetaldehído racémico.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 26C, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico como material de



partida, por otros 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil) ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, en donde el grupo acetal es derivado de, por ejemplo, formaldehído, acetaldehído, propinaldehído, cloral, p-bromobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, p-fluorobenzaldehído, 2,4,6-triclorobenzaldehído, p-carbometoxibenzaldehído y semejantes, se producen los correspondientes 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -acetaldehído racémico.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 26C, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico como material de partida, por otros 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de un 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidróxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, se produce el correspondiente 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetal, de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 $\beta$ -acetaldehído.

Ejemplo 27 5 $\beta$ -(3-oxooctil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1-ciclopentano-1-carboxaldehído racémico (9C)

Una solución de 0.50 g. del derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-benzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -indanetetrol racémico en una mezcla de 60 ml. de benceno y 54 ml. de tolueno, se trató con 1.5 g. de tetraacetato de plomo y se revolvió durante 2 horas a la temperatura ambiente, luego se agregó tiosulfato de sodio acuoso saturado y se continuó revolviendo hasta que la mezcla tomó color blanco. La capa orgánica se separó entonces, se lavó con agua y se evaporó para dar 0.418 G. de un residuo compuesto por el derivado p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano--



1β-carboxaldehído (9A) racémico.

Los 0.418 g. del derivado p-nitrobenzilideno de 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxooctil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico así obtenidos se disolvieron en 4 ml. de etil metil dioxolano y 1 ml. de esta solución se reservó para estudio por análisis de resonancia magnética nuclear. La solución restante de etil metil dioxolano se evaporó bajo presión reducida a la temperatura ambiente, dando 0.312 g. de residuo. El residuo así obtenido se cromatografió sobre Florisil y se eluyó con acetona al 2, 4 y 10% en Skellysolve B. Los eluidos de 2 y 4% de acetona, se evaporaron para dar 0.072 g. de residuo cristalino que por análisis de resonancia magnética nuclear se demostró era p-nitrobenzaldehído. El eluido de acetona al 10% en Skellysolve B se evaporó para dar 0.171 g. de residuo compuesto por 5β-(3-oxooctil)-4α-hidroxi-1-ciclopenteno-1-carboxaldehído racémico (la estructura fue determinada por análisis de resonancia magnética nuclear) y con un pico de absorción U.V. de 236 mμ.

Ejemplo 28 Derivado 3α,5α-p-nitrobenzilideno de etil trans-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-il] acrilato racémico (10A)

Una mezcla de 3.00 g. de una mezcla del derivado 1α,3α-p-nitrobenzilideno de 3α,4,5,6,7,7aα-hexahidro-5β-amil-1α,3α,4α,5α-indanetrol racémico y del derivado 1α,3α-p-nitrobenzilideno de 3α,4,5,6,7,7aα-hexahidro-5α-amil-1α,3α,4β,5β-indanetrol racémico, 250 ml. de benceno y 9.0 g. de tetraacetato de plomo se revolvió durante una hora a la temperatura ambiente. La mezcla entonces se diluyó -



con éter y agua y se filtró a través de Celite (tierra de diatomeas). El filtrado se lavó dos veces con agua y el solvente se separó por - evaporación a la temperatura ambiente bajo presión reducida para dar 2.46 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -  
5 (3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, como un aceite.

El aldehído así obtenido se disolvió en 150 ml. de cloruro de metileno y la solución se enfrió en un baño de hielo, luego se - agregaron 6.00 g. de carboximetilentrifenilfosforano y se dejó la mezcla calentar hasta temperatura ambiente. Se continuó revolviendo  
10 durante unas 70 horas, luego el solvente se separó por evaporación bajo presión disminuída y el residuo así obtenido compuesto por el - derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico, se cromatografió - sobre Florisil. Los eluidos de acetona al 8% en Skellysolve B, se - evaporaron para dar 2.152 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno -  
15 cristalino de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico que después de recristalización de una mezcla de éter y Skellysilve B, tenía un punto de fusión de 58-60<sup>o</sup> C, absorción infraroja máxima (solución en Nujol) a 1710, 1650, 1610, 1520, 1350,  
20 1220, 1180, 1170, 1115, 1080, 1040, 1000, 855, 850 y 755 cm<sup>-1</sup> y el análisis siguiente:

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>O<sub>7</sub>N: C, 65.34; H, 7.24; N, 3.05.

Hallado: C, 65.33; H, 7.30; N, 3.34.

Ejemplo 29 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,  
25 5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]acrilato racémico (10A)



Una solución de 0.465 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico (preparado como en Ejemplo 22) en 25 ml. de cloruro de metileno, se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 0.80 g. de carbetoximetilenotrifenilfosforano. La mezcla entonces se dejó en reposo durante unas 70 horas a la temperatura ambiente y se separó el solvente por evaporación bajo presión disminuída. El residuo así obtenido se disolvió en 50 ml. de una mezcla de 20% de acetato de etilo en ciclohexano y se filtró a través de 20 g. de sílica gel. El sílica gel se lavó con 200 ml. adicionales de acetato de etilo al 20% en ciclohexano y el filtrado y lavados juntos se evaporaron bajo presión disminuída para dar 0.433 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico, cristalino, que después de recristalización de una mezcla de acetona y Skellysolve B tenía un punto de fusión de 56-58° C.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 28 y 29, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, como material de partida, por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de un 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico u otro 2 $\beta$ -(3-oxoalquil) aldehído nombrado a continuación de Ejemplo 25, se produce el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno del correspon-



366

1983-

diente etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il] - acrilato racémico.

5 Siguiendo los procedimientos de Ejemplos 28 y 29, pero -  
sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, como material de partida, por otros 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, en donde el -  
10 grupo acetal es derivado de, por ejemplo, formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, cloral, p-bromobenzaldehído, p-fluorobenzaldehído, p-carbometoxibenzaldehído, p-clorobenzaldehído, 2,4,6-triclorobenzaldehído y semejantes, se producen los correspondientes 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico.

15 Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 28 y 29, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, como material de partida, por otros 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, se producen los correspondientes 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico.

20 Sustituyendo el carbetoimetilenotrifenilfosforano en -  
Ejemplos 28 y 29 por carbometoximetilenotrifenilfosforano, se producen los correspondientes metil acrilatos.

25



Ejemplo 30 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico (10A)

5 A. Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico (9A)

Una suspensión de 5.00 g. (0.0128 mol) de una mezcla del derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -indanetetrol racémico y del derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -indanetetrol racémico, en 25 ml. de ácido acético, se revolvió a la temperatura ambiente y se agregaron 6.8 g. de tetraacetato de plomo. La mezcla se revolvió durante 5 minutos, luego se agregaron 25 ml. de agua y 25 ml. de benceno y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se lavó dos veces con benceno después de lo cual las capas orgánicas mezcladas se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron bajo presión disminuída para dar un residuo compuesto por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico.

15 B. Metilcrotilfosforano (carbometoxialilidenotrifetilfosforano)

20 Una mezcla de 5.74 g. (0.032 mol) de 4-bromocrotonato de metilo, 8.83 g. de trifetilfosfina y 25 ml. de cloroformo, se revolvió a 0 $^{\circ}$  C, hasta que se formó una solución límpida. La solución se dejó en reposo 5 horas a la temperatura ambiente, luego se agregaron 39 ml. de hidróxido de sodio al 5% acuoso, helado y

25



la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica entonces se separó, se lavó con agua, se secó y evaporó bajo presión disminuída para dar un aceite anaranjado oscuro, compuesto por el fosforano de-  
trifenilfosfina y 4-bromocrotonato de metilo que cristalizó por repo-  
so.

5

C. Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico (10A)

10

El derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico impuro, obtenido como en A, anterior, y el metil crotil fosforano obtenido como en B, anterior, cada uno se disolvieron en 10 a 15 ml. de cloroformo, se enfriaron en un baño de hielo y luego se mezclaron bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó en reposo durante --  
unas 18 horas a 5<sup>o</sup> C, luego se dejó calentar hasta la temperatura -  
ambiente y se vertió sobre una columna cromatográfica de 500 g. de Florisil. La columna se eluyó con porciones de 5000 ml. de Skellysolve B conteniendo 2, 5, 5 y 7.5% de acetona. Los eluidos de acetona al 5% en Skellysolve B se evaporaron para dar 3.6 g. del residuo compuesto por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico, que se purificó luego por cromatografía sobre 180 g. de sílica gel. La elución con una mezcla de 20% acetato de etilo-80% ciclohexano, dió 2.7 g. de producto que después de varias cristalizaciones de metanol tenía un punto de fusión de 88-89<sup>o</sup> C, máxima -

15

20

25



1968

absorción infraroja a 1720, 1695, 1640, 1610, 1605, 1490, 1515 - -  
1355, 1340, 1310, 1225, 1170, 1140, 1085, 1040, 1010, 1000, 855, -  
850, 750 y 745  $\text{cm}^{-1}$ , y el análisis siguiente:

Análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{N}$ : C, 66.22; H, 7.05; N, 2.97.

5

Hallado: C, 66.18; H, 6.91; N, 3.09.

El análisis de resonancia magnética nuclear respaldaba la estructu-  
ra propuesta.

10

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 30, pero sustituyen-  
do el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxo-  
octil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, como material de par-  
tida por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de un 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-  
2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, por ejemplo,  
el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxo-  
butil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico u otros 2 $\beta$ -(3-oxoal-  
15 quil) aldehídos que se nombran a continuación de Ejemplo 25, se -  
produce el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno del correspondiente -  
metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pen-  
tadienoato racémico, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzili-  
deno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,  
20 4-pentadienoato racémico.

25

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 30, pero sustituyen-  
do el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxo-  
octil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, como material de par-  
tidas por otros 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-  
ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, en donde el grupo acetal



es derivado, por ejemplo, de formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, cloral, p-bromobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, p-fluorobenzaldehído, p-carbometoxibenzaldehído, 2,4,6-triclorobenzaldehído y semejantes, se producen los correspondientes 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales -  
5 de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 30, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, como material de partida,  
10 por otro 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetal de un 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, se produce el correspondiente 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetal de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 30, pero sustituyendo  
15 do el metil 4-bromocrotonato por etil-4-bromocrotonato, se producen los correspondientes etil ésteres.

Ejemplo 31 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10A)

20 A. Solución etilsorbilfosforano

Una solución de 15.0 g. de trifenilfosfina en 50 ml. de benceno, se enfrió en un baño de hielo y se agregó una solución de 12.1 g. de etil  $\omega$ -bromosorbato en 25 ml. de benceno. La mezcla se revolvió a la temperatura ambiente durante unas 72 horas, luego se  
25 filtró para obtener un sólido pegajoso que se lavó con éter para -



1968

5 obtener 12.3 g. de un sólido granular compuesto por sal trifenilfosfonio de etil ( $\omega$ )-bromosorbato. Una suspensión de 4.00 g. de la sal trifenilfosfonio del ( $\omega$ )-bromosorbato así obtenida en 200 ml. de cloruro de metileno se mezcló con 100 ml. de agua y la mezcla se revolvió hasta que se disolvió el sólido. La mezcla entonces se enfrió en un baño de hielo y se revolvió bajo atmósfera de nitrógeno mientras se agregaba gota a gota una solución de 0.32 g. de hidróxido de sodio en 5 ml. de agua. La fase orgánica tomó un color rojo oscuro. Cuando el agregado fue completo la fase orgánica se separó y se lavó cuatro veces con agua hasta que los lavados fueron neutros al papel de ensayo de pH, dando una solución compuesta por etilsorbilfosforano en cloruro de metileno.

10 B. Derivado  $3\alpha,5\alpha$ - $p$ -nitrobenzilideno de  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano- $1\beta$ -carboxaldehído racémico

15 Una suspensión de 1.22 g. de una mezcla compuesta por el derivado  $1\alpha,3\alpha$ - $p$ -nitrobenzilideno de  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro- $5\beta$ -amil- $1\alpha,3\alpha,4\alpha,5\alpha$ -indanetetrol racémico y del derivado  $1\alpha,3\alpha$ - $p$ -nitrobenzilideno de  $3\alpha,4,5,6,7,7a\alpha$ -hexahidro- $5\alpha$ -amil- $1\alpha,3\alpha,4\beta,5\beta$ -indanetetrol racémico en 150 ml. de benceno se enfrió en un baño de hielo y se revolvió mientras se agregaba 1.5 g. de tetraacetato de plomo. Después de revolver durante 1 hora se separó el baño de hielo y la mezcla se revolvió durante una hora adicional a la temperatura ambiente, luego se agregaron 50 ml. de agua y 50 ml. de éter. La mezcla se filtró a través de Celite (coadyuvante de filtración de tierra de diatomeas) y la fase orgánica se separó, se lavó dos

20

25



veces con agua, luego se evaporó hasta sequedad bajo presión dis-  
mi  
nuída a la temperatura ambiente para dar 1.28 g. de un residuo com-  
pu  
uesto por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-  
2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico.

- 5            C.    Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2-(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico

Los 1.28 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, preparado como en B, anteriormente, se disolvieron en 50 ml. -  
10            de cloruro de metileno y se agregó la mitad de esta solución, gota a gota, a la solución de etilsorbilfosforano en cloruro de metileno preparada como en A, anteriormente, mientras se enfriaba en un baño de hielo. La mezcla se revolvió a la temperatura ambiente -  
15            durante 3 días, luego el solvente se separó por evaporación bajo presión disminuída. El residuo se disolvió en 50 ml. de cloruro -  
de metileno y se cromatografió sobre sílica gel y se eluyó con ace-  
tato de etilo al 5%, 10% y 20% en ciclohexano. Siguiendo la sepa-  
ra  
ción de una pequeña cantidad de etil 7-(p-nitrofenil)-hepta-2,4,  
20            6-trienoato con acetato de etilo al 10% en ciclohexano, las fraccio-  
nes de acetato de etilo al 20% en ciclohexano, se recolectaron y se evaporaron para dar 0.112 g. de un residuo compuesto por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2-(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico que tiene un má-  
ximo  
25            de absorción ultravioleta a 295 m $\mu$ . La estructura fue confir-



1966

1983 -

mada por los análisis infrarojos y de resonancia magnética nuclear.

Ejemplo 32 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -di-  
hidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-hepta-  
trienoato racémico (10A)

- 5            A. Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-  
oxooctil)-ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico

Una suspensión de 2.0 g. de una mezcla del derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,  
p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\beta$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -  
indanetetrol racémico y del derivado 1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de - -  
10        3 $\alpha$ ,4,5,6,7,7 $\alpha$ -hexahidro-5 $\alpha$ -amil-1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\beta$ -indanetetrol en 18 ml.  
de ácido acético a la temperatura ambiente, se trató, mientras se re-  
volvía, con 2.7 g. de tetraacetato de plomo seco. Después de 5 minu-  
tos se agregó agua y benceno, luego se separó la capa de benceno, -  
se lavó dos veces con agua y se evaporó bajo presión disminuída para  
15        dar un residuo compuesto por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno  
de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído -  
racémico.

- B. Etilsorbilfosforano (5-carboetoxi-2,4-pentadienilideno-tri-  
fenilfosforano)

20            Una mezcla de 4.38 g. de etil ( $\omega$ )-bromosorbato, 5.97 g. de  
trifenilfosfina y 25 ml. de cloroformo se separó con enfriamiento -  
en baño de hielo y se dejó en reposo en el baño de hielo fundente,  
durante aproximadamente 24 horas, luego la mezcla se revolvió enér-  
gicamente bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregaron 25 ml. de  
25        hidróxido de sodio al 5% acuoso frío. Se continuó revolviendo du-



rante 10 minutos. Se separó una fase orgánica de color rojo-anaranjado oscuro, que se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación bajo presión disminuída para dar un aceite compuesto por etil sorbilfosforano.

5            C. Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10A)

10            EL derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, preparado como en parte A, anterior, se disolvió en 25 ml. de cloruro de metileno y se revolvió bajo nitrógeno mientras se enfriaba en un baño de hielo-sal, luego se agregó una solución de etilsorbilfosforano, preparada como en parte B, anterior, en 25 ml. de cloruro de metileno. La mezcla resultante se revolvió durante 30 minutos, luego se dejó en reposo durante unas 18 horas a -10<sup>o</sup> C. La mezcla de reacción entonces se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre 15            200 g. de Florisil en una columna cromatográfica. La columna se desarrolló con porciones de 400 ml. de Skellysolve B conteniendo cantidades crecientes de acetona. Las primeras 3 fracciones de acetona - al 5% en Skellysolve B, contenían trifenilfosfina. Se continuó desarrollando con siete fracciones de acetona al 5% y cinco fracciones de acetona en Skellysolve B al 7.5%. Estas se mezclaron y evaporaron para dar 2.155 g. de una goma amarillo pálida, compuesta por el 20            derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico. Esta se 25



5 cristalizó dos veces de metanol para dar una muestra analítica del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico que tiene un punto de fusión de 92-93<sup>o</sup> C, picos de absorción ultravioleta en etanol de  $\lambda_{max.} = 213 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 11,800$  y  $\lambda_{max.} = 302 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 49,350$ , - I.R. máx. abs. a 1715, 1700, 1620, 1585, 1515, 1360, 1240, 1210, 1135, 1180, 1035, 1010, 845, 750, y 740  $\text{cm}^{-1}$ , y el análisis siguiente:

Análisis calculado para:  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{N}$ : C, 68.08; H, 7.29; N, 2.74.

Hallado: C, 68.30; H, 7.34; N, 2.74.

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 31 y 32, pero substituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, como material de partida por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)-ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico u otro - 15 2 $\beta$ -(3-oxoalquil) análogo que se nombra después de Ejemplo 25, se produce el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno del correspondiente etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-hepta-2,4,6-trienoato racémico, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 20 etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-hepta-2,4,6-trienoato racémico.

25 Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 31 y 32, pero substituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, como mate-



5 rial de partida, por otros  $3\alpha,5\alpha$ -acetales de  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano- $1\beta$ -carboxaldehído racémico, en donde el grupo acetal es derivado de, por ejemplo, formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, cloral, p- bromobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, p-fluorobenzaldehído, p-carbometoxibenzaldehído, 2,4,6-triclorobenzaldehído y semejantes, se producen los correspondientes  $3\alpha,5\alpha$ -acetales de etil 7-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent- $1\beta$ -il]-hepta-2,4,6-trienoato racémico.

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 31 y 32 pero sustituyendo el derivado  $3\alpha,5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano- $1\beta$ -carboxaldehído racémico, como material de partida, por otro  $3\alpha,5\alpha$ -acetal de un  $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano- $1\beta$ -carboxaldehído racémico, se produce el correspondiente  $3\alpha,5\alpha$ -acetal de etil 7-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent- $1\beta$ -il]-hepta-2,4,6-trienoato racémico.

15 Siguiendo el procedimiento de Ejemplos 31 y 32, pero sustituyendo el etil  $\omega$ -bromosorbato por otros ésteres alquílicos de ácido  $\omega$ -bromosórbico, por ejemplo, metil  $\omega$ -bromosorbato, se produce el éster alquílico correspondiente de fórmula 10A, por ejemplo,  
20 el derivado  $3\alpha,5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 7-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico.

Ejemplo 33 Derivado  $3\alpha,5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil-3-metil-5-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico (10A)

25 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 30 pero sustituyendo



el metil bromocrotonato como material de partida en parte B, por metil 3-metil-4-bromo-2-butenato, se produce el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico.

- 5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 30, partes B y C, pero substituyendo el metil bromocrotonato en parte B, por metil 3-metil-4-bromo-2-butenato y substituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopentano-1-carboxaldehído racémico en parte C, por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de un 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)-ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico u otro 2 $\beta$ -(3-oxoalquil) aldehído que se nombra después de Ejemplo 25, se produce el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno del correspondiente metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico.

- 15 Siguiendo el procedimiento de ejemplo 30, partes B y C, pero substituyendo el metil bromocrotonato en parte B, por metil 3-metil-4-bromo-2-butenato y substituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico en parte C por otros 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, en donde el grupo acetal es derivado de por ejemplo, formalde-



1966

hído, acetaldehído, propionaldehído, cloral, p-bromobenzaldehído, -  
p-clorobenzaldehído, p-fluorobenzaldehído, p-carbometoxibenzaldehí-  
do, 2,4,6-triclorobenzaldehído y semejantes, se producen los corres-  
pondientes 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-  
5 oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 30, partes B y C,  
pero sustituyendo el metil bromocrotonato de parte B por metil 3-me-  
til-4-bromo-2-butenato y sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitroben-  
zilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxal-  
10 dehído racémico en parte C, por otro 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetal de un 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihí-  
droxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 $\beta$ -carboxaldehído racémico, se -  
produce el correspondiente 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetal de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -di-  
hidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 30, partes B y C, -  
15 pero sustituyendo el metil bromocrotonato por un alquil 3-metil-4--  
bromo-2-butenato, por ejemplo, etil 3-metil-4-bromo-2-butenato, -  
se produce el correspondiente derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de  
alquil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-  
2,4-pentadienoato racémico, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitro-  
20 benzilideno de etil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ci-  
clopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico.

Ejemplo 34 Etíl 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -  
il]-hepta-2,4,6-trienoato racémico (10B)

Una mezcla de 300 mg. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilide-  
25 no de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-hepta-



2,4,6-trienoato, 15 ml. de acetona, 5 ml. de agua y 0.3 ml. de ácido sulfúrico concentrado, se calentó bajo reflujo en una atmósfera de -  
nitrógeno durante 3 horas, luego se evaporó la mezcla bajo presión -  
reducida hasta que la mayor parte de la acetona se hubo eliminado y  
5 el residuo se extrajo con cloruro de metileno. El extracto de cloru  
ro de metileno se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se secó y se  
evaporó hasta un residuo parcialmente cristalino que se disolvió en  
una mezcla de 33% de acetato de etilo y 67% de ciclohexano y se cro-  
matografió sobre 15 g. de sílica gel. La columna se eluyó con una -  
10 mezcla de 50% de acetato de etilo y 50% de ciclohexano y luego con -  
acetato de etilo. Los eluidos de acetato de etilo se evaporaron para  
dar 161 mg. de un aceite compuesto por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-  
oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-hepta-2,4,6-trienoato, homogéneo, como se  
demuestra por cromatografía en capa delgada y mostrando una fuerte  
15 absorción hidroxilo en el infrarojo y un pico de absorción U.V. a -  
303 m $\mu$ .

Un producto impuro preparado y cromatografiado sobre sili  
ca gel como anteriormente, se cromatografió sobre Florisil y se elu  
yó con Skellysolve B (hexanos mezclados) conteniendo acetona. Los  
20 eluidos de 20% acetona, 80% Skellysolve B, se evaporaron para dar -  
un jarabe amarillo pálido que cristalizó por estacionamiento. El -  
producto cristalino así obtenido se recrystalizó dos veces de éter  
para dar etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]hep  
ta-2,4,6-trienoato racémico que tiene un punto de fusión de 67-69°C,  
25 una absorción ultravioleta máxima a 304 m $\mu$  ( $\epsilon = 44,600$ ), absorción -



infraroja máxima a 3340, 3240, 1705, 1695, 1630, 1615, 1585, 1240, -  
1135 y 1005  $\text{cm}^{-1}$ , y el siguiente análisis:

Análisis calculado para:  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5$ : C, 69.81; H, 9.05.

Hallado: C, 69.60; H, 8.96.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 34, pero sustituyen-  
do el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil-7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -  
(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico, como ma-  
terial de partida por los compuestos siguientes:

10 1. El derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,  
5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico.

2. El derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -  
dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico.

15 3. El derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-  
5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato  
racémico y

4. El derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -  
dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racé-  
mico,  
se producen

20 1. Etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-  
1 $\beta$ -il] acrilato racémico.

2. Metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -  
il]-2,4-pentadienoato racémico.

25 3. Metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclo-  
pent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y



4. Etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico.

De la misma manera sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico como materiales de partida en el procedimiento de Ejemplo 34, por otros 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico y otros 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de los 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi compuestos nombrados a continuación de Ejemplo 34, por ejemplo, los 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico en donde el radical acetal es derivado de formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, cloral, p-bromobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, p-fluorobenzaldehído, p-carbometoxibenzaldehído y 2,4,6-triclorobenzaldehído, se producen los correspondientes 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dioles libres.

Sustituyendo con otros alquil ésteres de estructura 10A en lugar del metil y etil ésteres nombrados a continuación de Ejemplo 34, como materiales de partida en el proceso de Ejemplo 34, se producen los correspondientes alquil ésteres de estructura 10B.

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 34, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico como material de partida, por:

25 1. el 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetal de un alquil [3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico,



2. el  $3\alpha,5\alpha$ -acetal de un alquil 5-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico,

3. El  $3\alpha,5\alpha$ -acetal de un alquil 3-metil-5-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y

5 4. el  $3\alpha,5\alpha$ -acetal de alquil 7-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico  
se produce

1. un alquil [ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)ciclopent- $1\beta$ -il] acrilato racémico,

10 2. un alquil 5-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)-ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico,

3. un alquil 3-metil-5-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)ci-  
clopent- $1\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y

15 4. un alquil 7-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxoalquil)-ciclopent-  
 $1\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico.

Ejemplo 35 Etil trans-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-  
 $1\beta$ -il] acrilato racémico (10B)

Una solución de 0.623 g. del derivado  $3\alpha,5\alpha$ -p-nitrobenzideno de etil trans-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-  
20  $1\beta$ -il] acrilato racémico y 25 gotas de ácido sulfúrico concentrado en una mezcla de 50 ml. de acetona y 25 ml. de agua, se calentó duran-  
te una hora bajo reflujo y luego se enfrió. La acetona entonces se separó por evaporación bajo presión disminuída y el residuo acuoso se extrajo con cloruro de metileno. La solución de cloruro de  
25 metileno se secó y se cromatografió sobre Florisil. La elución con



C. 1966  
1983-

Skellysolve B conteniendo 25-40% de acetona y evaporación de los eluidos dió 0.342 g. de un aceite compuesto por etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico que por cristalización de acetato de etilo-Skellysolve B, dió una muestra analítica con un punto de fusión de 80-81° C, absorción I.R. máxima a 3260, 1705, 1650, 1175, 1095 y 1030 cm<sup>-1</sup>, y el análisis siguiente:

5 Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>: C, 66.23; H, 9.26.

Hallado: C, 66.53; H, 9.25.

10 Ejemplo 36 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10C)

A una solución de 1.0 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10A) en 10 ml. de tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno, se agregó 1.2 g. de hidruro tri-butoxi-terciario de aluminio y litio. La mezcla se dejó en reposo 3 horas a la temperatura ambiente, luego se concentró, se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se cromatografió sobre 20 50 g. de Florisil. La elución con 7.5% y 10% de acetona en Skellysolve B seguido por evaporación de los eluidos dió 289 mg. de un producto aceitoso compuesto por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10C).

25 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 36, pero substituyendo



1966

1983

el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico por otro derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de fórmula 10A, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico, se produce el correspondiente compuesto de fórmula 10C, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxibutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico.

De la misma manera, siguiendo el procedimiento de Ejemplo 36, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico, por otro compuesto de fórmula 10A, por ejemplo, otros acetales de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ci-



cllopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico y otros acetales de -  
los 3-oxoalquil compuestos nombrados anteriormente a continuación -  
de Ejemplo 36, se producen los correspondientes 3,5-acetales de 3--  
hidroxialquil compuestos de fórmula 10C.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 36, pero sustituyen  
do como materiales de partida, por otros alquil ésteres, por ejem--  
plo, los metil ésteres de fórmula 10A, se producen los correspondien  
tes alquil ésteres de fórmula 10C.

Ejemplo 37 Etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -  
11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10D)

10 A una solución de 5.00 g. (0.0132 mol) de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -di  
hidroxi-2 $\beta$ -(3-oxocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémi  
co (10B) en 200 ml. de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitró-  
geno, se agregaron mientras se revolvió, 16.7 g. (0.065 mol) de hi-  
15 druro de tri-butoxi-terciario de aluminio y litio en porciones, du  
rante un período de 3 a 4 minutos. La solución entonces se revolvió  
durante 3 horas a temperatura ambiente, se concentró hasta aproxima-  
damente un tercio de volumen por evaporación bajo presión reducida,  
se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico diluído con en-  
20 friamiento, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extrac  
tos de acetato de etilo se mezclaron, se lavaron con agua, se seca  
ron y se evaporaron bajo presión reducida para dar una goma que se  
disolvió en cloruro de metileno y se cromatografió sobre Florisil.  
Los eluidos de acetona al 30% en Skellysolve B, se evaporaron para  
25 dar 4.17 g. de una goma viscosa incolora compuesta por etil 7-[3 $\alpha$ ,



5  $5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico que mostró una mancha,  $R_f$ -0.50, en una placa de cromatografía en capa delgada desarrollada con metanol al 10% en acetato de etilo y tratada con pulverización de ácido sulfúrico al 50%, y un pico de absorción ultravioleta  $\epsilon = 35,350$  a  $305 \text{ m}\mu$ .

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 37 pero sustituyendo etil 7-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico, por otro compuesto de fórmula 10B, por ejemplo, etil trans-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent- $1\beta$ -il] acrilato racémico, metil 5-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico, metil 3-metil-5-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y etil 7-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico, se produce el correspondiente compuesto de fórmula 10D, por ejemplo etil trans-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent- $1\beta$ -il] acrilato racémico, metil 5-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico, metil 3-metil-5-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y etil 7-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiobutil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico. De la misma manera, otros alquil ésters, por ejemplo los metil ésteres, correspondientes a los materiales de partida de fórmula 10B nombrados anteriormente, pueden sustituir al etil 7-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico en el proceso de Ejemplo 37 para obtener los correspondientes alquil ésteres de fórmula 10D.



1965

1983 -

Ejemplo 38 Acido trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclo-  
pent-1 $\beta$ -il] acrílico racémico (10D)

5 Una mezcla de 2.20 g. (0.0067 mol) de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -  
dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico y -  
150 ml. de solución 0.5 N de hidróxido de potasio en 80% de metanol-  
agua, se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno duran-  
te 4 horas, luego la mezcla se evaporó bajo presión disminuída hasta  
aproximadamente 1/3 de su volumen. El residuo se diluyó con agua y  
se lavó con cloruro de metileno, entonces la fase acuosa se acidifi-  
10 co con ácido clorhídrico diluído y se extrajo con acetato de etilo.  
El extracto de acetato de etilo se lavó con cloruro de sodio acuoso  
y se evaporó bajo presión reducida para dar 1.85 g. de una goma que  
se disolvió en acetato de etilo y se cromatografió con 100 g. de si-  
lica gel lavada con ácido. La elución con metanol al 5% en acetato  
15 de etilo y evaporación del eluído dió 1.23 g. de una goma que consis-  
te en ácido trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -  
il] acrílico racémico, que presenta absorción ultravioleta de - -  
 $\epsilon = 9,400$  a  $214 m\mu$ .

Ejemplo 39 Etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-  
20 1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10D)

Una mezcla de 0.28 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilide-  
no de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-  
2,4,6-heptatrienoato racémico (10C), 25 ml. de acetona, 12 ml. de  
agua y 0.6 ml. de ácido sulfúrico, se reflujo bajo nitrógeno duran-  
25 te 3 horas, luego se evaporó bajo presión disminuída para separar -



la mayor parte de la acetona. El residuo se extrajo con cloruro de metileno y los extractos de cloruro de metileno se lavaron con agua, se secaron y cromatografiaron sobre 10 g. de Florisil. La elución con acetona al 40% en Skellysolve B y evaporación de los eluidos dió  
5 110 mg. de un producto gomoso compuesto por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico, que demostró ser idéntico al producto de Ejemplo 38 por el análisis de - cromatografía en capa delgada y análisis infrarojo.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 39, pero sustituyendo  
10 do el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi--2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico - como material de partida, por otro derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de fórmula 10C, por ejemplo, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico,  
15 lato racémico, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato - racémico, el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hi  
20 droxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico, produce - el correspondiente compuesto de fórmula 10D, por ejemplo, etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico, metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico, metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hi  
25 droxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y etil 7-[3 $\alpha$ ,



1965

5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxibutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 39, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico - como material de partida por otro compuesto de fórmula 10C, por ejemplo, otros acetales de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico y otros acetales de los 3-hidroxiálquil compuestos nombrados a continuación de Ejemplo 10 39, se producen los correspondientes compuestos de fórmula 10D.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 39, pero sustituyendo como material de partida por otros álquil ésters, por ejemplo, - los metil ésteres de fórmula 10C, se producen los correspondientes álquil ésteres de fórmula 10D.

15 Ejemplo 40 Acido 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienóico racémico (10D)

20 Una solución de 1.0 g. de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico en 100 ml. de hidróxido de potasio 0.5 N en metanol-agua al 80%, se calentó bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas, luego se evaporó bajo presión reducida hasta mitad de volumen, se diluyó con agua y se lavó con cloruro de metileno. La fase acuosa entonces se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se mezclaron, 25 se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron bajo presión reducida



para dar 0.90 g. de una goma ámbar compuesta por ácido 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienóico racémico.

Ejemplo 41 Etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico (10D)

5

Una solución de 5.00 g. (0.0153 mol) de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico (10B) en 200 ml. de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno, se revolvió y se agregaron 18 g. de hidruro de tri-butoxi-terciario de aluminio y litio en porciones durante un período de 5 a 10 minutos. La mezcla de reacción entonces se revolvió 3 horas a la temperatura ambiente, se concentró por destilación bajo presión reducida hasta aproximadamente 1/3 del volumen, se enfrió y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido, luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se mezclaron, se lavaron con cloruro de sodio acuoso, se secaron y evaporaron para dar un residuo. El residuo así obtenido se disolvió en cloruro de metileno y se cromatografió sobre 125 g. de Florisil. La columna se eluyó con Skellysolve B conteniendo proporciones crecientes de acetona. Los eluidos de acetona al 30%-Skellysolve B al 70%, se evaporaron para dar 4.87 g. de una goma incolora compuesta por etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico que tiene un máximo de absorción ultravioleta a 215 m $\mu$ .

10

15

20

Ejemplo 42 Etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-heptanoato racémico (11B)

25



1983

1983-

Una mezcla de 10.0 g. (0.0264 mol) de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox-2 $\beta$ -(3-oxocotil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10B), 1.0 g. de rodio al 5% en alúmina y 200 ml. de etanol al-95%, se hidrogenó en una aparato Parr a la temperatura ambiente. -  
5 Después de 2.5 horas se había absorbido 91% de los 3 mols de hidrógeno teórico y había cesado el consumo de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó para dar un jara-  
be que se disolvió en acetato de etilo al 50%/ciclohexano y se cromatografió sobre 500 g. de silica gel. La elución con acetato de -  
10 etilo y evaporación del eluido dió un aceite incoloro compuesto por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-heptanoato ra-  
cémico que muestra una mancha única  $R_f$ -0.23 cuando se cromatografía sobre una placa cromatográfica en capa delgada de silica gel, usando dos partes de acetato de etilo a 1 parte de ciclohexano para de-  
15 sarrollo. El tratamiento con ácido sulfúrico dió un color anaranjado inicial de la mancha. El análisis por resonancia magnética nuclear confirmaba la estructura.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 42 pero sustituyendo el etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico como material de partida por los siguientes -  
20 compuestos de fórmula 10B:

1. etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]acrilato racémico,
2. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-  
25 2,4-pentadienoato racémico,



3. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y

4. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico

5 se produce

1. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-propionato racémico,

2. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]pentanoato racémico,

10 3. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] pentanoato racémico y

4. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico.

15 Sustituyendo por otros alquil ésteres de fórmula 10B como materiales de partida en el proceso de Ejemplo 42, en lugar de los metil y etil ésteres de fórmula 10B nombrados a continuación de Ejemplo 42, se producen los correspondientes alquil ésteres de fórmula 11B.

Ejemplo 43 Etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico (14A)

20

Una mezcla de 0.52 g. de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10D), - 100 mg. de rodio 5% en alúmina y 25 ml. de etanol al 95%, se hidrógeno a la temperatura ambiente. Después de 4 horas el 96% de los - 25 3 moles teóricos de hidrógeno habían sido absorbidos y cesó el con-



sumo de hidrógeno. La mezcla se filtró para separar el catalizador y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar una goma de color ámbar. Esta se disolvió en cloruro de metileno y se cromatografió sobre 25 g. de Florisil. La elución con 20 a 50% de acetona en cloruro de metileno y la evaporación del eluido dió 357 mg. de -  
5 un jarabe incoloro compuesto por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico que no tiene absorción ultravioleta y que produce una mancha única de color pardo amarillento sobre una placa de silica gel para cromatografía en capa -  
10 delgada, desarrollada con metanol al 5% en acetato de etilo y pulverizada con ácido sulfúrico. La mancha se tornó roja por estacionamiento.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 43 pero sustituyendo el etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,-  
15 6-heptatrienoato racémico como material de partida, por los siguientes compuestos de fórmula 10D:

1. etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico,
2. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico,  
20
3. metil 3-metil-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y
4. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico  
25 se producen



1966

1983-

1. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] propionato racémico,

2. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] pentanoato racémico,

5 3. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] pentanoato racémico y

4. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico.

10 Sustituyendo con otros ésteres alquílicos de fórmula 10D como material de partida en el proceso de Ejemplo 43, en lugar de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico, se producen los correspondientes alquil ésteres de fórmula 14A.

15 Ejemplo 44 Acido 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanóico racémico (14A)

20 Una mezcla de 0.23 g. de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico y 25 ml. de hidróxido de potasio 0.5 N en metanol al 80%-agua, se calentó bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2.5 horas, luego se concentró hasta 1/2 volumen por evaporación bajo presión reducida y se lavó con cloruro de metileno. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico diluído y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con agua, se secaron y evaporaron bajo presión reducida para dar una goma de color ámbar que se disolvió

25 en benceno al 50%-acetato de etilo y se cromatografió sobre 20 g. de



5 silica gel lavado con ácido. La elución con acetato de etilo conteniendo 5% de metanol y evaporación del eluido dió una goma casi incolora compuesta por ácido 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanóico racémico que dió una mancha única sobre una placa de silica gel para cromatografía en capa delgada, desarrollada con benceno-dioxano-ácido acético (20:20:1).

Ejemplo 45 Acido 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanóico racémico (14A)

10 Una solución de 0.90 g. de ácido 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienóico racémico (10D), en 50 ml. de etanol, se hidrogenó en presencia de 250 mg. decatalizador rodio al 5% en alúmina. Después de 1.25 horas, el 94% de los 3 mols teóricos de hidrógeno habían sido absorbidos y cesó el consumo de hidrógeno. La mezcla se filtró para separar el catalizador y el  
15 filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar una goma parda que se disolvió en benceno al 50%-acetato de etilo y se cromatografió sobre 50 g. de silica gel lavada con ácido. La elución con acetato de etilo conteniendo 5% de metanol y evaporación de los eluidos dió 0.71 g. de ácido 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-  
20 1 $\beta$ -il] heptanóico racémico que tiene un espectro de resonancia magnética nuclear idéntico a aquel del producto de Ejemplo 44.

Ejemplo 46 etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico (14A)

25 Una mezcla de 1.0 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,-



6-heptatrienoato racémico (10A) en 50 ml. de etanol y 250 mg. de catalizador paladio al 30% prereducido en carbón, se hidrogena a la temperatura ambiente hasta que cese el consumo de hidrógeno. La mezcla se filtra para separar el catalizador y el filtrado se evapora bajo presión reducida dejando un residuo. El residuo se disuelve en éter, se lava con ácido clorhídrico diluído, luego con bicarbonato de sodio saturado acuoso y nuevamente con agua y el solvente se separa bajo presión reducida para dar un residuo oleoso compuesto por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 46 pero reemplazando los 250 mg. de catalizador paladio prereducido en carbón, con rodio en alúmina, níquel Raney, platino, o cobalto hidrocarbonilo, se produce etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico. Si el acetal no se separa por el lavado con ácido clorhídrico, entonces la hidrólisis con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en acetona acuosa, como se describe anteriormente en Ejemplos 34, 35 y 39, da por resultado la formación de los compuestos hidroxili libres.

Ejemplo 47 Etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico (14A)

A una solución de 1.0 g. de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico (11B), en 40 ml. de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno se agregan 3.5 g. de hidruro de tri-butoxi terciario de aluminio y litio en porciones, du



5 rante un período de 3-4 minutos. La solución se revuelve durante -  
3 horas a la temperatura ambiente, se concentra hasta aproximadamen-  
te un tercio de volumen por evaporación bajo presión reducida, se aci-  
difica cuidadosamente con ácido clorhídrico diluído y se extrae con -  
acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua,  
se seca y evapora bajo presión reducida para dar una goma compuesta -  
por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] hepta-  
noato racémico que puede ser luego purificado por cromatografía sobre  
silica gel, eluyendo con acetato de etilo para obtener el producto de  
10 seado.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 47, pero sustituyendo  
el etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato  
racémico como material de partida, por los siguientes compuestos de  
fórmula 11B:

- 15 1. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] pro-  
pionato racémico,  
2. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] pen-  
tanoato racémico,  
3. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -  
20 il] pentanoato racémico y  
4. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il] hep-  
tanoato racémico  
se produce  
1. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]  
25 propionato racémico,



2. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] pentanoato racémico,

3. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] pentanoato racémico y

5 4. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico.

Ejemplo 48 Etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico (14A)

10 Una mezcla de 1.0 g. de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6heptatrienoato racémico (10B) en 50 ml. de etanol y 250 mg. de catalizador paladio en carbón al 30% prereducido, se hidrogena a la temperatura ambiente hasta que cese el consumo de hidrógeno, luego se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida dejando un residuo compuesto de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico.

15

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 48, pero reemplazando los 250 mg. de catalizador paladio en carbón prereducido, con rodio en alumina, níquel Raney, platino o cobalto hidrocarbonilo, también se produce etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico. Si el acetal no es separado por el lavado con ácido clorhídrico, luego la hidrólisis con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en acetona acuosa, como se describe anteriormente en Ejemplos 34, 35 y 39, da por resultado la formación del compuesto hidroxil libre.

25



Ejemplo 49 Etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico (14A)

Una mezcla de 1.0 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10C) en 50 ml. de etanol y 250 mg. de catalizador paladio al 30% en carbón, se hidrogena a la temperatura ambiente hasta que el consumo de hidrógeno haya cesado. La mezcla se filtra para separar el catalizador y el filtrado se evapora bajo presión reducida, dejando un residuo. El residuo se disuelve en éter, se lava con ácido clorhídrico diluido, luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado y nuevamente con agua, y el solvente se separa bajo presión reducida para dar un residuo oleoso compuesto por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico.

El 3,5-acetal, si no se separa por lavado con ácido clorhídrico, se separa por hidrólisis con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en acetona acuosa, como se describe en Ejemplos 34, 35 y 39.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 49, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico, por otros compuestos de fórmula 10C, por ejemplo:

1. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]acrilato racémico,
2. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico,



3. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y

5 4. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico

se producen

1. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] propionato racémico,

10 2. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] pentanoato racémico,

3. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] pentanoato racémico y

15 4. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico.

Ejemplo 50 Etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico (dihidroprostaglandina F<sub>1 $\alpha$</sub>  racémica) (15)

20 Una mezcla de 1.0 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10A) en 50 ml. de etanol y 250 mg. de catalizador paladio en carbón al 30% prereducido, se calienta bajo reflujo durante 2 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla entonces se hidrogena a la temperatura ambiente hasta que cesa el  
25 consumo de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y el



filtrado se evapora bajo presión reducida dejando un residuo. El residuo se disuelve en éter, se lava con ácido clorhídrico diluido, luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua, entonces el éter se separa por evaporación bajo presión reducida para dar un residuo oleoso compuesto por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxioc--  
5 til)ciclopent-1 $\alpha$ -il]-heptanoato racémico que se purifica después por cromatografía sobre sílica gel.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 50 pero sustituyendo el paladio en carbón por el catalizador níquel Raney, platino o cobalto hidrocarbonilo, se produce asimismo etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxioc--  
10 til)ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico.

El 3,5-acetal, si no se separa por el lavado con ácido clorhídrico, es separado por hidrólisis con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en acetona acuosa, como se describe en Ejemplos 34, 35 y 39.

Ejemplo 51 Etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxioc--  
15 til)ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico (15)

Una mezcla de 1.0 g. de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10B) en 50 ml. de etanol y 250 mg. de catalizador paladio en carbón al 30% prereducido, se calienta a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla es entonces hidrogenada a la temperatura ambiente hasta que cesa el consumo de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y el solvente se separa por evaporación bajo presión reducida dejando un residuo. El residuo se disuelve en éter, se lava con ácido clorhídrico diluido, luego con bicarbonato de sodio acuoso  
20  
25



so saturado y con agua, luego el éter se separa por evaporación bajo presión reducida para dar un residuo oleoso compuesto por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico, que se purifica luego por cromatografía sobre sílica gel.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 51, pero sustituyendo el paladio en carbón como catalizador, por níquel Raney, platino o cobalto hidrocarbonilo, se produce asimismo etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico.

Ejemplo 52 Etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico (15)

10

Una mezcla de 1.0 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10C) en 50 ml. de etanol y 250 mg. de catalizador paladio en carbón al 30% prereducido, se calienta a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla entonces se hidrogena a temperatura ambiente hasta que cesa el consumo de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y el solvente se separa por evaporación bajo presión reducida dejando un residuo. El residuo se disuelve en éter, se lava con ácido clorhídrico diluido, luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado y con agua, luego se separa el éter por evaporación bajo presión reducida para dar un residuo oleoso compuesto por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico que es purificado luego por cromatografía sobre sílica gel.

15

20

25

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 52, pero sustituyen



do como catalizador el paladio en carbón por níquel Raney, platino, o cobalto hidrocarbonilo, se produce de la misma manera etil 7-[3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico.

5 El 3,5-acetal, si no se separa por el lavado con ácido clorhídrico, se separa por hidrólisis con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en acetona acuosa como se describe en Ejemplos 34, 35 y 39.

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 52, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico como material de partida, por otros compuestos de Fórmula 10C, por ejemplo:

- 15 1. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico,
  2. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico,
  - 20 3. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y
  4. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico
- 25 se producen



1. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il] propionato racémico,

2. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il] pentanoato racémico,

5 3. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\alpha$ -il] pentanoato racémico y

4. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico.

Ejemplo 53 Etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico (15)

10

Una mezcla de 1.0 g. de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico en 50 ml. de etanol y 250 mg. de catalizador paladio en carbón al 30% prereducido, se calienta a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla entonces se hidrogena a la temperatura ambiente hasta que cese el consumo de hidrógeno, luego se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida dejando un residuo compuesto por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico.

15

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 53, pero sustituyendo como catalizador el paladio en carbón, por níquel Raney, platino, o cobalto hidrocarbonilo, se produce de la misma manera etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico.

20

25 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 53, pero sustituyendo el etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,

25



DICI. 1983  
1983-

4,6-heptatrienoato racémico como material de partida por otros compuestos de fórmula LGD, por ejemplo:

1. etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico,
- 5 2. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico,
3. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico y
- 10 4. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico

se producen

1. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\alpha$ -il] propionato racémico,
- 15 2. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\alpha$ -il] pentanoato racémico,
3. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\alpha$ -il]pentanoato racémico y
4. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico.

20 Ejemplo 54 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico (12A)

25 Una mezcla de 12.1 g. de  $\omega$ -bromosorbato de etilo, 15.0 g. trifenilfosfina y 50 ml. de cloroformo, se revuelve a 0° C, hasta que se forma una solución límpida. La solución se deja en reposo -



5 horas a la temperatura ambiente, entonces se agregan 66 ml. de hidróxido de sodio al 5% acuoso helado, y la mezcla se agita durante 10 minutos. La capa orgánica entonces se separa, se lava con agua se seca y se evapora bajo presión reducida para dar un residuo de color anaranjado oscuro compuesto por etil sorbil fosforano. El etil-sorbil fosforano así obtenido se disuelve en aproximadamente 25 ml. de cloroformo, se enfría a 0° C y se agrega bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución de 10.0 g. de derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-1 $\beta$ -ciclopentanoacetaldehído racémico (9B, Ejemplo 26) en unos 25 ml. de cloroformo, enfiada en un baño de hielo. La mezcla se deja en reposo aproximadamente por 18 horas a 5° C, luego se deja calentar a la temperatura ambiente y se vierte sobre una columna de 1000 g. de Florisil. La columna se eluye con Skellysolve B conteniendo proporciones crecientes de acetona y los eluidos se evaporan para dar un residuo compuesto por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico.

Ejemplo 55 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2-butenato racémico (12A)

Una solución de 0.47 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-1 $\beta$ -ciclopentanoacetaldehído racémico (preparado como en Ejemplo 26) en 25 ml. de cloruro de metileno, se enfría en un baño de hielo y se agrega 0.80 g. de carbetoimetileno-trifenilfosforano. La mezcla entonces se deja en reposo durante unos



3 días a la temperatura ambiente y el solvente se separa por evaporación bajo presión reducida. El residuo así obtenido se disuelve en 50 ml. de una mezcla de acetato de etilo 20% y ciclohexano 80% - y se filtra a través de 20 g. de silica gel. El silica gel se lava con 200 ml. adicionales de acetato de etilo al 20% en ciclohexano y el filtrado y lavados se mezclan y evaporan bajo presión reducida - para dar un residuo compuesto por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2--butenoato racémico.

10 Ejemplo 56 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico (12A)

Una mezcla de 5.74 g. de bromocrotonato de metilo, 8.83 g. de trifenilfosfina y 25 ml. de cloroformo, se revuelve a 0° C, hasta que se forma solución límpida. La solución se deja en reposo cinco horas a la temperatura ambiente, luego se agregan 39 ml. de hidróxido de sodio acuoso al 5% helado, y la mezcla se agita durante 10 minutos. La capa orgánica entonces se separa, se lava con agua y se seca y se evapora bajo presión reducida para dar un residuo anaranjado oscuro. El residuo se disuelve en 15 ml. de cloroformo y se enfría hasta 0° C, luego se mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno, con 5.0 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-1 $\beta$ -ciclopentanoacetaldehído racémico en 15 ml de cloroformo mientras se enfría en un baño de hielo. La mezcla resultante se deja en reposo unas 20 horas a 5° C, luego se deja calentar hasta



1936

la temperatura ambiente y se vierte sobre una columna cromatográfica de 500 g. de Florisil. La columna se eluye con Skellysolve B - conteniendo cantidades crecientes de acetona y los eluidos se evaporan para dar un residuo compuesto por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico.

5

Ejemplo 57 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico (12A)

10

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 56, pero sustituyendo el bromocrotonato de metilo como material de partida por el metil 3-metil-4-bromo-2-butenato, se produce el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico.

15

Ejemplo 58 Etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico (12B)

20

Una mezcla de 300 mg. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato de etilo, 15 ml. de acetona, 5 ml. de agua y 0.3 ml. de ácido sulfúrico concentrado, se calienta bajo reflujo bajo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, luego la mezcla se evapora bajo presión reducida hasta que la mayor parte de la acetona es eliminada y se extrae con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se lava con bicarbonato de sodio acuoso, se seca y se evapora bajo presión reducida dejando un residuo. El resi-

25



duo así obtenido se disuelve en una mezcla de 50% de acetato de etilo y 50% de ciclohexano y se cromatografía sobre sílica gel. La columna se eluye primero con acetato de etilo al 50% en ciclohexano, luego con acetato de etilo. Los eluidos de acetato de etilo se evaporan para dar un residuo compuesto por etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox

5 xi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 58, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox

10 2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico, como material de partida, por otros compuestos de fórmula 12A, por ejemplo:

1. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox
- 15 2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2-butenato racémico,
2. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox
- 2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico y
3. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox
- 2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico

se producen

- 20 1. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2-butenato racémico,
2. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico y
- 25 3. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidrox-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico.



Ejemplo 59 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -di-  
hidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octa-  
trienoato racémico (12C)

5 A una solución de 1.0 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzi-  
lideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,  
4,6-octatrienoato racémico (12A) en 10 ml. de tetrahidrofurano en -  
una atmósfera de nitrógeno, se agrega 1.2 g. de hidruro de tri-buto-  
xi terciario de aluminio y litio. La mezcla se deja en reposo 3 ho-  
ras a la temperatura ambiente, luego se concentra bajo presión redu-  
cida, se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico diluido y -  
se extrae con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de meti-  
leno se cromatografía sobre 50 g. de Florisil y se eluye con Skelly-  
solve B conteniendo proporciones crecientes de acetona. Los eluí-  
dos se evaporan para dar un residuo compuesto por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -  
15 p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ci-  
clopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico.

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 59, pero sustituyen-  
do el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-  
2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico como -  
material de partida, por otros compuestos de fórmula 12A, por ejem-  
plo:

1. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihí-  
droxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2-butenato racémico,
2. el derivado de 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -  
25 dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico y



1900

3. el derivado  $3\alpha,5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-6-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico, se producen,

5 1. el derivado  $3\alpha,5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 4-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2-butenato racémico,

2. el derivado  $3\alpha,5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 6-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico y

3. el derivado  $3\alpha,5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-6-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico.

10 Ejemplo 60 Etil 8-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico (12D)

A una solución en agitación de 5.00 g. de etil 8-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico (12B) en 200 ml. de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno se agregan  
15 16.5 g. de hidruro de tri-butoxi-terciario aluminio y litio en porciones durante un período de 3 a 4 minutos. La solución entonces se revuelve durante 3 horas a temperatura ambiente, se concentra hasta aproximadamente un tercio de su volumen por evaporación bajo presión reducida, se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico diluido mientras se enfria, y se extrae  
20 con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca y se evapora bajo presión disminuida para dar un residuo incoloro compuesto por etil 8-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico.

25 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 60 pero sustituyendo el etil 8-[ $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent- $1\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato



racémico como material de partida por otros compuestos de fórmula 12B, por ejemplo:

1. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2-butanoato racémico,

5 2. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico, y

3. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico, se produce

10 1. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2-butenoato racémico,

2. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico y

3. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxi-octil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico.

15 Ejemplo 61 etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico (12D)

Una mezcla de 0.3 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico (12C), 25 ml. de acetona, 12 ml. de agua y 0.6 ml. de ácido sulfúrico concentrado, se refluja bajo nitrógeno durante 3 horas, luego se concentra por evaporación bajo presión reducida para separar la mayor parte de la acetona. El residuo se extrae con cloruro de metileno y los extractos de cloruro de metileno se lavan con agua, se secan y se cromatografían sobre 10 g. de Florisil. La elución con acetona al 40% en Skellysolve B y la evaporación de los eluidos da un residuo compuesto por

20

25



etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octa-  
trienoato racémico.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 61 pero substituyendo  
el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -  
(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico como  
material de partida, por otros compuestos de fórmula 12C, por ejemplo:

1. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-  
2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2-butenato racémico,

10 2. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-  
2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico, y

3. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil-3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -  
dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico,  
se produce

15 1. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2-  
butenoato racémico,

2. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-  
2,4,-hexadienoato racémico, y

3. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil) ciclopent-  
1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico.

20 Ejemplo 62 etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]  
octanoato (13B) racémico.

25 Una mezcla de 10.0 g. de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxo-  
ocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico (12B), 1.0 g. de  
rodio al 5% en alumina y 200 ml. de etanol se hidrogena en el aparato Parr  
a temperatura ambiente durante 3 horas, o hasta que cese el consumo de hidró-



5 geno. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida para dar un residuo que se disuelve en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se cromatografía sobre sílica gel. La elución con acetato de etilo y evaporación del eluido da un residuo incoloro compuesto por etil-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]octanoato racémico.

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 62, pero sustituyendo etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ (3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-octatrienoato racémico como material de partida por otros compuestos de fórmula 12B, por ejemplo:

1. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2-butenato racémico,
2. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico, y
- 15 3. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico, se produce
  1. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] butanoato racémico,
  2. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]hexanoato racémico, y
  - 20 3. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11] hexanoato racémico.

Ejemplo 63 Etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] octanoato racémico (14 B)

25 Una mezcla de 1.0 g. del derivado 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$  - p -nitro-benzilideno de etil 8 - [ 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$  - dihidroxi - 2 $\beta$  - ( 3 - oxooctil -



ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-octatrienoato racémico (12A) en 50 ml. de etanol y 250 mg. de catalizador paladio prereducido al 30% en carbón se hidrogena a la temperatura ambiente hasta que cesa el consumo de hidrógeno. La mezcla se filtra para separar el catalizador y el filtrado se evapora bajo presión reducida dejando un residuo. El residuo se disuelve en éter, se lava con ácido clorhídrico diluido, luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y nuevamente con agua, y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]octanoato racémico .

5

10

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 63, pero sustituyendo como catalizador el paladio en carbón por nickel Raney, platino o cobalto hidrocarbonilo, se produce de la misma manera etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]octanoato racémico.

15

El 3,5-acetal, si no separa por el lavado con ácido clorhídrico, se separa por hidrólisis con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en acetona acuosa como se describe en Ejemplos 34, 35 y 39.

Ejemplo 64 Etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxi-octil)ciclopent-1 $\beta$ -11] octanoato racémico (14 B)

20

Una mezcla de 1.0 g. de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-octatrienoato racémico (12B) en 50 ml. de etanol y 250 mg. de catalizador paladio prereducido al 30% en carbón se hidrogena a la temperatura ambiente hasta que cese el consumo de hidrógeno, luego el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida dejando un residuo compuesto por etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]octanoato racémico.

25



Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 64, pero sustituyendo como catalizador el paladio en carbón por Nickel Raney, platino o cobalto hidrocarbonilo, se produce de la misma manera el etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]octanoato racémico.

5 Ejemplo 65 Etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]octanoato racémico (14B)

Una mezcla de 1.0 g. del derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-octatrienoato racémico (12C) en 50 ml. de etanol y 250 mg. de catalizador  
10 paladio prereducido al 30% en carbón se hidrogena hasta que cese el consumo de hidrógeno. La mezcla se filtra para eliminar el catalizador y el filtrado se evapora bajo presión reducida dejando un residuo. El residuo se disuelve en éter, se lava con ácido clorhídrico diluido luego  
15 con bicarbonato de sodio acuoso saturado y otra vez con agua, y el solvente se separa bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]octanoato racémico.

El 3,5-acetal, si no se separa por el lavado con ácido clorhídrico, se separa por hidrólisis con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en acetona acuosa como se describe en Ejemplos 34, 35 y 39.  
20

Ejemplo 66 Etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]octanoato racémico (14B)

Una mezcla de 0.5 g. de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-octatrienoato racémico (12D), 100 mg. de rodio en alumina, y 25 ml. de etanol se hidrogena a temperatura ambiente  
25



hasta que cese el consumo de hidrógeno. La mezcla se filtra para separar el catalizador y el filtrado se evapora bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por etil-8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]octanoato racémico que puede purificarse más por cromatografía sobre aproximadamente 25 g. de Florisil y elución con cloruro de metileno conteniendo proporciones crecientes de acetona desde el 20% hasta el 50%.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 66, pero sustituyendo etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-octatrienoato racémico como material de partida, por otros compuestos de fórmula 12D, por ejemplo:

1. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2-butenato racémico,
  2. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico, y
  - 15 3. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico, se produce
1. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] butanoato racémico,
  - 20 2. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] hexanoato racémico, y
  3. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]hexanoato racémico.

Ejemplo 67 Etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] octanoato racémico (14B)

25



5 A una solución de 1.0 g. de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]octanoato racémico (13B) en 40 ml. de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregan 3.5 g. de hidróxido tri-butoxi terciario de aluminio y litio en porciones, durante un período de 3-4 minutos. La solución se revuelve a la temperatura ambiente durante 3 horas, luego se concentra hasta aproximadamente un tercio de su volumen por evaporación bajo presión reducida, se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca y se evapora bajo presión reducida para dar una goma compuesta por etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]octanoato racémico que puede purificarse posteriormente por cromatografía sobre sílica gel.

15 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 67, pero sustituyendo etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]octanoato como material de partida por otros compuestos de fórmula 13B, por ejemplo:

1. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] butanoato racémico,

2. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] hexanoato racémico, y

20 3. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]hexanoato racémico, se produce

1. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] butanoato racémico.

25 2. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] hexanoato racémico, y



3. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]hexanoato racémico.

Ejemplo 68 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (100)

5

Una mezcla de 0.2 g. de el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (100), 1.0 ml. de anhídrido acético y 1.0 ml. de piridina se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas, luego la mezcla se concentra hasta sequedad bajo presión reducida dando un residuo compuesto por el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato, racémico, que se purifica por cromatografía sobre Florisil usando Skellysolve B conteniendo proporciones crecientes de acetona como eluyente.

10

Ejemplo 69 Derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (100)

25

Una mezcla de 0.2 g. de el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno racémico de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico, 1.0 ml. de anhídrido acético y 1.0 ml. de piridina se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas, luego se diluyó con 50 ml. de éter. La solución etérea se lavó varias veces con agua, luego varias veces con bicarbonato de sodio acuoso diluido, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó para dar un residuo compuesto por el derivado p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico.

20

25



El éster así obtenido puede purificarse más por cromatografía sobre Florisil, usando Skellysolve B conteniendo cantidades crecientes de acetona (de 1 a 10% acetona por volumen) como eluyente.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 69, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etilo 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico como material de partida por otros compuestos de fórmulas 10C y 12C, por ejemplo:

10 1. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-acrilato racémico (10C),

2. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico (10C),

15 3. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico (10C),

4. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10C),

5. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico (12C),

20 6. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2-butanoato racémico (12C),

7. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico (12C), y

25 8. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico



(12C), se produce:

1. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-acrilato racémico (10C),
2. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-pentadienoato racémico (10C),
3. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-pentadienoato racémico (10C),
4. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxibutil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10C),
5. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-octatrienoato racémico (12C),
6. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2-butanoato racémico (12C),
7. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico (12C), y
8. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico (12C).

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 69, pero sustituyendo el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxi-octil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico como material de partida por otros 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxi-octil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico en donde el grupo  
25 acetal es derivado de, por ejemplo, formaldehido, acetaldehido, propio-



naldehído, cloral, p-bromobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, p-fluorobenzaldehído, 2,4,6-triclorobenzaldehído, p-carbometoxibenzaldehído y semejantes, se producen los correspondientes 3,5-acetales de etil-7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-hepta-  
5 trienoato racémico. De la misma manera, otros 3'-hidroxi-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -acetales de los compuestos de fórmulas 10C y 12C, por ejemplo, aquellos correspondientes a los derivados de p-nitrobenzilideno nombrados como materiales de partida a continuación de Ejemplo 69, pueden ser acilados siguiendo el procedimiento de Ejemplo 69.

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 69, pero sustituyendo el anhídrido acético por anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido acrílico, anhídrido crotonico, anhídrido ciclohexanocarboxílico, anhídrido benzóico, anhídrido naftóico, anhídrido p-clorofenoxiacético, anhídrido furóico, y anhídrido laurico, y semejantes, se obtiene el derivado  
15 correspondiente 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-aciloxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato.

Ejemplo 70 etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]  
heptanoato racémico (11B)

Una solución de 0.21 g. de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]heptanoato racémico (11B) en 1 ml. de anhídrido  
20 acético y 1 ml. de piridina se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas, luego la mezcla se concentró hasta sequedad por evaporación bajo presión reducida y el residuo se cromatografió en 25 g. de Florisil. La elución con acetona al 5% en Skellysolve B y la evaporación  
25 del eluido dió un aceite compuesto por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-



oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]heptanoato racémico que muestra una mancha con R<sub>f</sub>0.57 cuando se cromatografía en una placa de sílica gel para cromatografía en capa delgada y desarrollada con acetato de etilo al 50%-ciclohexano al 50%. El espectro de resonancia magnética nuclear  
5      mostró un trazado simétrico franco de 5 líneas centrado a 285 cps.

Ejemplo 71 etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]heptanoato racémico (11B)

Una mezcla de 0.2 g. de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]heptanoato racémico (11B), 1 ml. de anhídrido acético y 1 ml. de piridina, se deja en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se vierte en 50 ml. de éter dietílico y se lava varias veces con ácido clorhídrico diluido, luego con bicarbonato de sodio acuoso. La solución etérea entonces se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida para dar un residuo compuesto  
10      por etil-7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanoato racémico. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre 25 g. de Florisil usando acetona al 5% en Skellysolve B como eluyente, para obtener etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanoato racémico substancialmente puro.  
15

20      Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 71, pero sustituyendo etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]heptanoato racémico (11B) como material de partida por otros 3,5-dioles de fórmulas 10B, 11B, 12B y 13B, por ejemplo:

25      1. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10B),



2. etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11] acrilato racémico (10B),
3. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-pentadienoato racémico (10B),
- 5 4. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-pentadienoato racémico (10B)
5. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10B),
6. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]propionato racémico (11B),
- 10 7. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]pentanoato racémico (11B),
8. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]pentanoato racémico (11B),
- 15 9. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -11]heptanoato racémico (11B),
10. etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-octatrienoato racémico (12B),
11. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2-butanato racémico (12B),
- 20 12. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico (12B),
13. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico (12B),
- 25 14. etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]octanoato racémico (13B),



15. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] butanoato racémico (13B),
16. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] hexanoato racémico (13B), y
- 5 17. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] hexanoato racémico (13B),  
se produce,
1. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10B),
- 10 2. etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11] acrilato racémico (10B),
3. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,-pentadienoato racémico (10B),
4. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-pentadienoato racémico (10B),
- 15 5. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10B),
6. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]propionato racémico (11B),
- 20 7. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11] pentanoato racémico (11B),
8. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] pentanoato racémico (11B),
- 25 9. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -11]heptanoato racémico (11B),



10. etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-octatrienoato racémico (12B),
11. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2-butanoato racémico (12B),
- 5 12. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico(12B),
13. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico (12B),
14. etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]octanoato racémico (13B),
- 10 15. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] butanoato racémico (13B),
16. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-hexanoato racémico (13B), y
- 15 17. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] hexanoato racémico(13B).

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 71, pero sustituyendo el anhídrido acético por anhídridos de otro ácido hidrocarbónico carboxílico, por ejemplo, aquellos nombrados a continuación de Ejemplo 69, se producen los correspondientes diacilatos 3,5.

Ejemplo 72 etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanoato racémico (14A)

25 Una mezcla de 0.2 g de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxi-octil)ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanoato racémico (14A), 1 ml. de anhídrido acético y 1 ml. de piridina, se deja en reposo a la temperatura ambiente



durante 16 horas, luego se vierte en 50 ml. de éter y se lava varias veces con ácido clorhídrico diluido, luego con bicarbonato de sodio acuoso. La solución de éter se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por etil-7-  
5 [3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]heptanoato racémico. El residuo así obtenido se cromatografía sobre Florisil, y se eluye con Skellysolve B conteniendo aproximadamente 5% de acetona. La evaporación de los eluidos da fracciones compuestas por etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]heptanoato racémico substancialmente puro. Las fracciones eluidas se seleccionan por análisis de cromatografía en capa delgada usando 33% acetato de etilo-67% ciclohexano.  
10

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 72, pero sustituyendo etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanoato racémico (14A) como material de partida por otros compuestos de fórmulas 10D, 14A, 15, 12D y 14B, por ejemplo:  
15

1. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptadienoato racémico (10D),
2. etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] acrilato racémico (10D),  
20
3. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-pentadienoato racémico (10D),
4. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-pentadienoato racémico (10D),  
25
5. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10D),



6. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] propionato racémico (14A),
7. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] pentanoato racémico (14A),
- 5 8. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] pentanoato racémico (14A),
9. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico (14A),
- 10 10. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico (15),
11. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il] propionato racémico (15),
12. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il] pentanoato racémico (15),
- 15 13. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\alpha$ -il] pentanoato racémico (15),
14. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il] heptanoato racémico (15),
- 20 15. etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-octatrienoato racémico (12D),
16. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2-buteanoato racémico (12D),
17. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-hexadienoato racémico (12D),
- 25 18. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-



1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico (12D),

19. etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]octanoato racémico (14B),

20. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]butanoato racémico (14B),

21. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-hexanoato racémico (14B), y

22. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] hexanoato racémico (14B),

se produce

1. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptadienoato racémico (10D),

2. etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]acrilato racémico (10D),

3. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-pentadienoato racémico (10D),

4. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-pentadienoato racémico (10D),

5. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxibutil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10D),

6. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]propionato racémico (14A),

7. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]pentanoato racémico (14A),

8. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxiocetil)ciclopent-



- 1 $\beta$ -11]pentanoato racémico (14A),
9. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxibutil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]  
heptanoato racémico (14A),
10. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)-ciclopent-1 $\alpha$ -11]  
5 heptanoato racémico (15),
11. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)-ciclopent-1 $\alpha$ -11]  
propionato racémico (15),
12. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)-ciclopent-1 $\alpha$ -11]  
pentanoato racémico (15),
- 10 13. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-  
1 $\alpha$ -11]pentanoato racémico (15),
14. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxibutil)-ciclopent-1 $\alpha$ -11]  
heptanoato racémico (15),
- 15 15. etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-  
2,4,6-octatrienoato racémico (12D),
16. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-  
2-butenato racémico (12D),
17. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-  
2,4,-hexadienoato racémico (12D),
- 20 18. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-  
1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico (12D),
19. etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]  
octanoato racémico (14B),
- 25 20. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]  
butanoato racémico (14B),



21. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] hexanoato racémico (14B), y

22. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,diacetoxi-2 $\beta$ -(3-acetoxioctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] hexanoato racémico (14B).

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 72, pero sustituyendo anhídrido acético por anhídridos de otros ácidos hidrocarburo carboxílicos, por ejemplo, aquellos nombrados a continuación de Ejemplo 69, se producen los correspondientes triacilatos.

10 Los acetatos y otros acilatos de los ácidos libres de fórmulas 10B, 10C, 10D, 11B, 14A, 15, 12B, 12C, 12D, 13B y 14B pueden prepararse siguiendo el procedimiento de Ejemplos 69, 71 o 72, pero omitiendo el lavado con bicarbonato. Estos ácidos acilados pueden purificarse por cromatografía sobre sílica gel lavada con ácido y desarrollarse con mezclas de benceno-acetato de etilo-metano conteniendo cantidades crecientes de acetato de etilo y metanol.

15 Los formiatos de los ésteres y ácidos libres de fórmulas 10A, 10B, 10C, 10D, 11B, 14A, 15, 12A, 12B, 12C, 12D, 13B, y 14B se preparan calentando los hidroxi compuestos en ácido fórmico al 87% a aproximadamente 80-90°C. durante 1 hora, y aislando el producto como se describe en Ejemplo 72, teniendo cuidado de evitar la hidrólisis del formiato.

20 Ejemplo 73 ácido 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoíco racémico (11B)

25 Una mezcla de 1.00 g. (0.0026 mol) de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico (11B) y 100 ml. de hidróxido de potasio 0.5 N en metanol al 80% se calentó bajo reflujo



bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 1/3 del volumen por evaporación bajo presión reducida, luego se diluyó con agua y se lavó con cloruro de metileno. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se mezclaron, se lavaron con cloruro de sodio acuoso, se secaron y evaporaron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo así obtenido se cromatografió sobre 50 g. de sílica gel lavada con ácido. La columna se eluyó con 250 ml. de 60% acetato de etilo- 40% benceno y 500 ml. de acetato de etilo. Las fracciones de acetato de etilo se evaporaron para dar 528 mg. de producto que cristalizó lentamente por estacionamiento a aproximadamente 10°C. La recrystalización de este material de éter anhidro dió ácido 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanóico racémico como prismas finos que tienen un punto de fusión de 66-67°C, absorción I.R. máxima a 3460, 3400, 2900, 1710, 1700, 1235, 1225, 1205, 1185, 1115 y 1075 cm<sup>-1</sup> y el análisis siguiente:

Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>: C, 67.38; H, 10.18.

Hallado: C, 67.10; H, 10.25.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 73 pero substituyendo etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanoato racémico (11B) como material de partida, por otros ésteres de fórmulas 10A, 10B, 10C, 10D, 11B, 14A, 15, 12A, 12B, 12C, 12D, 13B y 14B, por ejemplo:

1. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6- heptatrienoato racémico (10A),
2. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-



droxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico (10A),

3. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico (10A),

4. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico (10A),

5. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10A),

6. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10B),

7. etil tras-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico (10B),

8. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico(10B),

9. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico (10B),

10. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxobutil)-ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10B)

11. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10C),

12. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil trans-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] acrilato racémico (10C),

13. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico (10C),

14. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il]-2,4-pentadienoato racémico (10C),



15. el derivado  $3\alpha, 5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 7-[ $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent- $1\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10C),
- 5 16. etil 7-[ $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent- $1\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10D),
17. etil trans-[ $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent- $1\beta$ -11] acrilato racémico (10D),
18. metil 5-[ $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent- $1\beta$ -11]-2,4-pentadienoato racémico (10D),
- 10 19. metil 3-metil-5-[ $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent- $1\beta$ -11]-2,4-pentadienoato racémico (10D),
20. etil 7-[ $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxibutil)-ciclopent- $1\beta$ -11]-2,4,6-heptatrienoato racémico (10D),
- 15 21. etil 3-[ $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent- $1\beta$ -11]propionato racémico (11B),
22. metil 5-[ $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent- $1\beta$ -11]pentanoato racémico (11B),
23. metil 3-metil-5-[ $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent- $1\beta$ -11]pentanoato racémico (11B),
- 20 24. etil 7-[ $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-oxobutil)-ciclopent- $1\beta$ -11]heptanoato racémico (11B),
25. etil 7-[ $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent- $1\beta$ -11]heptanoato racémico (14A),
- 25 26. etil 3-[ $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- $2\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent- $1\beta$ -11]propionato racémico (14A),



27. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] pentanoato racémico (14A),
28. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] pentanoato racémico (14A),
- 5 29. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)-ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanoato racémico (14A),
30. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\alpha$ -11] propionato racémico (15),
- 10 31. etil 3-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\alpha$ -11] propionato racémico (15),
32. metil 5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\alpha$ -11] pentanoato racémico (15),
33. metil 3-metil-5-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\alpha$ -11]pentanoato racémico (15),
- 15 34. etil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiobutil)-ciclopent-1 $\alpha$ -11] heptanoato racémico (15),
35. el derivado 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$  -p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-octatrienoato racémico (12A),
- 20 36. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2-butenato racémico (12A),
37. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico (12A),
- 25 38. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico (12A),



39. etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-  
octanoato racémico (12B),
40. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-  
2-butenato racémico (12B),
- 5 41. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-  
2,4-hexadienoato racémico (12B),
42. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-  
1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico (12B),
- 10 43. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-  
2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4,6-octatrienoato racé-  
mico (12C),
44. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-  
2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2-butenato racémico (12C),
- 15 45. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-  
2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico  
(12C),
46. el derivado 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -p-nitrobenzilideno de metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -  
dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico  
(12C),
- 20 47. etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-  
2,4,6-octatrienoato racémico (12D),
48. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-  
2-butenato racémico (12D),
- 25 49. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11]-  
2,4-hexadienoato racémico (12D),



50. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11]-2,4-hexadienoato racémico (12D),
51. etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11] octanoato racémico (13B),
- 5 52. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11] butanoato racémico (13B),
53. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11] hexanoato racémico (13B),
54. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]hexanoato racémico (13B),
- 10 55. etil 8-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11] octanoato racémico (14B),
56. etil 4-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 $\beta$ -11] butanoato racémico (14B),
- 15 57. metil 6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] hexanoato racémico (14B) y
58. metil 3-metil-6-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] hexanoato racémico (14B)
- se producen los ácidos libres correspondientes.

20 Ejemplo 74 metil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)-ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanoato racémico (11B)

Una solución de 0.2 g. de ácido 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil) ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanóico racémico (11B) en una mezcla de 1 ml. de metanol y 9 ml. de éter dietílico se mezcla a temperatura ambiente con exceso de diazometano en éter y se deja en reposo durante unos 15 minutos. La

25



mezcla entonces se evapora hasta sequedad bajo presión disminuída para obtener un residuo compuesto por metil 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanoato racémico (11B).

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 74 pero sustituyendo el diazometano por otros diazoalcanos, por ejemplo diazoetano, diazobutano, 1-diazo-2-etilhexano, ciclohexildiazometano, 1-diazo-2-propeno, diazododecano, y semejantes, da ésteres etílico, butílico, 2-etilhexílico, ciclohexilmetílico, alílico, laurílico, y semejantes de ácido 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanóico racémico.

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 74 pero sustituyendo el 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-oxooctil)ciclopent-1 $\beta$ -11]heptanoato como material de partida por otros ácidos libres de fórmulas 10A, 10B, 10C, 10D, 11B, 14A, 15, 12A, 12B, 12C, 12D, 13B y 14B, por ejemplo, los ácidos libres correspondientes a los ésteres nombrados a continuación de Ejemplo 73, se producen los metil ésteres de esos ácidos. De la misma manera, 15 sustituyendo por otros diazoalcano, por ejemplo, aquellos nombrados anteriormente, se producen los correspondientes alquil ésteres de los ácidos de fórmulas 10A, 10B, 10C, 10D, 11B, 14A, 15, 12A, 12B, 12C, 12D, 13B y 14B.

Ejemplo 75 sodio 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanoato racémico (14A) 20

Una mezcla de 10 mg. de 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -11] heptanoato racémico (14A) esencialmente puro y 10 ml. de 1:1 agua-etanol se enfrió hasta unos 10<sup>o</sup>C y se neutralizó con una cantidad equivalente de solución de hidróxido de sodio acuoso 0.1N. La 25 evaporación hasta sequedad dió sodio 7-[3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxi-



1966

1983

octilciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico esencialmente puro.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 75 pero usando hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de tetrametilamonio, e hidróxido de benziltrimetilamonio, se obtienen las correspondientes sales de 7-[3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico esencialmente puro.

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 75 pero usando en lugar de 7-[3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 $\beta$ -il] heptanoato racémico (14A) otros ácidos libres de fórmulas 10A, 10B, 10C, 10D, 11B, 14A, 15, 12A, 12B, 12C, 12D, 13B y 14D, se obtienen las correspondientes sales de sodio. De la misma manera, estos ácidos pueden neutralizarse con otras bases, como por ejemplo, aquellas nombradas anteriormente, para obtener las correspondientes sales.

15 En los ejemplos (anteriores) los datos de resonancia magnética nuclear citados son aquellos obtenidos a 60 megaciclos.

20 En las fórmulas ilustrando las especificaciones y en los reclamos siguientes, las líneas punteadas significan la configuración  $\alpha$  y las líneas onduladas significan ambas configuraciones  $\alpha$  y  $\beta$ . Una línea continua unida al anillo ciclopentano indica una configuración  $\beta$ .

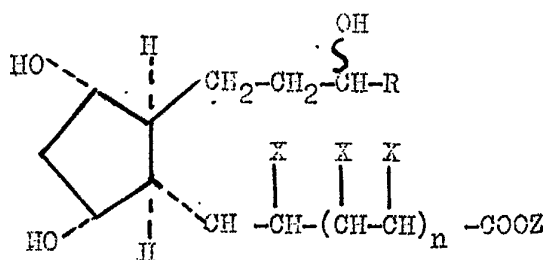
25

N O T A . -  
= = = = =

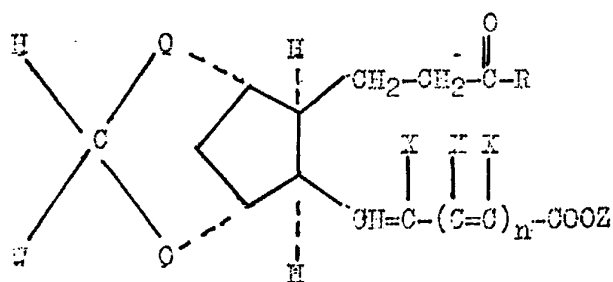


La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para preparar prostaglandinas y sus compuestos partiendo de un compuesto racémico de la fórmula:



en donde R es un grupo alquilo conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, X es hidrógeno o metilo con la condición de que no más de un grupo metilo puede estar presente en una cadena lateral dada, Z es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive, y n es 0, 1 o 2, caracterizado porque se somete un compuesto racémico de la fórmula



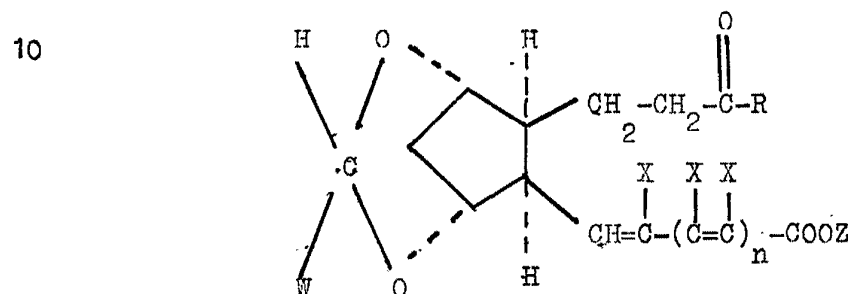
en donde R, X, Z y n son como se definió anteriormente y W es hidrógeno, un grupo alquilo o alquilo sustituido conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, inclusive, o un grupo arilo o ari



1983

lo sustituido conteniendo de 6 a 8 átomos de carbono, inclusive, a la reducción del ceto grupo, hidrogenación de los dobles enlaces e isomerización en la posición 1 del nucleo ciclopentano por hidrogenación a la temperatura ambiente anterior en presencia de un catalizador mobilizador de hidrógeno, e hidrólisis del 3,5-acetal, en cualquier orden.

2.- Procedimiento caracterizado porque se somete un compuesto racémico de la fórmula

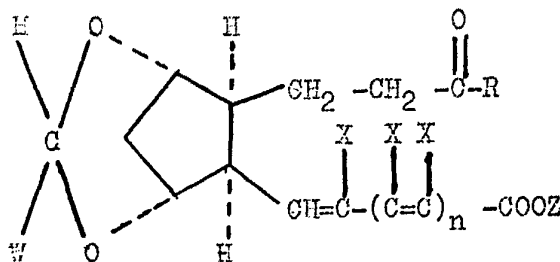


15 en donde R, X, Z y n son como se definió anteriormente y W es hidrógeno, un grupo alquilo o alquilo sustituido conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, o un grupo arilo o arilo sustituido conteniendo de 6 a 8 átomos de carbono inclusive, a la reducción del grupo ceto, hidrogenación de  
20 dobles enlaces, e hidrólisis del 3,5-acetal, en cualquier orden.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se somete un compuesto racémico de la fórmula:



5

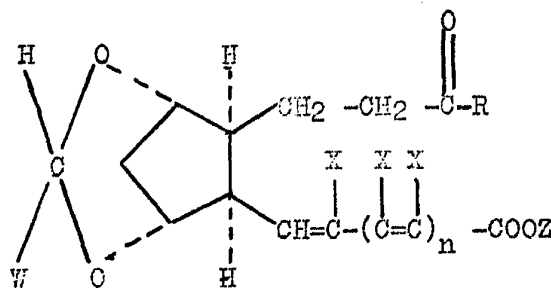


10

en donde R, X, Z y n son como se definió anteriormente y W es hidrógeno, un grupo alquilo o alquilo sustituido conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, o un grupo arilo o arilo sustituido conteniendo de 6 a 8 átomos de carbono, inclusive, a reducción con un hidruro metálico, hidrogenación catalítica e hidrólisis con un ácido fuerte.

4.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque se hidroliza un compuesto racémico de la fórmula

15



20

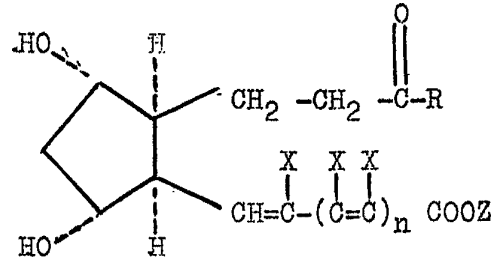
en donde R, H, Z y n son como se definen anteriormente y W es hidrógeno, un grupo alquilo o alquilo sustituido conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, o un grupo arilo o arilo sustituido conteniendo de 6 a 8 átomos de carbono, inclusive, para obtener un compuesto racémico de la fórmula

25



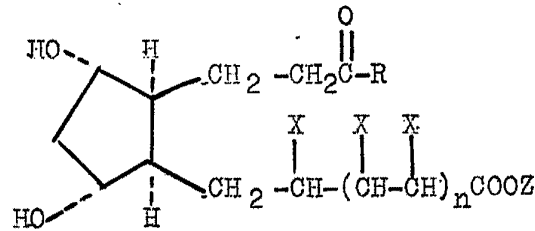
196983

5



en donde R, X, Z y n son como se definen anteriormente, hidrogenando catalíticamente el compuesto así obtenido para obtener un compuesto racémico de la fórmula

10

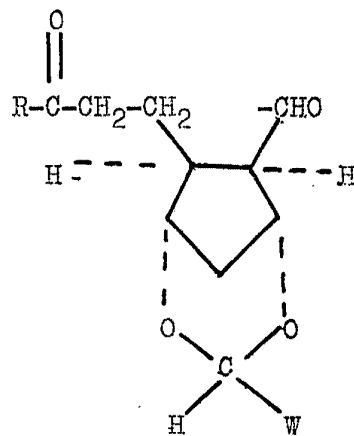


en donde R, X, Z y n son como se definen anteriormente y reduciendo el grupo ceto en el compuesto último.

15

5.- Procedimiento, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto racémico de la fórmula

20

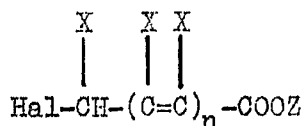


25



en donde R es un grupo de alquilo conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive; y W es hidrógeno, un radical alquilo o alquilo sustituido conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, o un radical arilo o arilo sustituido conteniendo de 6 a 8 átomos de carbono, inclusive, con un reactivo de Wittig derivado de un ácido no saturado de la fórmula

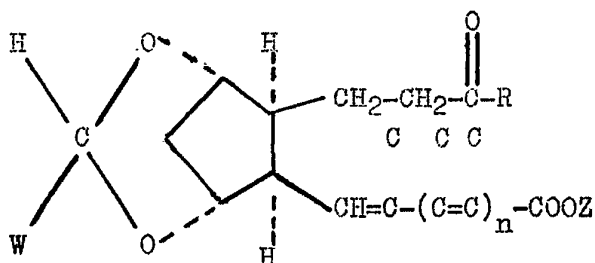
5



10

en donde Hal es cloro o bromo, X es hidrógeno o metilo, con la condición de que solamente un grupo metilo puede estar presente, Z es hidrógeno o un grupo de alquilo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive, y n es 0, 1 o 2 para obtener un compuesto racémico de la fórmula

15

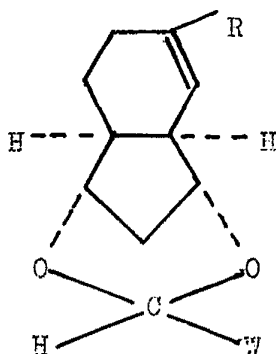


20

en donde R, W, Z y n son como se definen anteriormente.

6.- Procedimiento, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto racémico de la fórmula

25

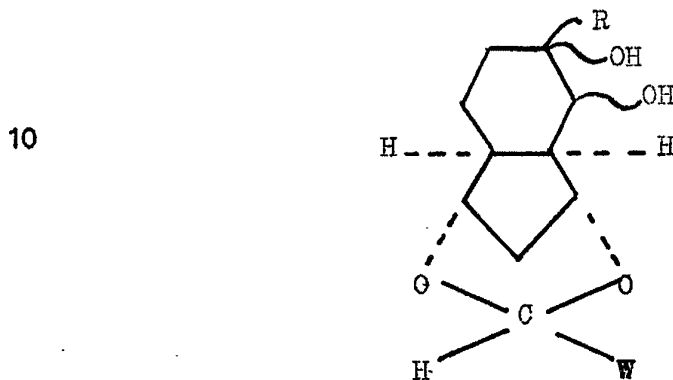




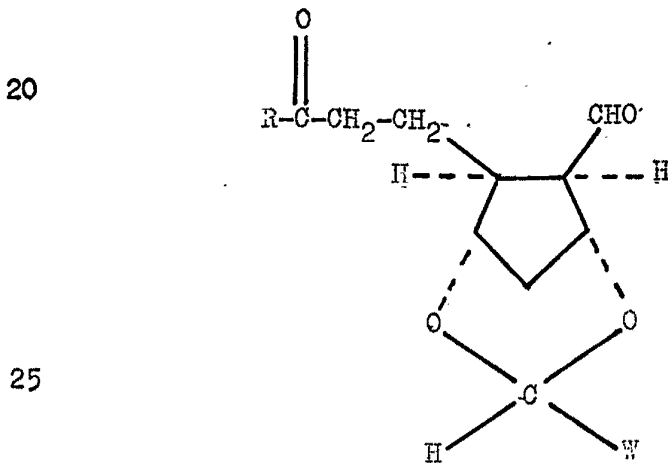
1983

1983

5 en donde R es un radical alquilo conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, y W es hidrógeno, un radical alquilo o alquilo sustituido conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, o un radical arilo o arilo sustituido conteniendo de 6 a 8 átomos de carbono, inclusive, con tetroxido de osmio para obtener un compuesto racémico de la fórmula



15 en donde R y W son como se definió anteriormente, y clivando el glicol así obtenido con un oxidante tal como tetraacetato de plomo ó ácido peryódico para obtener un compuesto racémico de la fórmula



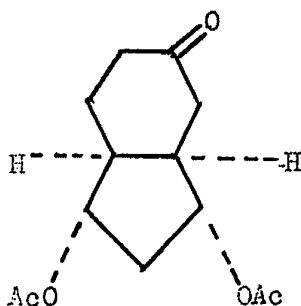


1966 1983

en donde R y W son como se definió anteriormente.

7.- Procedimiento, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto racémico de la fórmula

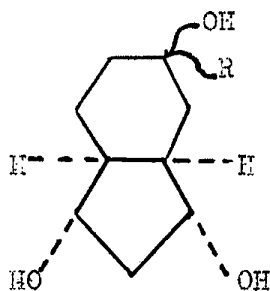
5



10

en donde Ac es un radical acilo de un ácido hidrocarburo carboxílico conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive con un compuesto metal alquílico en donde el grupo alquilo contiene de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, para producir un compuesto racémico de la fórmula

15



20

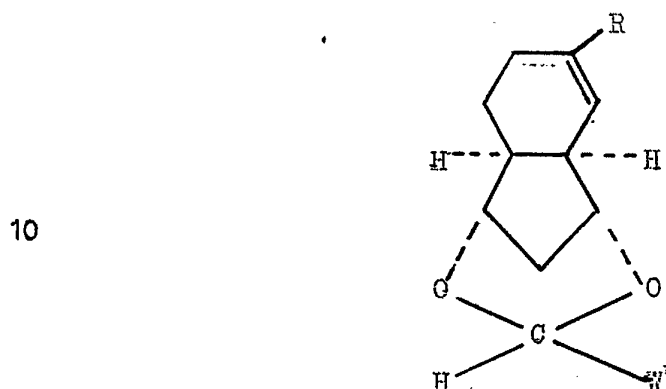
en donde R es un radical alquilo conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, y haciendo reaccionar este último compuesto con un aldehído de la fórmula

25



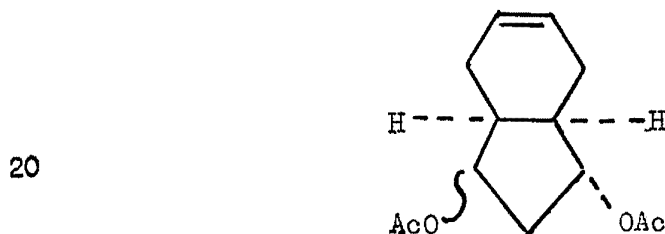


5 en donde W es hidrógeno, un radical alquilo o alquilo sustituido conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, o un radical arilo o arilo sustituido conteniendo de 6 a 8 átomos de carbono, inclusive, en presencia de un catalizador ácido para obtener un compuesto racémico de la fórmula



en donde R y W son como se definen anteriormente.

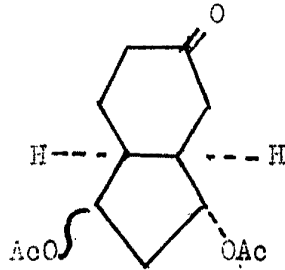
15 8.- Procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



25 en donde Ac es un residuo acilo de un ácido hidrocarburo carboxílico conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive, con diborano y luego con un oxidante para obtener un compuesto racémico de la fórmula



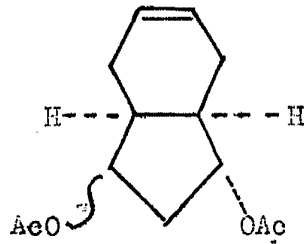
5



en donde Ac se define como anteriormente.

9.- Procedimiento, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

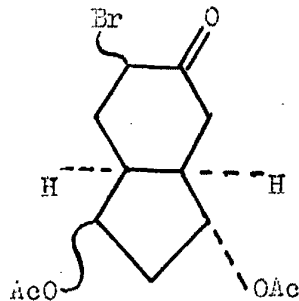
10



15

en donde Ac es un residuo acilo de un ácido hidrocarburo carboxílico conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive, con ácido hipobromoso para obtener la correspondiente bromohidrina racémica, oxidando la bromohidrina así obtenida para obtener una bromocetona racémica de la fórmula

20

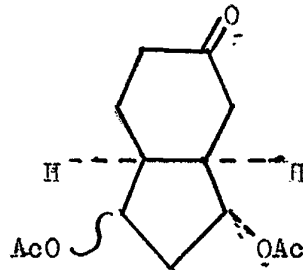


25



en donde Ac se define como anteriormente, y desbromando el compuesto último para obtener un compuesto racémico de la fórmula

5

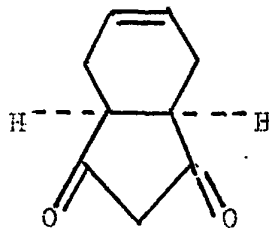


en donde Ac se define como anteriormente.

10

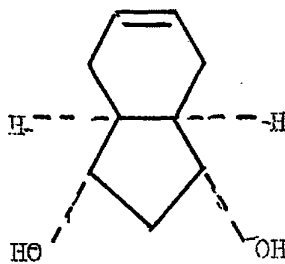
10.- Procedimiento, caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula

15



con litio en amoniaco líquido y luego con un hidruro de metal para obtener una mezcla que contiene un compuesto de la fórmula

20

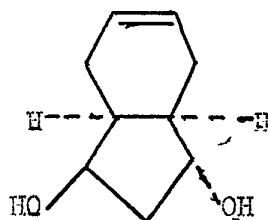


25



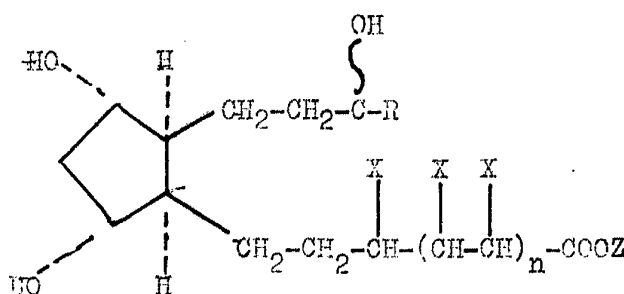
y el compuesto racémico de la fórmula

5



11.- Procedimiento, caracterizado porque para la producción de un compuesto racémico de la fórmula

10

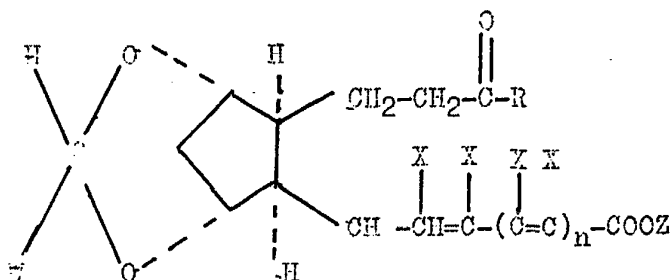


15

en donde R es un grupo alquilo conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, X es hidrógeno o metilo con la condición de que no más de un grupo metilo puede estar presente en una cadena lateral dada, Z es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive, y N es 0, 1 o 2, se somete un compuesto racémico de la fórmula

20

25





en donde R, X, Z y n son como se definió anteriormente y W  
es hidrógeno, un grupo alquilo o alquilo sustituido conte-  
niendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, o un grupo  
arilo o arilo sustituido conteniendo de 6 a 8 átomos de  
5 carbono, inclusive, a la reducción del ceto grupo, hidroge-  
nación de doble enlaces, e hidrólisis de 3,5-acetal, en  
cualquier orden.

12.- Procedimiento para preparar prostaglandinas  
10 y sus compuestos.

Según se describe en la presente memoria descrip-  
tiva, la cual consta de ciento sesenta y dos hojas foliadas,  
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 27 DIC. 1966

CARLOS ROEN  
\*#