

341464



Exp: 23.115

341464

PATENTE DE INVENCION, por veinte años en España.

Propietaria: THE UPJOHN COMPANY, sociedad de nacionalidad
norteamericana, con residencia en los E.U.A.

Residencia
y domicilio: 301 Henrietta Street
Kalamazoo, Michigan (EE.UU.)

OBJETO: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS
RELACIONADOS CON LAS PROSTAGLANDINAS".

INVENTORES: Frank Harris Lincoln, Jr.
Philip Franklin Beal, III
John Edward Pike. (Los dos primeros de nacionalidad
norteamericana y el último de nac. británica)

PRIORIDAD: Solicitud patente U.S.A. Serial Nº 555.283, del
día 6 de Junio de 1966.

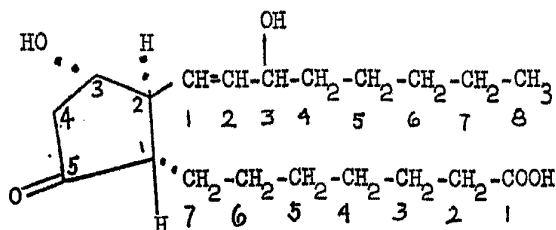
.....

341464²⁻



Esta invención se refiere a compuestos relacionados con las prostaglandinas y que tienen actividad semejante a la prostaglandina, y a compuestos intermedios usados para la fabricación de estos compuestos. Esta invención también se refiere a análogos de la prostaglandina E₁, y a un proceso y compuestos intermedios para su fabricación.

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, líquido seminal, y semejantes. Se ha encontrado que las prostaglandinas están presentes en el riñón de animales tanto machos como hembras. Un material impuro designado prostaglandina, fué obtenido por von Euler a partir 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, 1693-1704 (1960)] dos compuestos definidos designados PGE (ahora conocido como PGE₁) y PGF (ahora conocido como PGF₁) han sido aislados a partir de materiales impuros tales como la prostaglandina de von Euler, y se determinaron sus estructuras. La estructura de PGE₁ es:



25



E6

2238

341464

-3-

y se denomina sistemáticamente (usando la numeración señalada) como ácido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-1 α -il] heptánico. Las uniones con línea punteada mostradas en la fórmula anterior indican que esos sustituyentes están en la configuración α , es decir, están por debajo del plano del núcleo ciclopentano. PGF_{1 α} es igual a PGE₁ con excepción de que el grupo 5 oxo es reemplazado por un grupo α -hidroxi.

El doble enlace de la cadena lateral en PGE₁ puede reducirse selectivamente para dar dihidro PGE₁, que también presenta actividad semejante a la prostaglandina. De la misma manera, PGF_{1 α} da el compuesto activo dihidro PGF_{1 α} . Otras alteraciones químicas, por ejemplo la introducción de doble enlace en otras posiciones en las cadenas laterales o en el núcleo, conducen a las prostaglandinas que tienen una actividad semejante a la prostaglandina, pero que a menudo son profundamente alteradas en la intensidad relativa de los efectos en el espectro de actividad de prostaglandina. Las prostaglandinas que tienen un ceto grupo en la posición 5 del núcleo son conocidas como serie PGE; aquellas que tienen un grupo 5-hidroxi en lugar del ceto grupo son conocidas como la serie PGF.

Hemos descubierto que los análogos de prostaglandina F que tienen cadenas laterales cis (β,β), y un ceto grupo en lugar del 3-hidroxi grupo en la cadena lateral (compuesto IA y IB en la hoja descriptiva de más abajo) pierden agua y se ciclizan con una facilidad inesperada, formando derivados del dihidropirano (compuestos IIA y IIB de la hoja descriptiva de más abajo) con un grupo α -hidroxi

341464 -4-

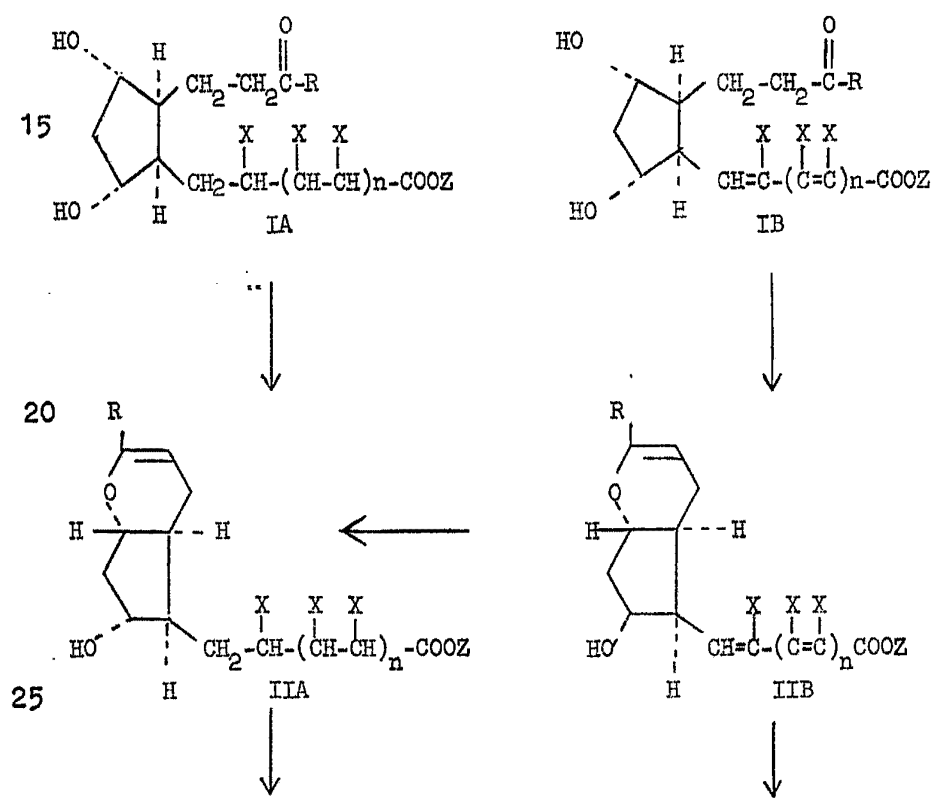
que permanece.

Se encontró que el anillo de dihidropirano se hidrolizaba muy fácilmente en presencia de un ácido, dando otra vez el material de partida. La oxidación del hidroxilo grupo en los derivados de dihidropirano, seguidos por hidrólisis, dan un proceso conveniente y valioso para obtener análogos de prostaglandina E a partir de análogos de prostaglandina F ya disponibles, sin la contaminación resultante de la oxidación del grupo hidroxilo en la posición 3 del núcleo de la prostaglandina.

5

10

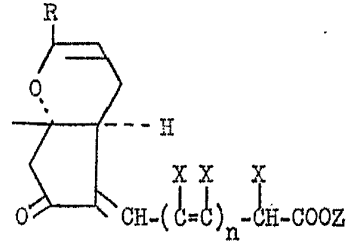
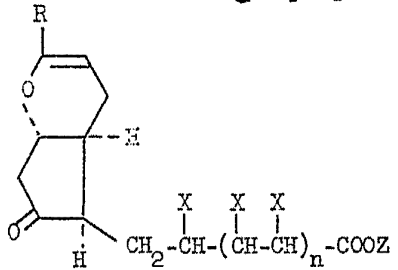
Los nuevos compuestos de esta invención y el nuevo proceso y compuestos intermediarios usados en su producción son representados ilustrativamente en el siguiente esquema de reacción:



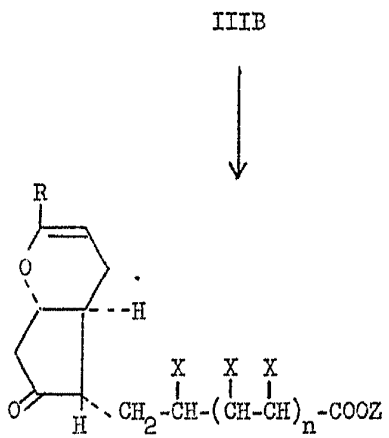
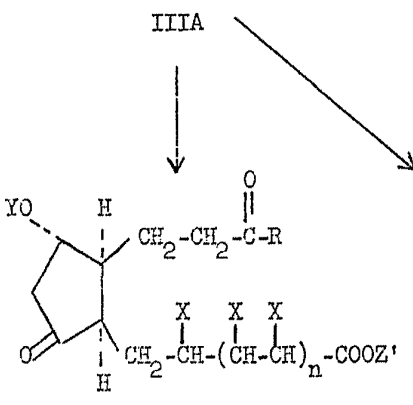


341464

5

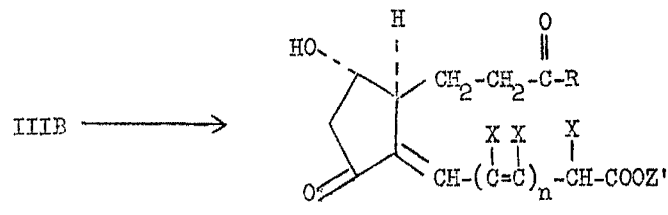


10



15

20



25

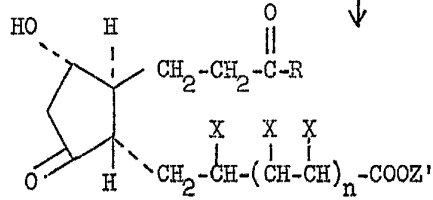
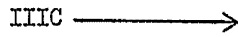




341464

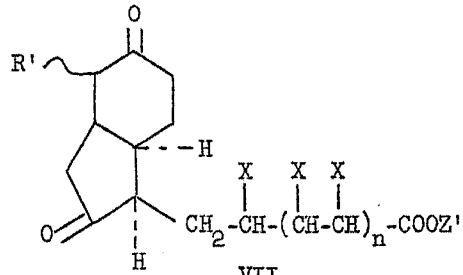
4

5



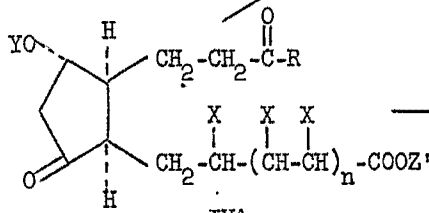
IIIID

10

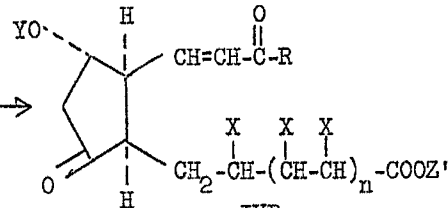


VII

15

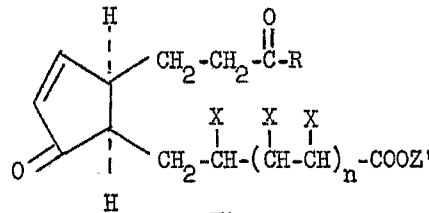


IVA

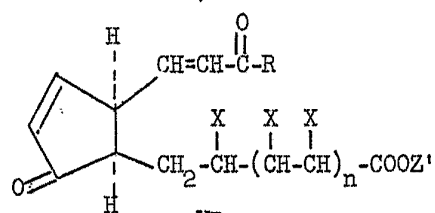


IVB

20



VA

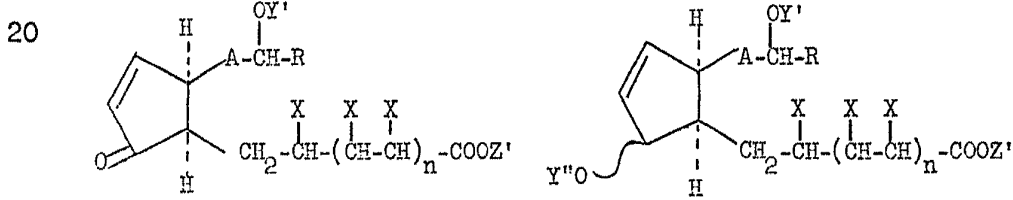
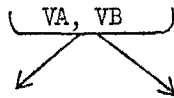
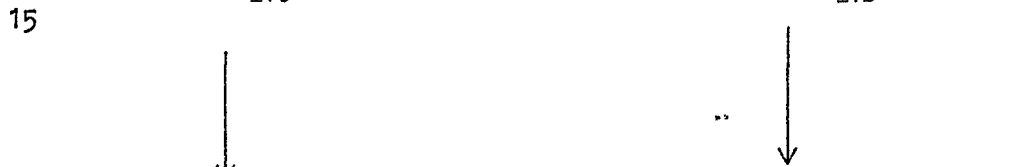
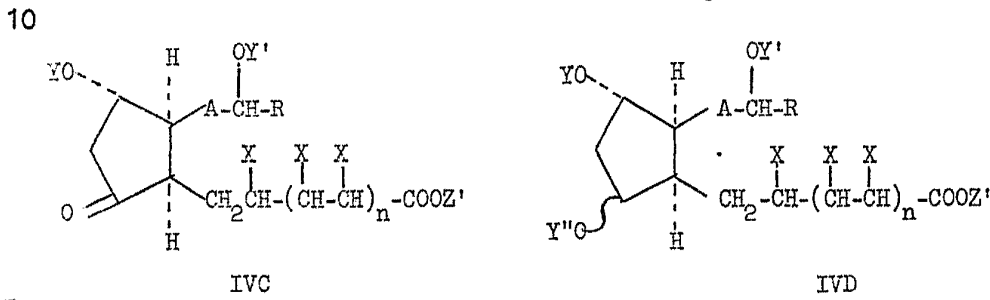
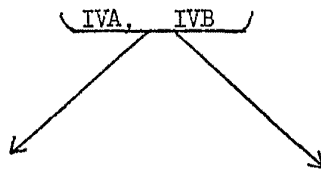
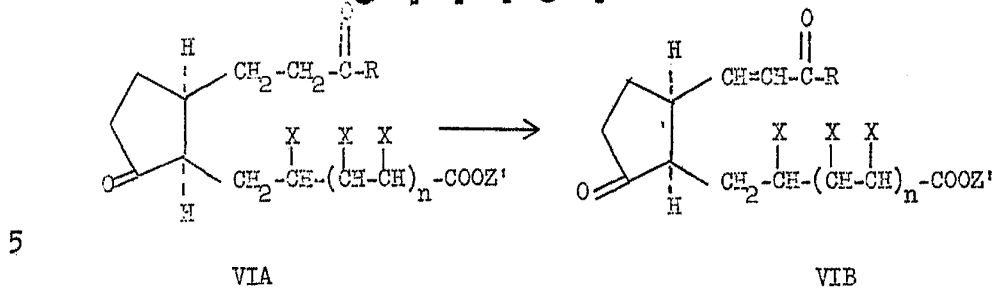


VB

25

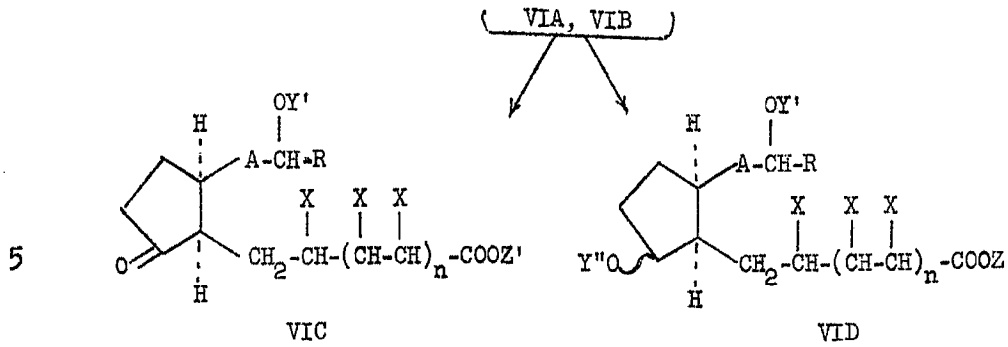


341464





341464



en donde R es un grupo alquilo, ya sea de cadena recta o ramificada,
 10 conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, R' es hidrógeno
 ó un grupo alquilo, ya sea de cadena recta o ramificada, conteniendo
 de 1 a 7 átomos de carbono, inclusive, X es hidrógeno o metilo con la
 condición de que no más de un X puede ser metilo en una cadena lateral
 dada, Y, Y' e Y'' son hidrógeno o carboxilacilo, Z es hidrógeno, un
 15 grupo hidrocarbilo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive,
 Z' es hidrógeno, un grupo hidrocarbilo conteniendo de 1 a 12 átomos
 de carbono, inclusive, ó un catión farmacológicamente aceptable, A
 es un radical etileno, -CH₂-CH₂-, o el radical vinileno, -CH=CH-, y
 n es 0, 1 ó 2.

20 Ejemplos de alquilo, con uno a 8 átomos de carbono, son
 metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, y
 formas isómeras de los mismos.

341464



2238

La mitad carboxiacilo preferentemente contiene de uno a aproximadamente 12 átomos de carbono. Entre las mitades carboxiacilo, se prefiere alcanóilo inferior.

5 Ejemplos de alcanóilo inferior, es decir, con uno a aproximadamente 12 átomos de carbono, son formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, decanoilo, undecanoilo, lauroilo y formas isómeras de los mismos. Ejemplos de otras mitades carboxiacilo dentro del alcance de esta invención son crotonilo, ciclohexanocarbonilo, 3-ciclohexenocarbonilo, fenilacetilo, p-clorofenoxiacetilo, succinilo, benzoilo, p-nitrobenzoilo, naftoilo, furoilo, 10 3-piridinecarbonilo, ftaloilo y semejantes.

La mitad hidrocarbilo contiene preferente uno a aproximadamente 12 átomos de carbono. Entre las mitades hidrocarbilo, se prefiere particularmente alquilo. Ejemplos de alquilo, es decir, con 15 uno a aproximadamente 12 átomos de carbono, son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, laurilo y formas isómeras de los mismos. Ejemplos de otras mitades hidrocarbilo dentro del alcance de esta invención son alilo, crotilo, 3-butenilo, 5-hexenilo, propargilo, 4-pentinilo, ciclopentilo, 4-butil-terciario ciclohexilo, ciclooctilo, benzilo, 2-naftilmetilo, y semejantes. 20

Cationes farmacológicamente aceptables dentro del alcance de Z' en fórmulas IV A-D, V A-D, VI A-D, VII, IIIE y IIID, pueden ser la forma catiónica de un metal, amoniaco o una amina, o pueden ser iones de amonio cuaternario. Cationes metálicos especialmente preferidos son aquellos derivados de los metales alcalinos, por ejemplo, 25



341464

litio, sodio y potasio y a partir de metales alcalinos terreos, por ejemplo, magnesio, calcio, estroncio y bario aunque la forma catiónica de otros metales, por ejemplo, aluminio, zinc, hierro y plata están dentro del alcance de esta invención. Cationes de amina farmacológicamente aceptables pueden derivarse de aminas primarias, secundarias o terciarias. Ejemplos de aminas adecuadas son metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexilamina, decilamina, alilamina, crotilamina, ciclopentilamina, diciclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, α -feniletilamina, β -feniletilamina, etilenediamina, dietilenetriamina, y aminas alifáticas inferiores, cicloalifáticas inferiores y aralifáticas inferiores semejantes conteniendo hasta, e incluyendo aproximadamente 18 átomos de carbono, como también aminas heterocíclicas tales como piperidina, morfolina, pirrolidina, piperazina y derivados alquílicos inferiores de las mismas tales como 1-metilpiperidina, 4-etilmorfolina, 1-isopropil-pirrolidina, 2-metilpirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, 2-metilpiperidina, y semejantes, como también aminas conteniendo grupos hidrofílicos o solubilizantes en agua tales como mono-, di- y trietanolamina, etildietanolamina, N-butiletanolamina, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-etil-1,3-propanediol, 2-amino-2-metil-1-propanol, tris(hidroximetil)aminometano, N-feniletanolamina, N-(p-amil terciario fenil)dietanolamina, galactamina, N-metilglucamina, N-metilglucosamina, efedrina, fenilefrina, epinefrina, procaina, y semejantes. Ejemplos de cationes de amonio cuaternarios farmacológicamente aceptables adecuados son tetrametilamonio, tetraetilamonio, benciltrimetilamonio, feniltrietilamonio, y semejantes.

341464



En el proceso de esta invención todos los compuestos pueden producirse como mezclas racémicas. Alternativamente, las mezclas racémicas pueden resolverse en etapas apropiadas por métodos bien conocidos en la materia, con lo cual pueden obtenerse productos subsiguientes como los correspondientes enantiómeros ópticamente puros. En la tabla se representan ambas formas enantioméricas como también las formas racémicas por una simple representación que no debe ser, sin embargo, considerada como límite del alcance del descubrimiento.

Las prostaglandinas naturales presentan una multitud de actividades farmacológicas (ver por ejemplo S. Bergstrom y B. Samuelsson, Ann. Rev. of Biochem., 34, 1965). Los análogos de prostaglandina de la presente invención, compuestos de IV A-D, V A-D y VI A-D, que poseen cadenas laterales cis en contraste con las cadenas laterales trans de las prostaglandinas naturales, presentan un espectro de actividad diferente cuando se comparan con las prostaglandinas naturales. Ellas actúan como antagonistas de actividades particulares de las prostaglandinas y muestran una separación de actividad entre las actividades deseadas y asociadas de las prostaglandinas.

Los compuestos de IIIA, IVA y IVB poseen actividad como antagonistas de la epinefrina en la movilización de los lípidos y son esencialmente inactivas en acción sobre el músculo liso y como depresoras de la presión sanguínea. Los compuestos de fórmulas IIIA, IVA y IVB son por lo tanto valiosos para tratar estados de enfermedad en el hombre en los cuales se requiere un agente que bloquee la movilización de los ácidos grasos libres (ver por ejemplo Carlson y Bailey, Capítulo



341464

57, Sección 5, Tejido Adiposo (Adipose Tissue), en Am. Physiological Society Handbook of Physiology).

5 Los compuestos IVC, VA-D y VIA-D 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.

10 Los compuestos de Fórmulas IVA-D, VA-D y VIA-D también poseen actividad como agentes de control de la fertilidad, agentes reguladores del sistema nervioso central, agentes reguladores de la retención hidrosalina, agentes reguladores del metabolismo de las grasas y como agentes hipocolesterolémicos cuya última actividad hace a dichos compuestos útiles en la prevención de la aparición de aterosclerosis y también para el tratamiento de ella 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. Estos compuestos pueden administrarse al hombre por infusión intravenosa, inyección subcutánea o por administración oral y bucal.

20 Los compuestos IVC, VA-D, y VIA-D producen cambios pronunciados de la presión sanguínea y bloquean la acción de la vasopresina en la vejiga, alterando el transporte de los líquidos. Los agentes que contrarrestan o bloquean las acciones de la prostaglandina son de gran interés en investigación clínica. Para el ensayo en gran cantidad de compuestos de la actividad bloqueadora de la prostaglandina se necesita

25



341464

un suministro constante tanto para el tratamiento de animales de control como para la coadministración a los animales de ensayo con los bloqueadores potenciales. Así, los compuestos enumerados anteriormente pueden sustituir al PGE_1 , material costoso y raro, en los estudios de laboratorio para detectar agentes que contrarrestan o bloquean la acción de PGE_1 . Los compuestos enumerados anteriormente son también útiles porque pueden ser administrados a animales de laboratorio, preferentemente ratas, para producir una respuesta farmacológica similar a la producida por PGE_1 . Los animales tratados de esta manera pueden servir entonces como animales de prueba en la búsqueda y estudio de compuestos antagonistas de PGE_1 y de los compuestos administrados y los cuales, por esta razón serían útiles para bloquear o finalizar sus efectos y bloquear las prostaglandinas producidas endógenamente. Para estos propósitos, los compuestos enumerados anteriormente son administrados ventajosamente al animal de prueba por infusión intravenosa continua en solución salina estéril, en la proporción de 0.01 a aproximadamente 10, preferentemente 0.1 a 1.0 microgramos por kilogramo de peso de animal por minuto y el agente bloqueador en estudio administrado antes ó durante el tratamiento a aproximadamente la mitad de los animales. La respuesta se mide en cada grupo y se compara para determinar la acción bloqueadora del compuesto en ensayo.

Además, los compuestos IVA-D, VA-D y VIA-D tienen una influencia sorprendente e inesperada sobre el crecimiento de las células del animal en cuanto ellos inhiben la tendencia usual hacia la diferenciación celular durante el crecimiento. Por ejemplo, el agregado de



-14-
341464

pequeñas cantidades del compuesto de las fórmulas enumeradas anterior-
mente a segmentos aislados de piel de pollo en crecimiento en un medio
nutritivo inhiben la formación de los folículos de la pluma. Debido
a esa actividad, los compuestos son útiles en medicina experimental,
5 por ejemplo en estudios de curación de heridas y de otros problemas
médicos que incluyen el control de la diferenciación celular durante
el crecimiento embriológico y subsiguiente del animal.

Hasta hace poco las prostaglandinas no se conseguían más
que en cantidades de miligramos después de extracción del semen o
10 tejido de vesícula seminal. Recientemente se ha desarrollado un pro-
cedimiento biosintético para la fabricación de prostaglandinas a par-
tir de ciertos ácidos grasos esenciales. Este procedimiento ha mejo-
rado mucho la disponibilidad de suministros de prostaglandina y ha
permitido una selección limitada de agentes bloqueadores de la prosta-
15 glandina. El proceso biosintético es, sin embargo, complejo, puesto
que se requieren vesículas seminales de carneros o toros no castrados,
se necesitan ácidos grasos esenciales como sustrato, y muchas veces
se encuentra una mezcla de productos cuya purificación es dificultosa
y tediosa. El costo para producir prostaglandinas por este método en
20 cantidad suficiente para satisfacer las necesidades actuales es tan
alto que representa un factor de limitación en investigación. Así,
además de los propósitos de esta invención establecidos anteriormente,
por ejemplo el control de hipertensión, control de la fertilidad, regu-
lación del metabolismo de las grasas, etc., por compuestos IVA-D, VA-D
25 y VIA-D, también es el propósito de esta invención el proporcionar



341464

prostaglandinas y materiales semejantes a la prostaglandina para sustituir a las prostaglandinas naturales en los ensayos de antagonistas de la prostaglandina. Es aún otro propósito el proporcionar un método sintético para preparar prostaglandinas y materiales semejantes a la prostaglandina en cantidades sustanciales y buena pureza para suministrar materiales standard para usar en ensayos de antagonistas de la prostaglandina. Es aún otro propósito el preparar suficientes prostaglandinas y materiales semejantes a la prostaglandina para permitir una selección en gran escala de gran número de compuestos en cantidad suficiente de animales para obtener datos biológicos de importancia estadística en los ensayos de antagonistas de la prostaglandina.

Los ácidos hexahidro-2,5-dioxo-1-indanealcanóico y ésteres de fórmula VII presentan actividad vasodepresora y movilizadora de los lípidos y son útiles en el tratamiento de la hipertensión e hiperlipemia en el hombre y otros animales cuando se administra por vía sublingual, intramuscular o intravenosa en formas posológicas adecuadas. Una posología apropiada del etil 4-butiril-3a-4,5,6,7,7a-hexahidro-2,5-dioxo-1β-indaneheptanoato es de 0.002 a 0.2 γ/kg.

Los compuestos de fórmulas IIA y IIB tienen actividad semejante a la prostaglandina.

Al llevar a cabo el proceso de la presente invención, los compuestos de fórmula IA son ciclizados para producir los compuestos de fórmula IIA. La ciclización puede tener lugar bajo condiciones inoperadamente moderadas, por ejemplo por calentamiento a aproximadamente

-6 JUN 1957

2238

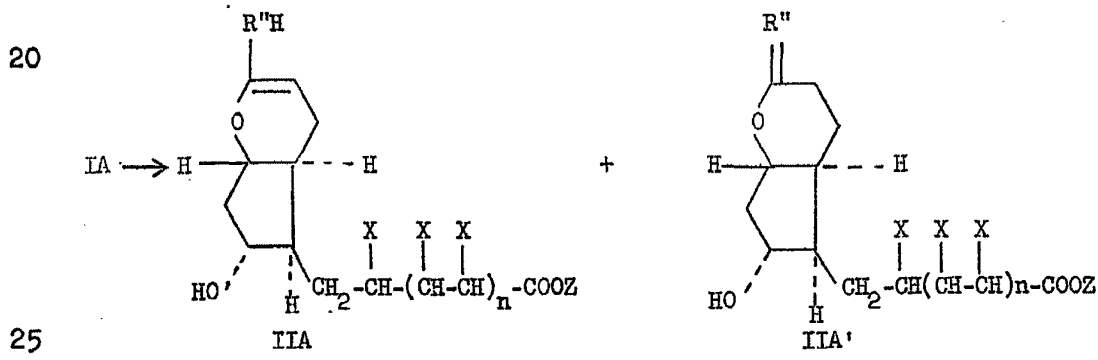
341464

100°C ó más. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente en un solvente orgánico inerte, tal como tolueno, o-, m- ó p-xileno, n-heptano, n-octano, y otros solventes hidrocarburos de punto de ebullición adecuadamente elevado, aproximadamente 100°C. ó más.

5 También pueden usarse éteres, por ejemplo, dioxano y solventes inertes semejantes. Durante la reacción se forma agua y solventes que forman mezclas azeotrópicas, por ejemplo tolueno y xileno, son preferidos puesto que proporcionan un medio eficaz para eliminar el agua.

10 El tiempo requerido para la reacción depende de la temperatura y de la proporción a que se elimina el agua. Tiempos de reacción de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 60 horas o más son operantes, siendo preferido entre 10 y 50 horas aproximadamente. Para reducir la descomposición durante la reacción de ciclización se prefiere una atmósfera inerte, como por ejemplo nitrógeno.

15 Si el átomo de carbono unido en el grupo alquilo "R" de los compuestos IA e IB lleva uno o más átomos de hidrogeno, los productos ciclizados pueden tener dos estructuras, como se muestra a continuación para la ciclización del compuesto IA:





341464

5 en donde R"es un grupo alquilideno conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, y R"H es igual que R. Pueden formarse cantidades variables de IIA' dependiendo de la naturaleza de R" y de las condiciones de reacción. La separación de IIA y IIA' puede conseguirse si se desea por cromatografía repetida sobre sílica gel y por cromatografía de partición de fase reversible sobre celite silicada o por cromatografía en capa delgada preparatoria sobre sílica gel. Los productos pueden caracterizarse por análisis espectroscópico de masa y por análisis de resonancia magnética nuclear, y por su

10 comportamiento característico después de ozonolisis. La separación no es necesaria por el proceso de esta invención, puesto que el grupo hidroxil de compuestos de fórmula IIA' puede ser oxidado y el producto oxidado entonces hidrolizado de la misma manera para dar el mismo producto que se describe para los compuestos de estructura IIA.

15 Los compuestos designados IIB', IIIA', IIIB' y IIIC', análogos a IIA' porque tienen un grupo R' unido por un doble enlace exocíclico pero correspondiendo por otra parte a los compuestos de fórmulas IIB, IIIA, IIIB, y IIIC, pueden asimismo obtenerse llevando a cabo el proceso de esta invención. Los compuestos IIB', IIIA', IIIB' y IIIC',

20 ya sea puros o mezclados con los correspondientes compuestos IIB, IIIA, IIIB y IIIC, pueden usarse al llevar a cabo el proceso de esta invención de la misma manera que los compuestos IIB, IIIA, IIIB y IIIC. Las fórmulas IIA, IIB, IIIA, IIIB y IIIC de las hoja ilustrativa anterior también están destinadas a representar los compuestos IIA', IIB', IIIA',

25 IIIB' y IIIC'.



341464

Los compuestos de fórmula IIB se preparan por ciclización de los compuestos de fórmula IB de la misma manera que se describe anteriormente para la ciclización de los compuestos de fórmula IA. La hidrogenación de los compuestos de fórmula IIB produce los com-
5 puestos de fórmula IIA. La hidrogenación se lleva a cabo bajo las condiciones usuales para la hidrogenación de los compuestos etenoi-
des, y pueden usarse catalizadores de hidrogenación común; son prefe-
ridos paladio y rodio. La hidrogenación se detiene cuando haya sido
absorbida aproximadamente la cantidad teórica de hidrógeno para satu-
10 ración de la cadena lateral de ácido carboxílico no saturado.

Los ceto compuestos de fórmula IIIA se preparan por oxida-
ción de los hidroxí compuestos de fórmula IIA. Puesto que estos com-
puestos son sensibles al ácido, se prefiere evitar condiciones ácidas
durante la reacción de oxidación. Oxidantes apropiados son, por ejem-
15 plo, anhídrido crómico en piridina, dimetilsulfóxido y dicitclohexil-
carbodiimida o diisopropilcarbodiimida, y dióxido de manganeso acti-
vado, o puede usarse la reacción Oppenauer. El aislamiento del produc-
to oxidado puede llevarse a cabo por procedimientos convencionales.
Durante los procedimientos de aislamiento debe tenerse cuidado de
20 evitar condiciones ácidas puesto que de otra manera puede producirse
la hidrólisis del anillo pirano, dando análogos de prostaglandina de
fórmula IVA. Estos pueden separarse si se desea de los compuestos de
fórmula IIIA, por ejemplo, por cromatografía sobre sílica gel. Para la
preparación de los compuestos de fórmula IVA, puede utilizarse la mezcla
25 que consiste de un compuesto de fórmula IIIA y un compuesto de fórmula
IVA.

341464



Los compuestos de fórmula IVA se obtienen por hidrólisis
ácida de los compuestos de fórmula IIIA. La hidrólisis se lleva a
cabo preferentemente en una mezcla de un solvente orgánico acuoso.
Solventes adecuados son metanol, etanol, acetona, dioxano, dimetil-
5 sulfóxido y semejantes. Ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido
acético, ácido benzóico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cloro-
acético, ácido p-toluenesulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhí-
drico y ácido sulfúrico. El tiempo requerido para que la hidrólisis
se complete varía de unos pocos minutos a pocas horas, dependiendo
10 de la temperatura y de la acidez de la mezcla de hidrólisis. La hidro-
lisis se lleva a cabo preferentemente a la temperatura ambiente o
inferior, con ácidos diluidos y la mezcla de reacción se neutraliza
tan pronto se produce la hidrólisis sustancial como precaución contra
pérdida del grupo 3-hidroxilo, que puede ocurrir en cantidades apre-
15 ciables en un medio ácido. La pérdida del grupo hidroxilo da por
resultado la formación de compuestos de fórmula VA, que puede separarse
de los compuestos de fórmula IVA, por ejemplo, por cromatografía sobre
sílica gel.

El aislamiento de los compuestos de fórmula IVA puede llevar-
20 se a cabo por métodos convencionales, por ejemplo por neutralización
de la mezcla de reacción ácida con una base tal como bicarbonato de
sodio, carbonato de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de sodio
y semejantes y extracción del producto. La purificación puede llevar-
se a cabo por métodos convencionales tal como se describe anteriormente.

25 La oxidación del grupo hidróxilo de compuestos de fórmula

341464



IIB conduce a los ceto compuestos de fórmula IIIB, en los cuales el ceto grupo es conjugado con los doble enlaces en la cadena lateral. Esta oxidación se lleva a cabo de la misma manera que la oxidación de compuestos de fórmula IIA para dar IIIA. Puesto que los compuestos de fórmula IIB y IIIB son más susceptibles a destruirse por exceso de reactivo o por condiciones de reacción severas que los compuestos de fórmula IIA y IIIA, se emplea con cuidado la oxidación bajo condiciones moderadas. Agentes oxidantes adecuados son, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, junto con dimetil sulfóxido [Moffet y col., JACS 87, 5661 y 5670(1965)], oxigenación catalítica, el tratamiento del cloroformato con dimetil sulfóxido [procedimiento Barton, J. Chem. Soc. 1855 (1964)] y el proceso Oppenauer. La reacción se interrumpe preferentemente tan pronto como la oxidación se complete sustancialmente. El aislamiento de este producto es por métodos convencionales bien conocidos en la materia que se nombran anteriormente para realizar las reacciones de oxidación.

Los compuestos de fórmula VA pueden prepararse mezclando los compuestos de fórmula IVA con un ácido carboxílico y manteniendo la mezcla hasta que una proporción sustancial del reactivo de fórmula IVA se transforma en el producto deseado. Otros ácidos diferentes de los ácidos carboxílicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido perclórico pueden usarse para esta transformación de compuestos de fórmula IVA en compuestos de fórmula VA, pero se prefiere generalmente el uso de ácido carboxílico porque generalmente se obtienen con él mayores rendimientos de los compuestos de fórmula VA relativamente



341464

puros.

Aunque puede usarse sustancialmente cualquier ácido carboxílico como un reactivo en el nuevo proceso de esta invención, se prefiere usar un ácido alcanólico inferior, con dos a aproximadamente 8 átomos de carbono. Ejemplos de ácidos alcanólicos inferiores son ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido hexanónico, ácido heptanónico, ácido octanónico, y formas isómeras de los mismos, por ejemplo, ácido pivalico. Especialmente preferido como un reactivo es el ácido acético. Otros ácidos adecuados son ácido deca-
5
10
nónico, ácido crotónico, ácido cloroacético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido ciclohexanoacético, ácido maléico, ácido adípico, ácido benzóico, ácido p-nitrobenzóico, ácido fenilacético, ácido nicotínico y semejantes.

Es a menudo ventajoso, especialmente con ácidos alcanólicos inferiores tal como ácido acético, agregar una pequeña cantidad de agua a la mezcla de reacción, preferentemente aproximadamente uno a aproximada 25 por ciento por peso del reactivo ácido. Por razones que no son completamente comprendidas, el agua parece acelerar la reacción y producir mejores rendimientos de producto de mayor pureza. Esto es
15
20
especialmente cierto cuando R_2 y R_3 son hidrógeno en el reactivo análogo a la prostaglandina de fórmula IVA.

La cantidad del reactivo de ácido carboxílico no es de importancia crítica aunque es generalmente ventajoso usar por lo menos un equivalente molecular del reactivo ácido por equivalente molecular del
25
reactivo derivado análogo a la prostaglandina de fórmula IVA. Es



341464

5 preferible usar un exceso apreciable de reactivo ácido carboxílico, por ejemplo, aproximadamente 5 a aproximadamente 5,000 equivalentes moleculares o aún más, por equivalente molecular de los reactivos de fórmula IVA, especialmente cuando el reactivo ácido carboxílico es suficientemente volátil para eliminarse por evaporación o destilación a presión reducida.

10 Cuando el reactivo de ácido carboxílico es un líquido a la temperatura de reacción, el exceso de ácido puede actuar como un diluyente de reacción. También puede agregarse un diluyente inerte y el uso de uno es preferido cuando el reactivo ácido es un sólido a la temperatura de reacción. Ejemplos de diluyentes inertes adecuados son alcanoles inferiores, como por ejemplo etanol y butanol; alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo y butirato de metilo; alcanonas inferiores, por ejemplo, acetona y dietil cetona; dioxano, dialquil formamidas, por ejemplo, dimetil formamida; 15 dialquil sulfóxidos, por ejemplo dimetil sulfóxido; y semejantes.

20 La zona de temperatura de reacción preferida es aproximadamente 40° a aproximadamente 150°C. Especialmente preferida es la zona entre 50° a unos 100°C. El tiempo necesario para transformar una proporción sustancial del reactivo de fórmula IVA en el producto derivado deseado de fórmula VA dependerá de tales factores como la temperatura de reacción, la naturaleza y cantidad del reactivo de ácido carboxílico, y la naturaleza y cantidad del diluyente, si es que se usa 25 de agua con el reactivo de fórmula IVA en donde R es pentilo, X e Y

-23-
341464



2238

son hidrógeno, Z es etilo y n es 2, el calentamiento a 60°C. durante 20 horas da resultados satisfactorios.

Los productos de fórmula VA del nuevo proceso de esta invención son generalmente menos polares que los reactivos de fórmula IVA. Por esta razón, un producto y el reactivo correspondiente pueden
5 fácilmente ser separados por cromatografía, preferentemente por cromatografía en capa delgada.

Por esta cromatografía en capa delgada, el curso del nuevo proceso de esta invención puede seguirse fácilmente observando la aparición gradual del reactivo de fórmula VA y la desaparición gradual
10 del reactivo de fórmula IVA en los cromatogramas de capa delgada. Durante la reacción pueden tomarse pequeñas alícuotas de la mezcla de reacción. Cuando no aparece más una mancha cromatográfica correspondiente al reactivo de fórmula IVA, la reacción se ha completado.

El producto de fórmula VA deseado puede aislarse de la mezcla de reacción, si se desea, por métodos convencionales, por ejemplo, por evaporación del diluyente y ácido carboxílico en exceso, si este último es suficientemente volátil, o por procedimientos convencionales cromatográficos o de extracción selectiva. El producto de fórmula VA
15 también puede purificarse más, si se desea, por procedimientos convencionales, preferentemente por cromatografía.

Los nuevos compuestos de fórmula VIA pueden prepararse por hidrogenación catalítica de los compuestos de fórmula VA. Los catalizadores rodio y paladio, especialmente en un vehículo carbón, son preferidos para esta hidrogenación catalítica. También se prefiere llevar
25



341464

a cabo la hidrogenación en presencia de un diluyente líquido inerte por ejemplo, metanol, etanol, dioxano, acetato de etilo, y semejantes. Se prefieren las presiones de hidrogenación que oscilan entre aproximadamente la presión atmosférica y aproximadamente 50 libras por pulgada cuadrada y las temperaturas de hidrogenación que oscilan entre aproximadamente 10° a aproximadamente 100°C. El producto de fórmula VIA puede aislarse por técnicas convencionales, por ejemplo, separación del catalizador por filtración, seguido de evaporación del solvente. El producto puede entonces purificarse ventajosamente por cromatografía. Sílica gel y tierra de diatomeas son especialmente preferidos como los sólidos cromatográficos.

Los compuestos de fórmula IVB se preparan a partir de compuestos de fórmula IVA por tratamiento con exceso de dióxido de selenio en un solvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano, y semejantes. La temperatura de reacción es preferible entre 40°C y 100°C.; generalmente la reacción se lleva a cabo en el punto de ebullición del solvente empleado. El producto se aísla por medios convencionales, por ejemplo separando el dióxido de selenio insoluble de la mezcla de reacción por filtración, centrifugación ó semejantes, y extrayendo ó evaporando la solución resultante. El producto de fórmula IVA puede purificarse más por cromatografía, por ejemplo sobre sílica gel o Florisil (silicato de magnesio sintético), por extracción en contracorriente, o por otros medios convencionales.

Los compuestos de fórmula VIB se producen a partir de compuestos de fórmula VIA por tratamiento con dióxido de selenio como se des-



cribe anteriormente. **341464**

La reducción de los compuestos de fórmulas IVA, VA y VIA con 0.25 equivalente molecular de un borohidruro o hidruro (tri butoxi terciario) de aluminio y litio transforma el ceto grupo de ca-
5 dena lateral de los reactivos de fórmula IVA, VA o VIA en un grupo hidroxí dando los correspondientes compuestos de fórmulas IVC, VC, y VIC, en donde A es $-CH_2-CH_2-$. La reducción similar de los compues-
tos de fórmulas IVB, VB y VIB da los correspondientes compuestos de fórmulas IVC, VC y VIC, en donde A es $-CH=CH-$. Estas reducciones
10 pueden llevarse a cabo por métodos conocidos en la materia para reducciones con borohidruro de otros derivados de ácido prostanóico. Ver, por ejemplo Bergström y Col., Acta Chem. Scand. 16, 969 (1962) y Anggård y col., J. Biol. Chem. 239, 4101 (1964). Para estas reduc-
ciones se prefiere el borohidruro de sodio, borohidruro de potasio o
15 hidruro (tri butoxi terciario) de aluminio y litio. Como solventes de reacción se prefieren alcoholes inferiores, por ejemplo, metanol y etanol, aunque también pueden usarse otros solventes, por ejemplo dioxano y dietilen glicol dimetil éter, especialmente en combinación con el alcohol inferior. Es de preferencia agregar una suspensión o
20 solución del agente reductor al reactivo cetona, aunque también puede usarse el orden inverso. Una temperatura de reacción dentro de la zona de aproximadamente 0° a aproximadamente $50^{\circ}C$. es generalmente satisfactoria. A aproximadamente $25^{\circ}C$. se completa generalmente la reacción deseada en aproximadamente 0.5 a 5 horas. El compuesto complejo resul-
25 tante entonces se transforma en el producto deseado de la manera usual

341464

-26-

-6



2238

por tratamiento con ácido acuoso, ventajosamente ácido clorhídrico diluido.

El producto de reducción de fórmula IVC, VC o VIC deseado puede ser aislado por técnicas convencionales, por ejemplo, evaporación del solvente de reacción y extracción de la mezcla acuosa residual con un solvente no miscible en agua, por ejemplo, éter dietílico. La evaporación de este último solvente da entonces el producto deseado.

Estas reducciones con borohidruro o hidruro (tri butoxi terciario) de aluminio y litio del ceto grupo de la cadena lateral de los reactivos de fórmula IVA, VA, VIA, VIB, VB y VIB producen cada una una mezcla de un α hidroxil compuesto y un compuesto isómero (epímero) β -hidroxil. Estas mezclas de compuestos hidroxil isómeros pueden usarse para los fines descritos aquí para compuestos de fórmulas IVC, VC y VIC..

Alternativamente los compuestos isómeros en un par de hidroxil compuestos pueden separarse uno de otro por métodos conocidos en la materia para la separación de pares análogos de derivados de ácido prostanoico isómeros. Ver, por ejemplo Bergström y col., Acta Chem. Scand. 16, 969 (1962), Granström y col., J. Biol. Chem. 240, 457 (1965), y Green y col., ibid. Son especialmente preferidos como métodos de separación los procedimientos cromatográficos de partición, tanto normal como de fase reversible, cromatografía en capa delgada y procedimiento de distribución en contracorriente.

Una vía alternativa para la producción de compuestos de fórmula IVC a partir de compuestos de fórmula IIA comienza con la acila-



341464

ción del 6 α -hidroxi grupo del compuesto de fórmula IIA , por ejemplo con anhídrido acético y piridina. El acilato de fórmula IIA entonces se trata con ácido diluido, como se describe anteriormente para la hidrólisis de compuestos de fórmula IIIA para producir compuestos de fórmula IVA, dando el 5-monoacilato de un compuesto de fórmula I, que es tratado con borohidruro de sodio para reducir el ceto grupo de la cadena lateral. El diol así obtenido se trata con dihidropirano en presencia de un ácido para eterificar los hidroxi grupos, luego se separa el grupo 5-acilo por hidrólisis alcalina y el grupo 5-hidroxi se transforma en un grupo ceto por oxidación con, por ejemplo, trióxido de cromo en piridina dando el di-tetrahidropiranyl éter del compuesto de fórmula IVC. El compuesto de fórmula IVC puede entonces obtenerse por eliminación de los grupos éter protectores, por ejemplo por tratamiento con ácido acético al 90%.

Por reducción de los compuestos de fórmulas IVA, VA, VIA, IVB, VB y VIB como se describe anteriormente pero con exceso de borohidruro o hidruro (tri butoxi terciario) de aluminio y litio se producen los correspondientes compuestos de fórmulas IVD, VD y VID, en donde tanto los grupos cetos de cadena lateral como nucleares son reducidos a hidroxi. Se usan preferentemente alrededor de 1 a aproximadamente 15 equivalentes moleculares de agente reductor por equivalente molecular de reactivo cetona. Los compuestos de fórmulas IVD, VD y VID pueden separarse y purificarse como se describe anteriormente para los productos IVC, VC y VIC.

Los compuestos de fórmulas IVB IVC y IVD poseen grupos hidroxi

-28-
341464



2238

ó aciloxi en la posición 3 del núcleo ciclopentano y pueden ser des-
hidratado en presencia de un ácido para dar los compuestos 3 no satu-
rados de fórmulas VB, VC y VD bajo las condiciones descritas ante-
riormente para la preparación de compuestos de fórmula VA a partir de
5 compuestos de fórmula IVA. Los compuestos 3 no saturados VB, VC y VD
pueden entonces ser hidrogenados para dar los compuestos de fórmulas
VIB, VIC y VID bajo las condiciones descritas anteriormente para la
hidrogenación de los compuestos de fórmula VA para producir los com-
puestos de fórmula VIA. Cuando la cadena lateral en la posición 2
10 es también no saturada como en VB, VC(A= -CH=CH-) y VIC (A= -CH=CH-)
la hidrogenación con un equivalente de hidrógeno dá por resultado una
mezcla de productos. Si se usan aproximadamente dos equivalentes de
hidrógeno, entonces sólo se aíslan los productos de fórmula VI con
anillo y cadena lateral ambos saturados, es decir compuestos de fór-
15 mulas VIA, VIC (A= -CH₂-CH₂-) y VID (A= -CH₂-CH₂-).

Los compuestos de fórmula IIIA, cuando se tratan con un
ácido, dan análogos de prostaglandina que tienen una configuración
cis en cadena lateral, es decir los compuestos de fórmula IVA. Los
análogos de prostaglandina que tienen una configuración trans en cadena
20 lateral pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula IIIB,
es decir los compuestos de fórmula IIID. Cuando los compuestos de
fórmula IIIB se tratan con un ácido como se describe anteriormente
para la preparación de compuestos de fórmula IVA a partir de los com-
puestos de fórmula IIIA, se obtienen los compuestos ilideno de fór-
25 mula IIIE y estos pueden ser hidrogenados para dar los compuestos



341464

de fórmula IIID siguiendo el procedimiento usado para la reducción de los compuestos de fórmula IIB para dar los compuestos de fórmula IIA. Alternativamente los compuestos de fórmula IIIB pueden primero ser hidrogenados para dar compuestos de fórmula IIIC, y estos por
5 tratamiento con ácido como se describe anteriormente dan los compuestos de fórmula IIID. Los compuestos de fórmula IIID tienen actividad antagonista de PGE y actividad antilipolítica y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedad de transporte o metabolismo de lípido anormal.

10 Los análogos de prostaglandina de fórmulas IVA-D, VA-D, VIA-D, IIID y IIIE, y compuesto VII pueden todos poseer un grupo carboxilo 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 acuoso-orgánico.
15 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, uso de una resina de intercambio iónico, etc.

20 Los compuestos de fórmula IVA, cuando se calientan con una base tal como hidróxido de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, y semejantes en un solvente orgánico o acuoso orgánico, por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol, t-butanol, dioxano y semejantes, preferentemente a la temperatura de reflujo del solvente, son transformados en los ácidos hexahidro-2,5-dioxo-1-indano alcanóicos
25 de fórmula VII. El producto de fórmula VII se recupera de una manera

-30-
341464



2238

convencional, por ejemplo por acidificación de la mezcla de reacción y extracción con un solvente no miscible en agua, uso de una resina de intercambio iónico, etc. El producto se purifica de una manera convencional, por ejemplo por cromatografía sobre sílica gel lavada con ácido y elución con acetato de etilo, mezcla de acetato de etilo-
5 benceno, y semejantes.

Los ácidos libres así obtenidos de fórmula IVA-D, VA-D, VIA-D, IIID, IIIE y VII pueden convertirse en sus correspondientes ésteres. Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el ácido
10 seleccionado con un diazoalcano, por ejemplo, diazometano, diazoetano, diazobutano, 1-diazo-2-etilhexano, ciclohexildiazometano, diazododecano y semejantes, en presencia de un solvente orgánico inerte, por ejemplo, metanol, dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo, y semejantes, o una mezcla de los mismos, preferentemente en una mezcla de
15 10% metanol - 90% dietil éter a una temperatura de 0°C. a 50°C., siendo preferida la temperatura ambiente (25°C.) Los productos entonces se purifican por medios convencionales, por ejemplo, evaporación hasta un residuo, seguido por cromatografía.

Un método alternativo para esterificación de los ácidos libres
20 de fórmulas IVA-D, VA-D, VIA-D, IIID, IIIE y VII comprende transformación del ácido libre en la correspondiente sal de plata, seguido por interacción de esta sal con un yoduro de hidrocarbilo. Ejemplos de yoduros adecuados son yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de butilo, yoduro de isobutilo, yoduro de butilo terciario, yoduro de
25 decilo, yoduro de bencilo, yoduro de ciclohexilo, yoduro de crotilo



341464

y semejantes. Las sales de plata se preparan por métodos convencionales, por ejemplo, disolviendo el ácido en amoníaco acuoso diluido frío, evaporando el exceso de amoníaco a presión reducida y luego agregando la cantidad estequiométrica de nitrato de plata.

5 La carboxiacilación de la mitad o mitades hidroxí en los análogos de prostaglandina de fórmula IIA, IIB, IVA-D, VC, VD, VIC, VID, IIIE y IIID se consiguen por interacción del compuesto hidroxí con un agente carboxiacilante.

10 Aunque sustancialmente cualquier agente carboxiacilante puede ser usado para producir estos carboxiacilatos, especialmente adecuados son los anhídridos, mezclas de anhídridos y cloruros de ácido de ácidos alcanóico, cicloalcanóico, alquenoico, cicloalquenoico, aralcanóico, aromático y heterocíclicos carboxílicos. Estos anhídridos y cloruros de ácido pueden también ser sustituidos con cualquiera de una amplia
15 variedad de mitades atómicas o moleculares. Ejemplos de tales sustituyentes son alquilo, por ejemplo, metilo, butilo, decilo; alcoxi, por ejemplo, metoxi, etoxi, pentiloxi; alquiltio, por ejemplo, metiltio, propiltio, heptiltio; dialquilamino, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dihexilamino; alcoxicarbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, propoxi carbonilo, nonoxicarbonilo; carboxiacilo, por ejemplo, acetilo, butirilo; carboxamido, por ejemplo, benzamido, acetamido; nitro; 20 fluoro; ciano; y semejantes. Cloro, bromo y yodo también pueden ser sustituyentes en porciones aromáticas de los agentes carboxiacilantes.

Ejemplos de anhídridos adecuados son anhídrido acético, 25 anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido isobutírico, anhi-

-32-
341464



2238

drido acrílico, anhídrido crotonico, anhídrido ciclohexanocarboxí-
lico, anhídrido benzóico, anhídrido naftóico, anhídrido furóico, y
semejantes, así como los correspondientes anhídridos sustituidos
con uno o más de los sustituyentes anteriormente mencionados.

- 5 Ejemplos de cloruros de ácido adecuados son cloruro de acetilo, clo-
ruro de propionilo, cloruro de butirilo, cloruro de isobutirilo,
cloruro de decanoilo, cloruro de acrilóilo, cloruro de crotonoilo,
cloruro de ciclohexanocarbonilo, cloruro de 3-ciclohexenecarbonilo,
cloruro de fenilacetilo, cloruro de succinilo, cloruro de benzoilo,
10 cloruro de naftoilo, cloruro de furoilo, cloruro de 3-piridinecarbo-
nilo, cloruro de ftaloilo, y semejantes, así como los correspondien-
tes cloruros de ácido sustituidos con uno o más de las sustituyentes
mencionados anteriormente.

- La carboxiacilación se lleva a cabo ventajosamente mezclando
15 el compuesto hidroxilado y el anhídrido ácido preferentemente en presencia
de una amina terciaria tal como piridina o trietilamina. Deberá usar-
se un exceso sustancial de anhídrido, preferentemente aproximadamente
10 a aproximadamente 10,000 mols de anhídrido por mol del compuesto
hidroxilado reactivo. El exceso de anhídrido sirve como un diluyente de
20 reacción y solvente. Puede agregarse un diluyente orgánico inerte,
por ejemplo dioxano. Es preferible usar suficiente cantidad de amina
terciaria para neutralizar el ácido carboxílico producido por la re-
acción como también cualquier grupo carboxílico presente en el reac-
tivo hidroxilado compuesto.

- 25 La reacción de carboxiacilación se lleva a cabo preferente-



341464

mente en la zona de aproximadamente 0° a aproximadamente 60°C. El tiempo de reacción necesario dependerá de tales factores como la temperatura de reacción y la naturaleza del anhídrido y amina terciaria reactivos. Con anhídrido acético, piridina y una temperatura de reacción de 25°C, deberá usarse un tiempo de reacción de 12 a 24 horas.

El producto carboxiacilado se aísla de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, el exceso de anhídrido puede ser descompuesto con agua, y la mezcla resultante acidificada y luego extraída con un solvente tal como éter dietílico. El carboxiacilato deseado se extraerá generalmente por el éter y es recuperable del mismo por evaporación. Si se desea el carboxiacilato puede ser purificado por métodos convencionales, preferentemente por cromatografía.

Los ácidos libres de fórmulas IVA-D, VA-D, VIA-D, IIID, IIIE y VII pueden ser transformados en sales farmacológicamente aceptables por neutralización con cantidades apropiadas de la base inorgánico u orgánica correspondiente, ejemplo de las cuales corresponden a los cationes enumerados anteriormente. Estas transformaciones pueden llevarse a cabo por una variedad de procedimientos conocidos en la materia y que son generalmente útiles para la preparación de sales inorgánicas, por ejemplo, metálicas o de amonio, sales de amina por adición de ácido, y sales de amonio cuaternario. La elección del procedimiento dependerá en parte de las características de solubilidad de la sal en particular a preparar. En el caso de las sales inorgánicas, es



-34-
341464

2238

5 generalmente adecuado disolver el ácido en agua conteniendo la cantidad estequiométrica de un hidróxido, carbonato, o bicarbonato correspondiente a la sal inorgánica deseada. Por ejemplo, este uso del hidróxido de sodio, carbonato de sodio, o bicarbonato de sodio da una solución de la sal sódica del derivado análogo de la prostaglandina. La evaporación del agua o adición de un solvente miscible en agua de polaridad moderada, por ejemplo, un alcohol inferior o una alcanona inferior da la sal inorgánica sólida si esta forma es deseada.

10 Para producir una sal de amina, el derivado análogo a la prostaglandina puede disolverse en un solvente adecuado ya sea de moderada o baja polaridad. Ejemplos de los anteriores son etanol, acetona, y acetato de etilo. Ejemplos de los últimos son éter dietílico y benceno. Entonces se agrega a esa solución por lo menos una cantidad estequiométrica de la amina correspondiente al catión deseado.

15 Si la sal resultante no precipita, puede generalmente obtenerse en forma sólida por agregado de un diluyente miscible de baja polaridad o por evaporación. Si la amina es relativamente volátil, cualquier exceso puede eliminarse fácilmente por evaporación. Es preferible usar cantidades estequiométricas de las aminas menos volátiles.

20 Las sales en donde el catión es amonio cuaternario se producen mezclando el derivado análogo a la prostaglandina con la cantidad estequiométrica del correspondiente hidróxido de amonio cuaternario en solución acuosa, seguido por evaporación del agua.

25 Los productos racémicos e intermedios de esta invención pueden resolverse en sus componentes ópticamente activos por un número



341464

de métodos de resolución bien conocidos en la materia. Aquellos com-
puestos que son ácidos libres o que son capaces de ser convertidos en
ácidos libres se tratan con una base ópticamente activa, por ejemplo,
cinconina, quinina, brucina o d- y l- α -feniletilamina, para producir
5 sales diastereoisómeras que pueden separarse por cristalización. Alter-
nativamente, el ácido puede ser esterificado con un alcohol ópticamente
activo, por ejemplo, d- y l-mentol, estradiol 3-acetato, y entonces
resolverse los ésteres diastereoisómeros. Además, los compuestos
conteniendo grupos hidroxilo libres pueden se acilados con el cloruro
10 o anhídrido de ácido de un ácido ópticamente activo, o el ácido libre
en presencia de un catalizador de esterificación, por ejemplo, ácido
d-canfosulfónico, ácido α -bromocanfosulfónico, y ácido d- y l-6,6'-dini-
trodifénico, para dar ésteres diastereoisómeros que se resuelven por
cristalización.

15 La resolución de las prostaglandinas racémicas y compuestos
semejantes a la prostaglandina de esta invención también pueden conse-
guirse por cromatografía de fase reversible y de absorción sobre un
soporte ópticamente activo y adsorbente y por transformación selectiva
de un isómero con un sistema transformador de prostaglandina biológi-
20 camente activa, por ejemplo el sistema 15-dehidrogenante presente en
el pulmón de por ejemplo, cobayo, rata y pulmón de cerdo y en micro-
organismos tales como hongos. Tales transformaciones pueden llevarse
a cabo por incubación o perfusión usando métodos bien establecidos
en la materia, seguido por aislamiento y recuperación tanto del isómero
25 resistente a la transformación metabólica aplicada, como del producto . .

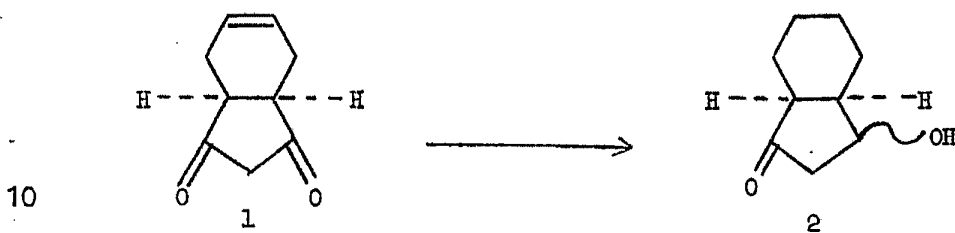


341464

formado por la transformación enzimática.

Los materiales de partida de esta invención, los compuestos de fórmulas IA y IB, pueden prepararse por los procesos mostrados en preparaciones 1 a 34, más abajo, y representados por la siguiente secuencia de fórmulas:

5



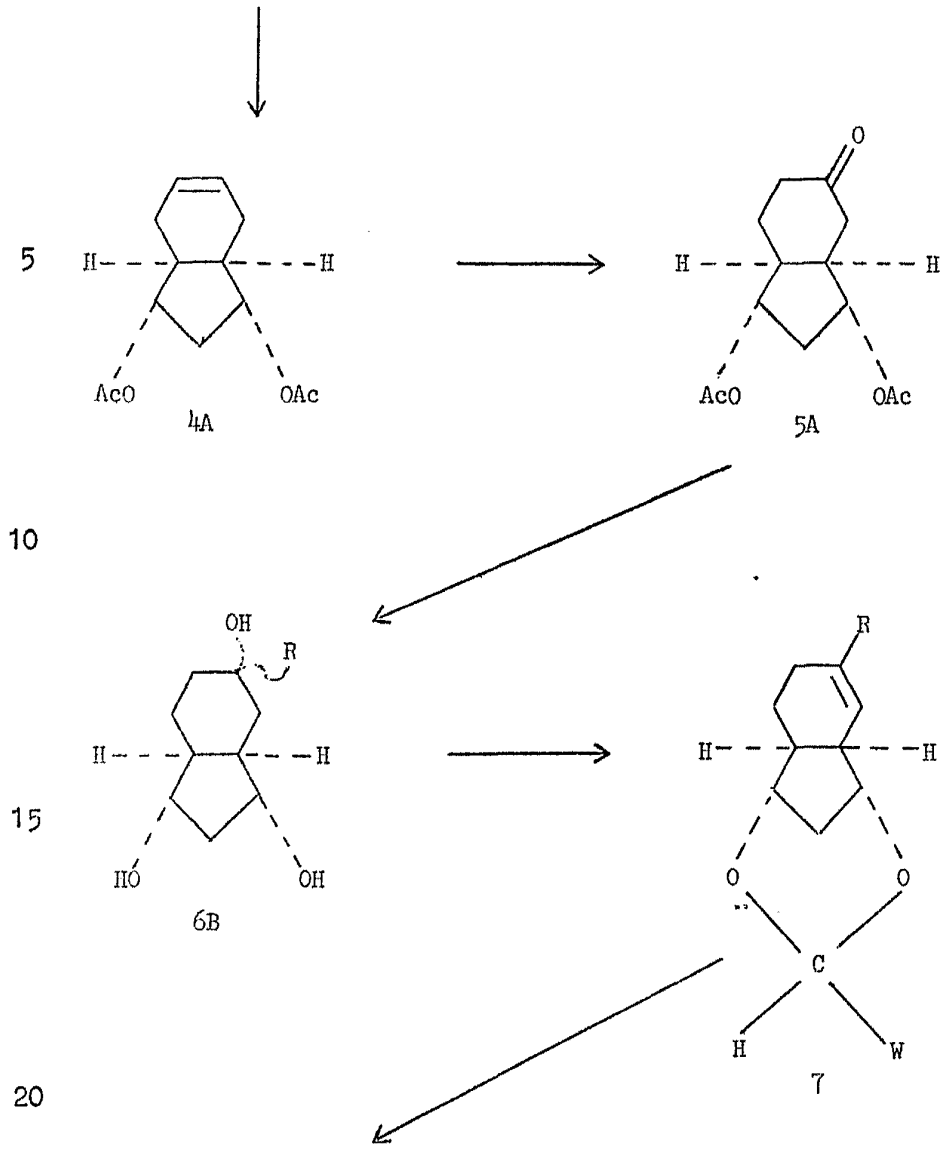
15

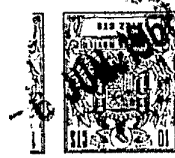


25

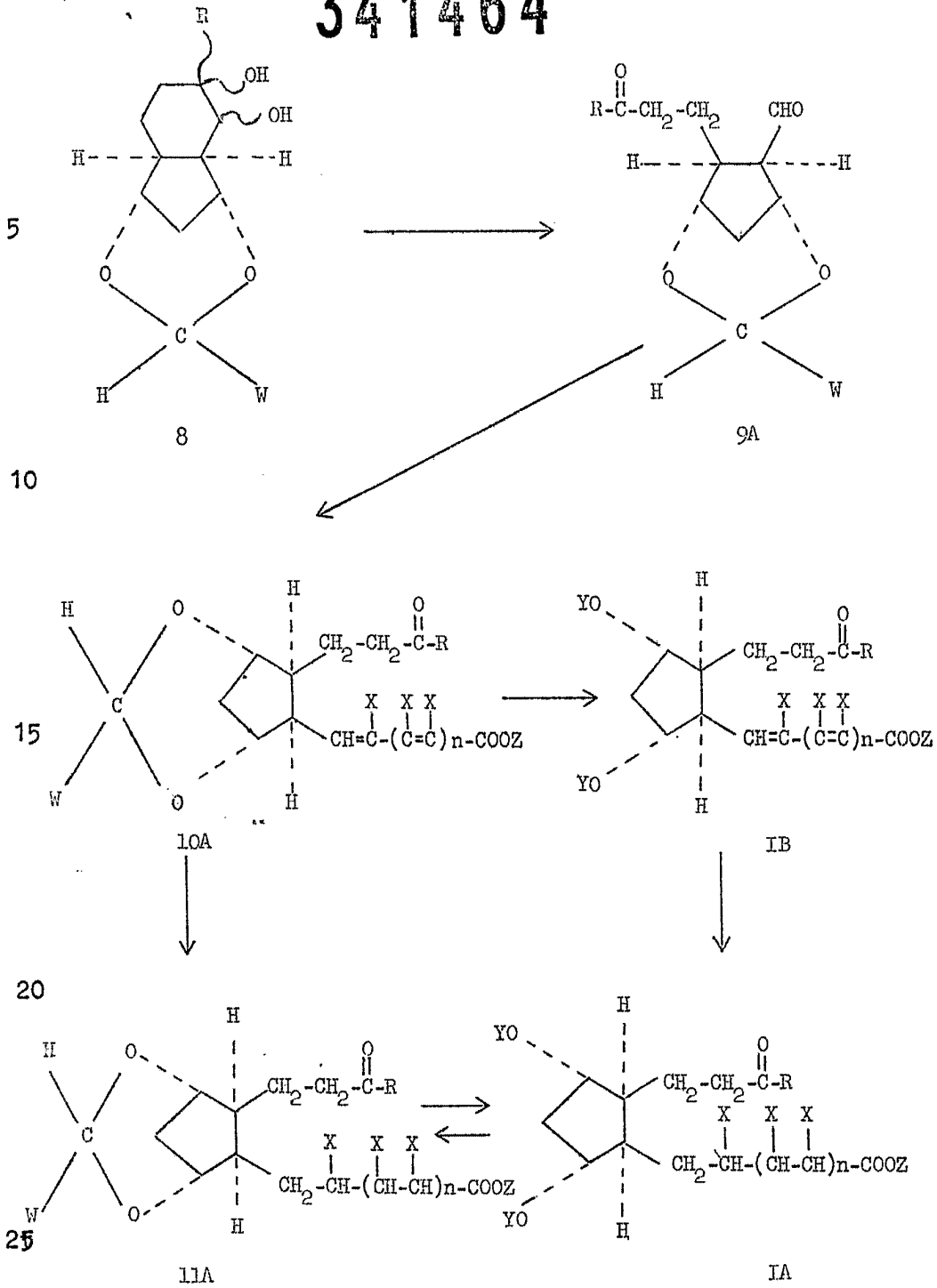


341464





341464





341464

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 alqui-
lo, ya sea de cadena recta o ramificada, conteniendo de 1 a 8 átomos
de carbono inclusive, Z es hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo
5 de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive, W es hidrógeno, un grupo al-
quilo 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
10 carbono, inclusive, n es un número entero seleccionado del grupo cons-
tituido 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 varios de los ejemplos siguientes, se ha usado espectros-
copia de resonancia magnética nuclear (N.M.R.), junto con otras pro-
15 piedades instrumentales, tales como espectroscopia infrarroja (I.R.)
y ultravioleta (U.V.) y espectroscopia de masa para caracterizar y
definir los productos obtenidos. Para comentarios sobre espectrosco-
pia de resonancia magnética nuclear y su aplicación como una medida
definitiva e identificación de composiciones químicas ver Bhaca y
20 Williams, Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry,
Holden Day (1964); L. M. Jackman, Applications of Nuclear Magnetic
Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon, London (1959);
J. D. Roberts, Nuclear Magnetic Resonance, McGraw Hill, N.Y. (1959);
Wilberg and Nest, The Interpretation of N.M.R. Spectra, Benjamin, N.Y.
25 (1962).

-40-
341464

Todos los datos de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un instrumento Varian de R.M.N., Modelo A-60 (operado a 60 megaciclos) y se informaron en ciclos por segundo (cps) hacia abajo en el campo magnético a partir del tetrametilsilano standard.

Las preparaciones y ejemplos siguientes ilustran la mejor manera contemplada por los inventores para llevar a cabo su invención.

Preparación 1 3 α ,4,7,7 α -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 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 α ,4,7,7 α -tetrahidro-1,3-indanodiona que tiene un punto de fusión de 136-165°C. Una porción se recristalizó de tetrahidrofurano dando 3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-1,3-indanodiona pura que tiene un punto de fusión de 163-165°C, absorción ultravioleta λ_{max} . 244 m μ , ϵ =15,000 absorción infrarroja máxima a 3034, 2680, 2520, 2500, 1642, 1582, 1525, 1232 y 1170 cm⁻¹, y el análisis:

Calculado para C₉H₁₀O₂: C, 71.98; H, 7.51.

Hallado: C, 71.51; H, 6.80.

Preparación 2 3 α ,4,7,7 α -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 1050 ml. de benceno se colocó en un autoclave y se enfrió hasta -5°C. o menos, luego se agregaron 700 ml. de butadieno líquido. El autoclave y su contenido



341464

se dejó calentar a 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°C. bajo presión disminuída para dar 472 g. de 3α,4,7-7α-tetrahidro-1,3-indanodiona que tiene un punto de fusión de 158-161°C.

5 y una absorción ultravioleta λ_{max} 244 mμ, ε = 15,150.

Preparación 3 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α,3α-indanodiol (3A) y 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α,3β-indanodiol racémico (3B)

10 Una solución de 10.0 g. de 3α,4,7,7α-tetrahidro-1,3-indanodiona en 220 ml. de etanol absoluto se calentó a reflujo bajo nitrógeno mientras se agregaba 18.0 g. de sodio en pequeños trozos tan rápidamente como fué posible sin formación de 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

15 etilo se concentró por evaporación bajo presión disminuída para dar un aceite neutro amarillo compuesto por 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α,3α-indanodiol y 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α-3β-indanodiol racémico. El aceite amarillo se cromatografió sobre Florisil (silicatos de magnesio sintético) y se eluyó con proporciones crecientes de acetona en Skellysolve

20 B (hexanos mezclados). Las primeras dos fracciones del producto en los eluidos de acetona al 15% en Skellysolve B se mezclaron y dieron 0.525 g. de cristales que fundían a 102-106°C., que por recristalización de mezcla de acetona-Skellysolve B dió 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α,3β-indanodiol racémico, punto de fusión de 106-107°C., máxima absorción infra-

25 roja (Nujol) a 3300, 3060, 1650, 1215, 1152, 1100 y 1050 cm.⁻¹ y el



341464

siguiente análisis calculado:

Calculado para $C_9H_{14}O_2$: 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 trans diol.

El resto de los eluidos de 15% acetona en Skellysolve B y de 20% acetona en Skelly solve B se mezclaron y evaporaron para dar 2.62 g. de cristales compuestos por 3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-1 α ,3 α -indanodiol con punto de fusión de 76-80°C.; por recristalización de acetona-Skellysolve B se obtuvo una muestra analítica con punto de fusión de 79-83°C., absorción infrarroja máxima (Nujol) a 3300, 3010, 1650, 1090 y 1051 cm^{-1} y el siguiente análisis:

Calculado para $C_9H_{14}O_2$: C, 70.10; H, 9.15.

Hallado: C, 70.03; H, 9.15.

El análisis por 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 cis diol.

Preparación 4 3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-1 α -hidroxi-3-indanona racémica(2)
y 3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-1 β -hidroxi-3-indanona racémica (2)

Una solución de 5.0 g. de 3 α ,4,7,7 α -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,

341464



2238

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 obtuvo 1.546 g. de un aceite compuesto por $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- 1α -hidroxi-3-indanona racémica y $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- 1β -hidroxi-3-indanona racémica que tienen absorción infrarroja máxima $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_a$: 3700, 3500 y 1735 cm^{-1} . La absorción a 1735 cm^{-1} indica la presencia de un grupo carbonilo.

10 Preparación 5 $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- 1α -hidroxi-3-indanona racémica (2) y $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- 1β -hidroxi-3-indanona racémica (2)

Se preparó una solución de 3.0 g. de litio en 400 ml. de amoníaco líquido y se agregó gota a gota una solución de 5.0 g. de $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro-1,3-indanodiona en 100 ml. de etanol absoluto. Cuando se hubo agregado aproximadamente tres cuartos de la solución indanodiona en etanol desapareció el color azul del Li/NH_3 , y se agregaron 2 g. de litio adicionales, completándose luego el agregado de indanodiona. La mezcla se revolvió hasta la desaparición del color azul, luego se evaporó el amoníaco en un baño de vapor bajo una corriente de aire, dando un residuo que se disolvió por agregado de 400 ml. de acetato de etilo y 200 ml. de agua revolviendo. 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- 1α -hidroxi-3-indanona racémica y $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- 1β -hidroxi-3-indanona racémica que tienen



341464

idéntica absorción máxima infrarroja a aquella mostrada por el producto obtenido en Preparación 4.

Preparación 6 $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol (3A)

Una solución de 5.1 g. de $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- 1α -hidroxi-3-indanona (obtenida en Preparación 5) se disolvió en 100 ml. de éter absoluto y se agregó un exceso de hidruro de aluminio y litio. La mezcla así obtenida se revolvió a la temperatura ambiente durante 1.5 horas y se agregó acetato de etilo para destruir el exceso de hidruro de aluminio y litio, luego se agregó sulfato de sodio acuoso saturado. La mezcla se filtró y se separó la capa orgánica y se evaporó para dar un residuo 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, 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- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol que tiene un punto de fusión de $81-84^{\circ}\text{C}$. Los licores madre de esta cristalización se evaporan y el residuo así obtenido se cromatografía siguiendo el procedimiento de Preparación 3 para obtener $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol racémico.

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

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



341464

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- 1α -indanodiol que tiene punto de fusión de $78-80^{\circ}C$. Los licores madres se evaporaron para dar un residuo que se cromatografió siguiendo el procedimiento de Preparación 3

5
 10 Preparación 8 $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol (3A) y

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

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 el baño de vapor y se evaporó el amoníaco 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 se destruyó el exceso de hidruro de aluminio y litio por agregado primero de acetato de etilo y luego de sulfato de sodio acuoso saturado.

15
 20
 25

**341464**

La capa orgánica se separó por decantación y se filtró. El agregado de cloruro de metileno y Skellysolve B produjo precipitación de cristales. El solvente se separó 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.

Preparación 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 racémico (4B)

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 un baño de hielo y se agregaron 16 ml. de cloruro de benzoilo mientras se revolvía. La mezcla se dejó revolviendo durante unas 18 horas mientras la temperatura se elevó 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 se lavó primero con ácido clorhídrico diluído y luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución de cloruro de metileno se evaporó para dar un residuo compuesto por dibenzoato de $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol y dibenzoato de $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol racémico que se disolvió en Skellysolve B y se cromatografió sobre Florisil. Por elución con 1% acetona en Skellysolve B las tres fracciones primeras conteniendo el producto dieron residuos parcialmente cristalinos. Estos se trituraron



147-
341464

2238

con metanol, luego se recrystalizaron de metanol para dar 1.73 g de dibenzoato 3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-1 α ,3 β -indanodiol racémico con punto de fusión de 88-89°C., máxima absorción infrarroja en Nujola 1710, 1600, 1585, 1115, 1070, 1050, y 710 cm.⁻¹, y el análisis siguiente:

5 Calculado para C₂₅H₂₂O₄: C, 76.22; H, 6.12.
 Hallado: C, 76.17; H, 6.27.

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

10 Los licores madre de la trituración-recrystalización anterior del trans dibenzoato se mezclaron con el producto restante conteniendo fracciones del cromatograma anterior 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
15 g. de residuo que por trituración con metanol en baño de hielo seco dió 1.76 g. de dibenzoato de 3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-1 α ,3 β -indanodiol racémico que tiene punto de fusión de 80-86°C. Las fracciones 16-20 se mezclaron para dar 1.76 g. de residuo compuesto por dibenzoato de 3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-1 α ,3 α -indanodiol. Se demostró por análisis de
20 resonancia magnética nuclear que la fracción 18 era el cis dibenzoato puro.

Preparación 10 Dibenzoato de 3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-1 α ,3 α -indanodiol
(4A) y dibenzoato de 3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-1 α ,3 β -
indanodiol racémico (4B)

25 Una solución de 44.4 g. de una mezcla de 3 α ,4,7,7 α -tetra-

341464



hidroindano-1 α ,3 α -diol y 3 α ,4,7,7 α -tetrahidroindano-1 α ,3 β -diol racémico en 600 ml. de piridina se enfrió en baño de hielo y se agregaron 120 ml. de cloruro de benzoilo gota a gota mientras se revolvió. El baño de hielo se separó y la mezcla se revolvió a la 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 vol. 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 en forma 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 con placa filtrante. La mezcla se enfrió por evaporación bajo una corriente de aire y se sembró con dibenzoato de 3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-1 α ,3 β -indanodiol racémico. El trans dibenzoato se separó por cristalización y se retiró por filtración. El filtrado se enfrió nuevamente bajo una corriente de aire y se sembró, y se repitió el proceso anterior hasta que no se obtuvieron más cristales. Por este proceso, se obtuvieron 49.5 g. de dibenzoato de 3 α ,4,7,7 α -tetrahidroindano-1 α ,3 β -diol racémico que tiene un punto de fusión de 78-82°C. El metanol entonces se separó del filtrado por evaporación bajo presión disminuída pra dar 64.5 g. de un jarabe com-



341464

puesto por dibenzoato de $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidroindano- $1\alpha,3\alpha$ -diol.

Preparación 11 Dibenzoato $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -dihidroxi
5(4H)-indanona racémica (5A)

Una solución de 7.29 g. de dibenzoato de $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetra-
5 hidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol impuro (que se comprobó por cromatografía de
fase de vapor ser 75% de dibenzoato de $1\alpha,3\alpha$ -diol y 25% de dibenzoato
de 1α - 3β -diol), 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 tetrahidrofurano. La mezcla se revolvió durante una hora y luego
10 se descompuso el exceso de hidruro por 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 cuidadosamente y la mezcla resultante
se revolvió hasta aproximadamente 18 horas a la temperatura ambiente
La capa etérea se separó y la capa acuosa se extrajo con éter y
15 cloruro de metileno. La capa etérea y extractos se mezclaron, se la-
varon 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% acetona en Skellysolve B. Los eluidos de 5%
acetona se evaporaron para dar 0.31 g. de dibenzoato de $3\alpha,6,7,7\alpha$ -
20 tetrahidro- $1\beta,3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)indanona racémica con un punto de
fusión de $137-142^{\circ}\text{C}$.

Los eluidos de 10% acetona del cromatograma anterior se mez-
claron y evaporaron para dar 3.164 g. de un residuo que por crista-
lización de éter dió 2.05 g. de dibenzoato $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -
25 dihidroxi-5[4H]-indanona racémica que tiene un punto de fusión de



341464

108-112°C, absorción infrarroja máxima a 3060, 3050, 1710, 1605, 1505, 1470, 1280, 1113 y 705 cm⁻¹.

Preparación 12 Dibencato 3α,6,7,7α-tetrahidro-1α,3α-dihidroxi-5(4H)-indanona racémica (5A)

5

A. 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α-hidroxi-3-indanona racémica (2)

Una solución de 20 g. de 3α,4,7,7α-tetrahidro-1,3-indanodiona en 150 ml. de éter absoluto se agregó 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 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 separó el acetato de etilo por evaporación dejando un residuo compuesto por 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α-hidroxi-3-indanona racémica.

10

15

B. 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α,3α-indanodiol (3A) y 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α,3β-indanodiol racémico (3B)

20

El residuo de 3α,4,7,7α-tetrahidro-1α-hidroxi-3-indanona racémica (de A, anterior) se disolvió en 250 ml. de éter absoluto y se agregó exceso de hidruro de aluminio y litio mientras se revolvió. La mezcla resultante se revolvió a la temperatura ambiente durante 1.5 horas luego se descompuso el exceso de hidruro agregando primero el acetato de etilo, luego el sulfato de sodio acuoso saturado. La mezcla se filtró y se separó la capa etérea. El éter se separó por evaporación y se agregó cloruro de metileno y Skellysolve B, dando por cristalización

25



-6 JUN

341464

el residuo. Los solventes se separaron por evaporación bajo presión disminuída para dar 16.38 g. de un residuo cristalino 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.

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

- 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 (preparados en dos procesos como en B, anteriormente) se disolvió en 225 ml. de piridina y se enfrió 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 la temperatura ambiente, luego se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua.
- 10 La capa de cloruro de metileno se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se mezclaron y lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, luego con ácido clorhídrico frío helado diluído y otra vez con bicarbonato de sodio saturado acuoso. El cloruro de metileno se separó por evaporación 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 separó del eluido por evaporación bajo presión disminuída para dar 78 g. de una mezcla compuesta de dibenzoato de $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol y
- 15 20 25 dibenzoato de $3\alpha,4,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\beta$ -indanodiol racémico.



341464

D. Dibenzoato de 3 α ,6,7,7 α -tetrahidro-1 α ,3 α -dihidroxi-5(4H)-indanona racémica (5A) y dibenzoato 3 α ,6,7,7 α -tetrahidro-1 β ,3 α -dihidroxi-5(4H) indanona racémica (5B)

Una solución de 78 g. de una mezcla de dibenzoato 3 α ,4,7,-
5 7 α -tetrahidro-1 α ,3 α -indanodiol crudo y dibenzoato 3 α ,4,7,7 α -tetra-
hidro-1 α ,3 β -indanodiol racémico (de C, anterior) en 800 ml. de éter
absoluto se enfrió en un baño helado y se agregaron 100 ml. de una
solución 1.9 molar de diborano en tetrahidrofurano. Después de 1.5
10 de solución 1.9 molar de diborano. La mezcla entonces se revolvió
durante 4 horas a la temperatura ambiente después de lo cual se des-
compuso con exceso de hidruro por agregado de agua y se agregó cuida-
dosamente una mezcla oxidante de 86 g. de dicromato de sodio, 75 ml.
de ácido sulfúrico y 400 ml. de agua. La mezcla resultante se revol-
15 vió durante unas 18 horas a la temperatura ambiente y la capa acuosa
se extrajo otra vez con éter. Los extractos etéreos de mezclaron y lavaron
primero con agua y luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los
solventes se separaron por evaporación y el residuo se mezcló con 300
ml. de éter y se refrigeró para dar 28.03 g. del producto cristalino
20 compuesto por una mezcla de dibenzoato de 3 α ,6,7,7 α -tetrahidro-1 α ,3 α -
dihidroxi-5(4H)-indanona racémica y dibenzoato de 3 α ,6,7,7 α -tetrahidro-
1 β ,3 α -dihidroxi-5(4H)-indanona racémica que tiene un punto de fusión de
101-102°C. El análisis por resonancia magnética nuclear estableció que
este producto era 90% cis (1 α ,3 α)isómero.

25 Preparación 13 dibenzoato de 3 α ,6,7,7 α -tetrahidro-1 α ,3 α -dihidroxi-

34⁻⁵³⁻1464



2238

5(4H)indanona racémica (5A)

Una solución de 112.5 g. de dibenzoato 3 α ,4,7,7 α -tetra-
hidro-1 α ,3 α -indanodiol impuro (preparado como en Preparación 10)
en 1130 ml. de éter absoluto y 110 ml. de tetrahidrofurano se revol-
5 vió mientras el sistema de reacción fué inyectado con nitrógeno para
eliminar el aire. Se continuó revolviendo mientras se introducía
diborano hasta que hubo un exceso presente, como se demostró por el
burbujeo cuando se agregaba una gota de la mezcla de reacción a 1 ml.
de agua. El agregado de diborano requirió unos 5 minutos. La mezcla
10 de reacción se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante unas
4.5 horas, luego se descompuso el exceso de diborano por agregado de
agua gota a gota. La mezcla entonces se enfrió en un baño de hielo
y se revolvió mientras se agregaba cuidadosamente una mezcla de 130 g.
de dicromato de sodio, 650 ml. de agua, y 115 ml. de ácido sulfúrico
15 concentrado, luego se continuó revolviendo a la temperatura ambiente
durante unas 18 horas. La capa orgánica entonces se separó y la
capa acuosa se extrajo dos veces con éter y una vez con cloruro de
metileno. Las capas orgánicas se mezclaron y lavaron con agua,
bicarbonato de sodio acuoso saturado y nuevamente con agua. El
20 solvente se separó por evaporación bajo presión disminuída dando
un jarabe amarillo claro que se disolvió en unos 400 ml. de éter
absoluto y se refrigeró para permitir la cristalización. Los cris-
tales se separaron por filtración para dar 46.1 g. de dibenzoato de
3 α ,6,7,7 α -tetrahidro-1 α ,3 α -dihidroxi-5(4H)-indanona racémica que
25 tenía un punto de fusión de 100-109°C.



341464

Preparación 14 3 α , 4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 α -pentil-1 α ,3 α ,5 β -
indanotriol racémico (6B)

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

Análisis:

Calculado para C₁₄H₂₆O₃: C, 69.38; H, 10.81

Hallado: C, 68.77; H, 10.81

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

Preparación 15 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 α -pentil-1 α ,3 α ,5 β -indanotriol racémico(6B) y 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 β -pentil-1 α ,3 α ,5 α -indanotriol racémico (6B)

25 Se preparó una solución de bromuro de n-amil magnesio agre-



341464

gando una solución de 273 ml. de 1-bromopentano en 500 ml. de éter absoluto a una suspensión de 53.5 g. de virutas de magnesio en 400 ml. de éter absoluto y se agregaron gota a gota y agitando 120 ml. de esta solución de bromuro de amil magnesio (1.88 M) a una solución

5 de 10.08 g. de dibenzoato de $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro- $1\alpha,3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona (preparada como en Preparación 13) en 75 ml. de benceno a la temperatura ambiente. La mezcla entonces se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se descompuso el exceso de reactivo Grignard por agregado de agua hasta que el material inorgánico fué un sólido

10 blanco que se revolvió libremente. La mezcla entonces se diluyó con 250 ml. de hexanos mezclados Skellysolve B y los sólidos se separaron por filtración. El residuo sólido del filtro se 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 $3\alpha,$ -

15 $4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- 5α -pentil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ -indanotriol racémico y $3\alpha,$ - $4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- 5β -pentil- $1\alpha,3\alpha,5\alpha$ -indanotriol racémico. Este residuo se lixivió a la temperatura ambiente con 250 ml. de Skellysolve B y se filtró para dar 4.53 g. de una mezcla cristalina de $3\alpha,4,5,6,7,$ - 7α -hexahidro- 5α -pentil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ -indanotriol racémico y $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -

20 hexahidro- 5β -pentil- $1\alpha,3\alpha,5\alpha$ -indanotriol racémico de punto de fusión de $162-166^{\circ}$. Con más cristalización se consigue $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- 5α -pentil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ -indanotriol racémico esencialmente puro. Si se desea, los licores madres combinados de la cristalización pueden

25 ser cromatografiados, por ejemplo sobre Florisil, para dar cantidades



341464

adicionales del anterior $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- 5α -pentil- $1\alpha,3\alpha$ - 5β -indanotriol racémico como también de fracciones esencialmente purificadas compuestas por el $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- 5β -pentil- $1\alpha,3\alpha,5\alpha$ -indanotriol racémico.

5 Siguiendo el procedimiento de las Preparaciones anteriores 14 y 15, reemplazando dibenzoato de $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahydro- $1\alpha,3\alpha$ -dihidroxi-5[4H]-indanona racémico, como material de partida con otros 1,3-diacilatos de $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahydro- $1\alpha,3\alpha$ -dihidroxi-5[4H]-indanona racémica, por ejemplo, el 1,3-diacetato, dipropionato, dibutirato, 10 dihexanoato, dilaurato, di(fenilacetato), di(fenilpropionato) y semejantes, se produce $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- 5α -pentil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ -indanotriol racémico y $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- 5β -pentil- $1\alpha,3\alpha,5\alpha$ indanotriol racémico.

15 Siguiendo el procedimiento de Preparaciones anteriores 14 y 15 pero sustituyendo bromuro de n-amil magnesio por otros aluros de alquil metal o compuestos dialquil cadmio se produce el correspondiente $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- 5α (y 5β)-alquil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ (y 5α)-indanotriol racémico. Por ejemplo, tratando dibenzoato de $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahydro- $1\alpha,3\alpha$ -dihidroxi-5(4H)-indanona racémico (u otro 1,3-diacilato) 20 con yoduro de metil magnesio, metil litio, dietil cadmio, bromuro de propil cadmio, bromuro de isopropil magnesio, yoduro de butil magnesio, butil litio, bromuro de 2-butil magnesio, 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, 25 bromuro de octil magnesio, bromuro de 2-octil magnesio, bromuro



341464

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

Preparación 16 Derivado $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha, 6, 7, 7\alpha$ 0 tetrahidro-5-amil- $1\alpha, 3\alpha$ -indanodiol racémico (7)

Una mezcla de 0.50 g. de $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7\alpha$ -hexahidro- 5α -n-amil- $1\alpha, 3\alpha, 5\beta$ -indanotriol racémico, 0.50 g. de p-nitrobenzaldehido,



341464

10 ml. de benceno, 10 ml. de xileno y 0.10 g. de ácido p-tolueno sulfónico se calentó a reflujo bajo una trampa secante de carburo de calcio durante 2.5 horas, consiguiéndose así tanto la deshidratación como la formación de 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 3% en Skellysolve B contenían 0.498 g. del derivado $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro-5-amil- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol racémico que después de cristalización de metanol fundía a $49-53^{\circ}\text{C}$. y tenía absorción infrarroja máxima (solución Nujol) a 3100, 3000, 1609, 1525, 1350, 1087, 1034, 745 y 692 cm^{-1} . La estructura fue confirmada por análisis de resonancia magnética nuclear.

Preparación 17 Derivado $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro-5-amil- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol racémico (7)

Una mezcla de 16.9 g. de $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro-5 α -amil- $1\alpha,3\alpha,5\beta$ -indanotriol racémico y $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro-5 β -amil- $1\alpha,3\alpha,5\alpha$ -indanotriol racémico mezclados (preparados como en Preparación 15), 250 ml. de benceno, 250 ml. de p-xileno, 16.9 g. de 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. Con esto se consiguió tanto deshidratación como formación de acetal. La mezcla se enfrió y se agitó con bisulfito de sodio acuoso saturado,



34⁻⁵⁹⁻1464

2238

luego los sólidos se separaron por filtración y las capas acuosa y orgánica se separaron. La capa orgánica se lavó nuevamente con bisulfito de sodio acuoso saturado, luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado y finalmente con agua. La capa orgánica se evaporó

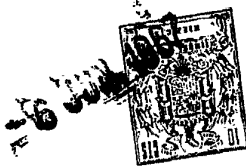
5 bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se cromatografió sobre Florisil. La elución fué con 1% acetona en Skellysolve B. Los eluidos se evaporaron y los residuos cristalinos se recristalizaron y se disolvieron en éter agregando metanol. Así se obtuvo la primera recolección de 14.02 g.

10 de cristales compuestos por el derivado 1 α ,3 α -nitrobenzilideno de 3 α ,6,7,7 α -tetrahidro-5-amil-1 α ,3 α -indanodiol racémico que tiene un punto de fusión de 54-56°C. Se obtuvieron otros 2.41 g. separando el solvente de los licores madres.

15 Siguiendo el procedimiento de Preparación 16 y 17 pero reemplazando 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 α (y 5 β)-amil-1 α ,3 α ,5 β - (y 5 α)-indanotriol con otros 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 α (y 5 β)-alquil-1 α ,3 α -5 β -(y 5 α)-indanotrioles, por ejemplo aquellos enumerados después de Ejemplo 18, se produce el derivado 1 α ,3 α -p-nitrobenzilideno del correspondiente 3 α ,6,7,7 α -tetrahidro-5-alquil-1 α ,3 α -indanodiol racémico.

20 Siguiendo el procedimiento de las Preparaciones 16 y 17 pero reemplazando p-nitrobenzaldehido con otros aldehidos tales como formaldehido, acetaldehido propionaldehido, cloral, p-bromobenzaldehido, p-clorobenzaldehido, p-fluorobenzaldehido, 2,4,6-triclorobenzaldehido y p-carbometoxibenzaldehido se produce el correspondiente

25 1 α ,3 α -acetal de 3 α ,6,7,7 α -tetrahidro-5-amil-1 α ,3 α -indanodiol racémico.



-60-
341404

2238

5 De la misma manera, siguiendo el procedimiento de Ejemplo 19 y 20 pero reemplazando p-nitrobenzaldehído con otros aldehídos tales como aquellos mencionados anteriormente y reemplazando 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 α (y 5 β)-amil-1 α ,3 α ,5 β (y 5 α)-indanotriol racémico con otro 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 α (y 5 β)-alquil-1 α ,3 α ,5 β (y 5 α)-indanotriol racémico, por ejemplo, uno nombrado después de Preparación 15, se produce el correspondiente 1 α ,3 α -acetal racémico de 3 α ,6,7,7 α -tetrahidro-5-alquil-1 α ,3 α -indanodiol racémico.

10 Preparación 18 Derivado 1 α ,3 α -p-nitrobencilideno de 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 β -amil-1 α ,3 α ,4 α ,5 α -indanotetrol racémico(8)

15 Una solución de 0.55 g. del derivado p-nitrobencilideno de 3 α ,6,7,7 α -tetrahidro-5-amil-1 α ,3 α -indanodiol y 0.44 g. de tetraóxido 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 tetra-
20 hidrofurano y se enfrió en un baño de hielo mientras se hacía burbujear a través sulfuro de hidrógeno gaseoso durante 5 minutos. La solución entonces se filtró y el solvente se separó del filtrado por evaporación bajo presión reducida dando 0.435 g. de un residuo cristalino que se
25 recristalizó de una mezcla de éter y Skellysolve B para dar 0.106 g. del derivado 1 α ,3 α -p-nitrobencilideno de 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 β -amil-1 α ,3 α ,4 α ,5 α -indanotetrol racémico que tiene un punto de fusión de 167-170°C. Otra cristalización de acetona dió una muestra analítica del derivado 1 α ,3 α -p-nitrobencilideno de 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 β -amil-1 α ,3 α ,4 α ,5 α -indanotetrol racémico que tenía un punto de fusión de 170-175°C.



Análisis:

341464

Calculado para $C_{21}H_{29}O_6N$: C, 64.43; H, 7.47; N, 3.58.

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

5 La estructura se confirmó por análisis de resonancia magnética nuclear.

Preparación 19 Derivado $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro-5 β -amil- $1\alpha,3\alpha,4\alpha,5\alpha$ -indanotetraol racémico (8) y derivado de $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro-5 α -amil- $1\alpha,3\alpha,4\beta,5\beta$ -indanotetrol racémico (8)

10 Una solución de 14.02 g. del derivado $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro-5-amil- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol racémico (preparada como en Preparación 17) en 400 ml. de éter absoluto se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 12.3 g. de tetraóxido de

15 osmio mientras se revolvía. La mezcla se revolvió durante aproximadamente 18 horas mientras la temperatura se elevó gradualmente hasta la temperatura ambiente. Entonces se hizo burbujear a través de la mezcla sulfuro de hidrógeno durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite (coadyuvante de filtración de tierra de diatomea)

20 y el solvente se eliminó del filtrado por evaporación bajo presión disminuída dejando un residuo de 10.75 g. compuesto por una mezcla del derivado $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro-5 β -amil- $1\alpha,3\alpha,4\alpha,5\alpha$ -indanotetrol racémico y el derivado $1\alpha,3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro-5 α -amil- $1\alpha,3\alpha,4\beta,5\beta$ -

25 indanotetrol racémico. Este residuo se recristalizó de una mezcla



341464

de acetona y Skellysolve B para dar 1.22 g. de derivado de $1\alpha,3\alpha$,-
 p -nitrobenzilideno impuro de $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- 5β -amil- 1α ,
 $3\alpha,4\beta,5\alpha$ -indanotetrol racémico que tenía un punto de fusión de 163 -
 166°C . Los licores madre de esta cristalización se cromatografiaron
sobre Florisil y se eluyeron con Skellysolve B conteniendo 10 a 20%
de acetona para dar 4.66 g. de producto cristalino compuesto por
derivado $1\alpha,3\alpha$ -nitrobenzilideno de $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- 5α -amil-
 $1\alpha,3\alpha,4\beta,5\beta$ -indanotetrol racémico que tenía un punto de fusión de 33 - 40°C .
Por recristalización de una mezcla de éter y Skellysolve B, se obtuvo
una muestra analítica del compuesto de 5α -amil que tiene un punto
de fusión de 41 - 44°C .

Preparación 20 Derivado de $1\alpha,3\alpha$ - p -nitrobenzilideno de $3\alpha,4,5,6,7$,-
 7α -hexahidro- 5β -amil- $1\alpha,3\alpha,4\alpha,5\alpha$ -indanotetrol racé-
mico (8) y derivado $1\alpha,3\alpha$ - p -nitrobenzilideno de
 $3\alpha,4,5,6,7,7\alpha$ -hexahidro- 5α -amil- $1\alpha,3\alpha,4\beta,5\beta$ -indano-
tetrol racémico (8)

Una solución de 1.g. del derivado $1\alpha,3\alpha$ - p -nitrobenzilideno de
 $3\alpha,6,7,7\alpha$ -tetrahidro- 5 -amil- $1\alpha,3\alpha$ -indanodiol racémico en 50 ml. de
tetrahidrofurano se revolvió mientras se agregaban 25 mg. de tetraóxido
de osmio. Una solución de 0.60 g. de metaperiodato de sodio en 10 ml.
de agua se agregó entonces, seguido por 0.60 g. de acetato de sodio.
La mezcla resultante se calentó bajo reflujo revolviendo constantemente
durante 24 horas, luego se concentró hasta aproximadamente la mitad del
volumen por destilación bajo presión reducida. La mezcla residual se en-
frió, se diluyó con un volumen igual de agua, y se extrajo tres veces

341464



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 cristalizó de una mezcla de acetona y Skellysolve B para dar 0.30 g. del derivado $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7\alpha$ -hexahidro-5 β -amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\alpha, 5\alpha$ -indanotetrol racémico que tenía un punto de fusión de $155-162^{\circ}\text{C}$. Los licores madre de la cristalización anterior se concentraron hasta sequedad, se disolvieron en un volumen mínimo de una mezcla de 30% acetato de etilo y 70% ciclohexano, y se colocaron en una columna de 75 g. de sílica gel. La columna se eluyó con porciones de 25 ml. de la misma mezcla solvente. Las fracciones 2-4 contenían 300 mg. del material de partida sin reaccionar. Las fracciones 11-20 contenían 336 mg. de una mezcla del derivado $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7\alpha$ -hexahidro-5 β -amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\alpha, 5\alpha$ -indanotetrol racémico y del derivado $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7\alpha$ -hexahidro-5 α ,amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\beta, 5\beta$ -indanotetrol racémico.

Seguendo el procedimiento de Preparaciones 18, 19 y 20 pero sustituyendo el derivado $1\alpha, 3\alpha$ -nitrobenzilideno de $3\alpha, 6, 7, 7\alpha$ -tetrahidro-5-amil- $1\alpha, 3\alpha$ -indanodiol racémico como material de partida, por otros 5-alquil indanodiolos, por ejemplo el derivado de $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha, 6, 7, 7\alpha$ -tetrahidro-5-alquil- $1\alpha, 3\alpha$ -indanodiol racémico en donde el grupo alquilo es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-butilo, t-butilo, 2-amilo, 3-amilo, hexafllo, 2-hexilo, heptilo, octilo, 2-octilo, 3-octilo, y semejantes se produce el correspondiente derivado $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno

- 6 JUN 1957



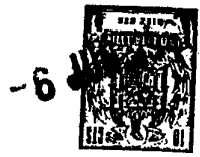
341464

de 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 β -alquil-1 α ,3 α ,4 α ,5 α -indanotetrol racémico y el derivado 1 α ,3 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 α -alquil-1 α ,3 α ,4 β ,5 β -indanotetrol racémico.

5 Siguiendo los procedimientos de Preparaciones 18, 19 y 20 pero sustituyendo el derivado de 1 α ,3 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,6,7-7 α -tetrahidro-5-alquil-1 α ,3 α -indanodiol racémico por otros 1 α ,3 α -acetales de 3 α ,6,7,7 α -tetrahidro-5-alquil-1 α ,3 α -indanodiol racémico en donde el grupo acetal se deriva 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 α ,3 α acetales de 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 β -alquil-1 α ,3 α ,4 α ,5 α -indanotetrol racémico y de 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 α -alquil-1 α ,3 α ,4 β ,5 β -indanotetrol racémico.

10 Preparación 21. Derivado de 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico (9A)

15 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 de p-nitrobenzilideno de 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 β -amil-1 α ,3 α ,4 α ,5 α -indanotetrol 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 tierra de diatomeas). El solvente se separó del filtrado
20 por evaporación bajo presión disminuída para dar 0.147 g. de un
25



341464

aceite viscoso incoloro compuesto por derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehido racémico. La estructura se confirmó por análisis de resonancia magnética nuclear.

5 Preparación 22 Derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehido racémico (9A)

Una suspensión de 0.5 g. de una mezcla compuesta por el derivado 1 α ,3 α -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha\alpha$,4,5,6,7,7 $\alpha\alpha$ -hexahidro-5 β -amil-1 α ,3 α ,4 α ,5 α -indanotetrol racémico y el derivado 1 α ,3 α -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha\alpha$,4,5,6,7,7 $\alpha\alpha$ -hexahidro-5 α -amil-1 α ,3 α ,4 β -5 β -indanotetrol racémico (preparado como en Preparación 19) en 50 ml. de benceno se revolvió a la temperatura ambiente y se agregó 1.5 g. de tetraacetato de plomo. Se continuó revolviendo durante dos horas y 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 se evaporó bajo presión disminuída para dar 0.465 g. del derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehido racémico. La estructura se confirmó por análisis de absorción infrarroja.

20 Siguiendo el procedimiento de Preparaciones 21 y 22 pero sustituyendo el derivado 1 α ,3 α -p-nitrobenzilideno de 3 $\alpha\alpha$,4,5,6,7,7 $\alpha\alpha$ -hexahidro-5 β (y 5 α)-amil-1 α ,3 α ,4 α (y 4 β), 5 α (y 5 β)-indanotetrol racémico como material de partida por el derivado 1 α ,3 α -p-nitrobenzilideno de 25 3 $\alpha\alpha$,4,5,6,7,7 $\alpha\alpha$ -hexahidro-5 β (y 5 α)-alquil-1 α ,3 α ,4 α (y 4 β),5 α (y 5 β) indano-



341464

tetrol racémico en donde 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 y 3-octilo, se produce el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno del correspondiente 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxo-
5 alquil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, por ejemplo, el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxopentil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxohexil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxo-4-metilpentil)
10 ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoheptil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxo-4-metilhexil)ciclopentano-1 β -caboxaldehído racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxo-4,4-dimetilpentil)-ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxo-4-metilheptil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído
15 racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxo-4-etilhexil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxononil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxo-4-metiloctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxodecil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoundecilo)ciclopentano-1 β -caboxaldehído racémico, 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxo-4-metildecilo)ciclo-
20 pentano-1 β -carboxaldehído racémico y 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxo-4-etilnonil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, respectivamente.

25 Siguiendo el procedimiento de Preparaciones 21 y 22 pero sustituyendo el derivado 1 α ,3 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 β (y 5 α)-amil-1 α ,3 α ,4 α (y 4 β), 5 α (y 5 β)-indanotetrol racémico



341464

como material de partida por otros $1\alpha, 3\alpha$ -acetales de $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7\alpha$ -hexahidro- 5β (y 5α)-amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\alpha$ (y 4β), 5α (y 5β)-indanotetrol 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 $3\alpha, 5\alpha$ -acetales de $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- 2β -(3-oxooctil)-ciclopentano- 1β -carboxaldehído racémico.

Siguiendo el procedimiento de Preparaciones 21 y 22 pero sustituyendo el derivado $1\alpha, 3\alpha$ -*p*-nitrobenzilideno de $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7\alpha$ -hexahidro- 5β (y 5α)-amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\alpha$ (y 4β), 5α (y 5β)-indanotetrol racémico como material de partida por otros $1\alpha, 3\alpha$ -acetales de $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7\alpha$ -hexahidro- 5β (y 5α)-alquil- $1\alpha, 3\alpha, 4\alpha$ (y 4β), 5α (y 5β)indanotetrol racémico, se producen los correspondientes $3\alpha, 5\alpha$ -acetales de $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- 2β -(3-oxoalquil)ciclopentano- 1β -carboxaldehído racémico.

Preparación 23 Derivado de $3\alpha, 5\alpha$ -*p*-nitrobenzilideno de etil trans-[$3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- 2β -(3-oxooctil)-ciclopent- 1β -il] acrilato racémico (10A)

Una mezcla de 3.00 g. de una mezcla del derivado $1\alpha, 3\alpha$ -*p*-nitrobenzilideno de $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7\alpha$ -hexahidro- 5β -amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\alpha, 5\alpha$ -indanotetrol racémico y el derivado $1\alpha, 3\alpha$ -*p*-nitrobenzilideno de $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7\alpha$ -hexahidro- 5α -amil- $1\alpha, 3\alpha-4\beta, 5\beta$ -indanotetrol racémico, 250 ml. de benceno y 9.0 g. de tetraacetato de plomo se revolvió durante una hora a la temperatura ambiente. La mezcla luego se diluyó con éter y agua y se filtró a través de Celite (tierra de



341464

diatomeas). El filtrado se lavó dos veces con agua, y el solvente se eliminó por evaporación a la temperatura ambiente bajo presión reducida para dar 2.46 g. del derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico como un aceite.

5

El aldehído así obtenido se disolvió en 150 ml. de cloruro de metileno y se enfrió la solución en un baño de hielo, luego se agregaron 6.00 g. de carbetoximetilentrifenilfosforano y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente. Se continuó revolviendo durante aproximadamente 70 horas, luego el solvente se eliminó por evaporación bajo presión disminuída y el residuo así obtenido compuesto por derivado de 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]acrilato de etilo racémico se cromatografió sobre Florisil. Los eluidos de 8% acetona en Skellysolve B se evaporaron para dar 2.152 g. de derivado cristalino 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]acrilato de etilo racémico que después de recristalización de una mezcla de éter y Skellysolve B tenía un punto de fusión de 58-60°C, absorción infrarroja máxima (solución Nujol) a 1710, 1650, 1610, 1520, 1350, 1220, 1180, 1170, 1115, 1080, 1040, 1000, 855, 850 y 755 cm⁻¹, y el análisis siguiente:

10

15

20

Análisis:

Calculado para C₂₅H₃₃O₇N: C, 65.34; H, 7.24; N, 3.05

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

25

Preparación 24 Derivado de 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de trans-[3 α ,5 α -



341464

dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]acrilato de etilo racémico (10A)

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

Siguiendo los procedimientos de Preparaciones 23 y 24, pero sustituyendo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico como material de partida por el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de un 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, por ejemplo, el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico u otro 2 β -(3-oxoalquil)aldehído nombrado después de Ejemplo 25, se



341464

producen el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno del correspondiente trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopent-1 β -il]acrilato de etilo racémico, por ejemplo, el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 β -il]acrilato de etilo racémico.

5

Siguiendo los procedimientos de Preparaciones 23 y 24 pero sustituyendo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico como material de partida por otros 3 α ,5 α -acetales de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico en donde el 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 acetales 3 α ,5 α de trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il] acrilato de etilo racémico.

10

15

Siguiendo los procedimientos de Preparaciones 23 y 24 pero sustituyendo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico como material de partida por otros 3 α ,5 α -acetales de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, se producen los correspondientes 3 α ,5 α acetales de trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopent-1 β -il]acrilato de etilo racémico.

20

Sustituyendo carbetoimetilenetrifenilfosforano en Preparaciones 23 y 24 por carbometoximetilenetrifenilfosforano se producen los correspondientes acrilatos de metilo.

25



341464

Preparación 25 Derivado de $3\alpha, 5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de 5-[$3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- 2β -(3-oxooctil)ciclopent- 1β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico (10A)

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

10 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- 5β -amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\alpha, 5\alpha$ -indanetretol racémico y el derivado $1\alpha, 3\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha, 4, 5, 6, 7, 7\alpha$ -hexahidro- 5α -amil- $1\alpha, 3\alpha, 4\beta, 5\beta$ -indanetretol 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 derivado $3\alpha, 5\alpha$ -p-nitrobenzilideno de $3\alpha, 5\alpha$ -dihidroxi- 2β -(3-oxooctil)ciclopentano- 1β -carboxaldehído racémico.

15 20 B. Metilcrotilfosforano (carbometoxialilidenetrfenil fosforano)

25 Una mezcla de 5.74 g. (0.032 mol) de 4-bromocrotonato de metilo, 8.83 g. de trifenilfosfina y 25 ml. de cloroformo se revolvió a 0°C . hasta que se formó una solución límpida. La solución se dejó en reposo durante 5 horas a la temperatura ambiente, enton-



341464⁶

ces se agregaron 39 ml. de hidróxido de sodio acuoso al 5% helado y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica entonces se separó, se lavó con agua, se secó y se evaporó bajo presión disminuida para dar un aceite anaranjado oscuro compuesto por el fosforano de trifenilfosfina y 4-bromocrotonato de metilo que cristalizó por reposo.

5

C. Derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -ilo]2,4-pentadienoato de metilo racémico (10A)

10

El derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico impuro obtenido como en A, anterior, y el metil crotil fosforano obtenido como en B, anteriormente, se disolvió cada uno en 10 a 15 ml. de cloroformo, se enfrió en un baño de hielo y luego se mezclaron bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó en reposo durante 18 horas a 5°C, luego se dejó calentar a 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 5% acetona en Skellysolve B se evaporaron para dar 3.6 g. del residuo compuesto por derivado de 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico que se purificó más por cromatografía sobre 180 g. de sílica gel. La elución con una mezcla de 20% acetato de etilo-80% ciclohexano dió 2.7 g. del producto que después de varias cristalizaciones de metanol tenía un punto de fusión de 88-89°C, absor-

15

20

25



341464

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

Calculado para $C_{26}H_{33}O_7N$: 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 confirmaba la estructura.

10 Siguiendo el procedimiento de Preparación 25 pero sustituyendo el derivado $3\alpha,5\alpha$ -*p*-nitrobenzilideno de $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- 2β -(3-oxooctil)ciclopentano- 1β -carboxaldehído racémico como material de partida por el derivado $3\alpha,5\alpha$ -*p*-nitrobenzilideno de un $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- 2β -(3-oxoalquil)ciclopentano- 1β -carboxaldehído racémico, por ejemplo, el derivado $3\alpha,5\alpha$ -*p*-nitrobenzilideno de $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- 2β -(3-oxobutil)ciclopentano- 1β -carboxaldehído racémico u. otro 2β -(3-oxoalquil)aldehído nombrado a continuación de la Preparación 22, se produce

15 el derivado $3\alpha,5\alpha$ -*p*-nitrobenzilideno del correspondiente 5- $\beta\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- 2β -(3-oxoalquil)ciclopent- 1β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico, por ejemplo, el derivado $3\alpha,5\alpha$ -*p*-nitrobenzilideno de 5-[$3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- 2β -(3-oxobutil)ciclopent- 1β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico.

20 Siguiendo el procedimiento de Preparación 25 pero sustituyendo el derivado $3\alpha,5\alpha$ -*p*-nitrobenzilideno de $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- 2β -(3-oxooctil)ciclopentano- 1β -carboxaldehído racémico como material de partida por otros $3\alpha,5\alpha$ -acetales de $3\alpha,5\alpha$ -dihidroxi- 2β -(3-oxooctil)ciclopentano- 1β -carboxaldehído racémico, en donde el grupo acetal es derivado, por ejemplo, de formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, cloral, *p*-bromobenzaldehído,

25 dehído, *p*-clorobenzaldehído, *p*-fluorobenzaldehído, *p*-carbometoxibenzaldehído,



341464

dehído, 2,4,6-triclorobenzaldehído y semejantes se producen los correspondientes 3 α ,5 α -acetales de 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]-2,4-pentadienoato de metilo racémico.

5 Siguiendo el procedimiento de Preparación 25 pero sustituyendo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico como material de partida por otro 3 α ,5 α -acetal de un 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, se produce el correspondiente 3 α ,5 α -acetal de 5[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopent-1 β -11]-2,4-pentadienoato de metilo racémico.

10 Siguiendo el procedimiento de Preparación 25 pero sustituyendo 4-bromocrotonato de metilo por 4-bromocrotonato de etilo, se producen los correspondientes ésteres de etilo.

15 Preparación 26 Derivado de 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (10A)

A. Solución de etilsorbilfosforano

20 Una solución de 15.0 g. de trifenilfosfina en 50 ml. de benceno se enfrió en un baño de hielo y una solución de 12.1 g. de ω -bromosorbato de etilo en 25 ml. de benceno se agregó. La mezcla se revolvió a la temperatura ambiente durante unas 72 horas, entonces se filtró para obtener un sólido pegajoso que se lavó con éter para obtener 12.3 g. de un sólido granular compuesto por sal trifenil fosfonio de ω -bromosorbato de etilo. Una suspensión de 4.00 g. de la sal de trifenilfosfonio así
25 obtenida de ω -bromosorbato en 200 ml. de cloruro de metileno se mezcló



341464

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 en una 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 pasó a color rojo intenso. Cuando la adición fué completa la fase orgánica se separó y se lavó cuatro veces con agua hasta que los lavados fueron neutros al papel indicador de pH, dando una solución compuesta por etilsorbilfosforano en cloruro de metileno.

5
10 B. Derivado de 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico

Una suspensión de 1.22 g. de una mezcla compuesta por derivado de 1 α ,3 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 β -amil-1 α ,3 α ,4 α ,5 α -indanotetrol racémico y el derivado 1 α ,3 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-5 α -amil-1 α ,3 α ,4 β -5 β -indanotetrol 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 una hora se retiró del baño de hielo y la mezcla se revolvió por 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 veces con agua, luego se evaporó hasta sequedad bajo presión disminuída a la temperatura ambiente para dar 1.28 g. de un residuo compuesto de derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico.

15
20
25



341464

C. Derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2-(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico

5

El 1.28 g. del derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1- β -carboxaldehído racémico preparado como en B, anteriormente, se disolvió en 50 ml. de cloruro de metileno y la mitad de esta solución se agregó gota a gota a la solución de etilsorbilfosforano en cloruro de metileno preparado como en A anteriormente, mientras se enfriaba en un baño de hielo. La mezcla

10

se revolvió a la temperatura ambiente durante 3 días, luego se separó el solvente 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 5%, 10% y 20% de acetato de etilo en ciclohexano. Después de separar una pequeña cantidad de 7-(p-nitrofenil)-

15

hepta-2,4,6,-trienoato de etilo con 10% de acetato de etilo en ciclohexano, las fracciones de acetato de etilo al 20% en ciclohexano se

20

recogieron y evaporaron para dar 0.112 g. de un residuo compuesto por el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2-(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico que tenía una absorción ultravioleta máxima a 295 m μ . La estructura se confirmó por los análisis infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

Preparación 27 Derivado de 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (10A)

25

A. Derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-

-77-
341464



2238

2 β -(3-oxooctil)-ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico

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

B. Etilsorbilfosforano (5-carboetoxi-2,4-pentadienilidenetrifenilfosforano)

15 Una mezcla de 4.38 g. de ω -bromosorbato de etilo, 5.97 g. de trifenilfosfina y 25 ml. de cloroformo se preparó enfriando en baño de hielo y se dejó en reposo en el baño de hielo fundente aproximadamente 24 horas, luego la mezcla se revolvió enérgicamente bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregaron 25 ml. de hidróxido de sodio
20 acuoso al 5% frío. Se continuo revolviendo durante 10 minutos. Se separó una fase orgánica rojo-anaranjado oscuro, que se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación bajo presión disminuída para dar un aceite compuesto por etilsorbilfosforano.

C. Derivado 3 α ,5 α -p-nitrobencilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -11]-2,4,6-heptatrienoato
25



341464

de etilo racémico (10A)

El derivado 3 α ,5 α -p-nitrobencilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -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 aproximadamente 18 horas a -10°C. La mezcla de reacción entonces se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre una columna cromatográfica de 200 g. de Florisil. La columna se desarrolló con porciones de 400 ml. de Skellysolve B conteniendo cantidades crecientes de acetona. Las primeras 3 fracciones de 5% acetona en Skellysolve B contenían trifenilfosfina. Se continuó el desarrollo con siete fracciones de 5% acetona y cinco de 7.5% acetona en Skellysolve B. Estas se mezclaron y evaporaron para dar 2.155 g. de una goma amarillo pálido compuesta por el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobencilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico. Este fué cristalizado dos veces de metanol para dar una muestra analítica del derivado 3 α ,5 α -p-nitrobencilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico que tiene un punto de fusión de 92-93°C., picos de absorción ultravioleta en etanol de $\lambda_{max.} = 213 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 11,800$ y $\lambda_{max.} = 302 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 49,350$, absorción infrarroja máxima a 1715, 1700, 1620, 1585, 1515, 1360, 1240, 1210,

-79-
341464



2238

1135, 1180, 1035, 1010, 845, 750 y 740 cm^{-1} , y el análisis siguiente:

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

5 Siguiendo el procedimiento de las Preparaciones 26 y 27 pero
sustituyendo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobencilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-
2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldeído racémico como material
de partida, por el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de un 3 α ,5 α -
dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)-ciclopentano-1 β -carboxaldeído racémico,
por ejemplo, el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobencilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-
10 2 β -(3-oxobutil)ciclopentano-1 β -carboxaldeído racémico u otro
2 β -(3-oxoalquil) análogo nombrado después de Ejemplo 25, se produce
el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno del correspondiente 7-[3 α ,5 α -
dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopent-1 β -il]-hepta-2,4,6-trienoato
de etilo racémico, por ejemplo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno
15 de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 β -il]-hepta-2,4,6-
trienoato de etilo racémico.

Siguiendo el procedimiento de Preparaciones 26 y 27 pero sus-
tituyendo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobencilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -
(3-oxooctil)-ciclopentano-1 β -carboxaldeído racémico como material de
20 partida por otros 3 α ,5 α -acetales de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)
ciclopentano-1 β -carboxaldeído racémico en donde el grupo acetal es
derivado, de, por ejemplo, formaldeído, acetaldeído, propionaldeído,
cloral, p-bromobenzaldeído, p-clorobenzaldeído, p-fluorobenzalde-
hído, p-carbometoxibenzaldeído, 2,4,6-triclorobenzaldeído y seme-
25 jantes, se producen los correspondientes 3 α ,5 α -acetales de 7[3 α ,5 α -



341464

di-hidroxi-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-11]-hepta-2,4,6-trienoato de etilo racémico.

5 Siguiendo el procedimiento de Preparaciones 26 y 27 pero sustituyendo el derivado 3α,5α-p-nitrobenzilideno de 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxooctil)ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico como material de partida por otro 3α,5α-acetal de un 3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxoalquil)-ciclopentano-1β-carboxaldehído racémico, se produce el correspondiente 3α,5α-acetal de 7-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxoalquil)ciclopent-1β-11]-hepta-2,4,6-trienoato de etilo racémico.

10 Siguiendo el procedimiento de Preparaciones 26 y 27 pero sustituyendo el ω-bromosorbato de etilo por otros alquil ésteres de ácido ω-bromosorbico, por ejemplo, ω-bromosorbato de metilo, se produce el correspondiente alquil éster de fórmula 10A, por ejemplo, el derivado 3α,5α-p-nitrobenzilideno de 7-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-11]-2,4,6-heptatrienoato de metilo racémico.

15

Preparación 28 Derivado de 3α,5α-p-nitrobenzilideno de 3-metil-5-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-11]-2,4-pentadienoato de metilo racémico (10A)

20

Siguiendo el procedimiento de Preparación 25 pero sustituyendo el bromocrotonato de metilo como material de partida en parte B por 3-metil-4-bromo-2-butenato de metilo, se produce el derivado 3α,5α-p-nitrobenzilideno de 3-metil-5-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-11]-2,4-pentadienoato de metilo racémico.

25

Siguiendo el procedimiento de Preparación 25, partes B y C pero sustituyendo el bromocrotonato de metilo en parte B por 3-metil-

341464



4-bromo-2-butenato de metilo, y sustituyendo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopentano-1-carboxaldehído racémico en parte C por el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de un 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)-ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, por ejemplo, el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)-ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico u otro 2 β -(3-oxoalquil)aldehído nombrado después del Ejemplo 25, se produce el derivado de 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno del correspondiente 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico, por ejemplo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)-ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico.

Siguiendo el procedimiento de Preparación 15, partes B y C, pero sustituyendo el bromocrotonato de metilo en parte B por 3-metil-4-bromo-2-butenato de metilo y sustituyendo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico en parte C por otros 3 α ,5 α -acetales de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopentano-1 β -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 α ,5 α -acetales de 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico.



341464

Seguindo el procedimiento de Preparación 25, partes B y

5 C, pero sustituyendo el bromocrotonato de metilo en parte B por 3-metil-4-bromo-2-butenato de metilo y sustituyendo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico en parte C por otro 3 α ,5 α -acetal de un 3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopentano-1 β -carboxaldehído racémico, se produce el correspondiente 3 α ,5 α -acetal de 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)-ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico.

10 Siguiendo el procedimiento de Preparación 15, partes B y C pero sustituyendo bromocrotonato de metilo por un 3-metil-4-bromo-2-butenato de alquilo, por ejemplo, 3-metil-4-bromo-2-butenato de etilo, se produce el correspondiente derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3-metil-5-[3 α ,5 α -di-hidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de alquilo racémico, por ejemplo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de etilo racémico.

15

Preparación 29 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-hepta-2,4,6-trienoato de etilo racémico (IB)

20

Una mezcla de 300 mg. del derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]-hepta-2,4,6-trienoato de etilo, 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 la mezcla se evaporó bajo presión reducida hasta que la mayor parte de la acetona se separó y el residuo

25

341464



se extrajo con cloruro de metileno. El extracto de cloruro 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% ciclohexano y se cromatografió sobre 15 g. de sílica gel. La columna se eluyó primero con una mezcla de 50% acetato de etilo y 50% ciclohexano y luego con acetato de etilo. Los eluidos de acetato de etilo se evaporaron para dar 161 mg. de un aceite compuesto por 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]-hepta-2,4,6-trienoato de etilo, homogéneo como se demuestra por cromatografía en capa delgada y mostrando una fuerte absorción de hidroxilo en el infrarrojo y un pico de absorción ultravioleta a 303 m μ .

Un producto impuro preparado y cromatografiado sobre sílica gel como anteriormente se cromatografió sobre Florisil y se eluyó con Skellysolve B (hexanos mezclados) conteniendo acetona. Los eluidos de 20% acetona-80% Skellysolve B se evaporaron para dar un jarabe amarillo pálido que cristalizó por reposo. El producto cristalino así obtenido se recrystalizó dos veces de éter para dar 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]hepta-2,4,6-trienoato de etilo racémico que tiene un punto de fusión de 67-69°C., una absorción ultravioleta máxima a 304 m μ (ϵ = 44,600), absorción infrarroja máxima a 3340, 3240, 1705, 1695, 1630, 1615, 1585, 1240, 1135 y 1005 cm.⁻¹, y el análisis siguiente:

Calculado para C₂₂H₃₄O₅: C, 69.81; H, 9.05.

Hallado: C, 69.60; H, 8.96

25 Siguiendo el procedimiento de Preparación 29, pero sustituyendo



341464

yendo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico como material de partida por los compuestos siguientes:

5

1. el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]acrilato de etilo racémico
2. el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico.

10

3. el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico y

15

4. el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico
- se produce

20

1. trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]acrilato de etilo racémico
2. 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico
3. 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico y
4. 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)-ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptadienoato de etilo racémico

25

De la misma manera, sustituyendo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrie-

341464



noato de etilo racémico como material de partida en el procedimiento de Preparación 29 por otros 3 α ,5 α -acetales de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico y otros 3 α ,5 α -acetales de los 3 α ,5 α -dihidroxi compuestos nombrados
5 después de Preparación 29, por ejemplo, los 3 α ,5 α -acetales de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -11]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico en donde el radical acetal es derivado de formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, cloral, p-bromobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, p-fluorobenzaldehído, p-carbometoxibenzaldehído
10 y 2,4,6-triclorobenzaldeido, se producen los correspondientes 3 α ,5 α -dicoles libres.

Sustituyendo por otros alquil ésteres de estructura 10A en lugar de los metil y etil ésteres nombrados después de Ejemplo 34 como materiales de partida en el proceso de Ejemplo 34, se producen los correspondientes alquil ésteres de estructura IB.
15

Siguiendo el procedimiento de Preparación 29, pero sustituyendo el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico como material de partida por:

- 20 1. el 3 α ,5 α -acetal de un [3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopent-1 β -11] acrilato de alquilo racémico,
2. el 3 α ,5 α -acetal de un 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopent-1 β -11]-2,4,-pentadienoato de alquilo racémico,
- 25 3. el 3 α ,5 α -acetal de un 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopent-1 β -11]-2,4-pentadienoato de alquilo racémico y

341464



4. el 3 α ,5 α -acetal de un 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopent-1 β -11]-2,4,6-heptatrienoato de alquilo racémico, se produce

- 5 1. un [3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopent-1 β -11] acrilato de alquilo racémico
- 2. un 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)-ciclopent-1 β -11]-2,4,-pentadienoato de alquilo racémico,
- 3. un 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)ciclopent-1 β -11]-2,4-pentadienoato de alquilo racémico y
- 10 4. un 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxoalquil)-ciclopent-1 β -11]-2,4,6-heptatrienoato de alquilo racémico.

Preparación 30 Trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]acrilato de etilo racémico (IB)

15 Una solución de 0.623 g. del derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzideno de trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11] acrilato de etilo racémico y 25 gotas de ácido sulfúrico concentrado en una mezcla de 50 ml. de acetona y 25 ml. de agua se calentó durante una hora bajo reflujo y luego se enfrió. La acetona entonces se separó por evaporación bajo presión disminuída y el residuo acuoso se

20 extrajo con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se secó y se cromatografió sobre Florisil. La elución con Skellysolve B conteniendo acetona 25-40% y evaporación de los eluidos dió 0.342 g. de un aceite compuesto por trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil) ciclopent-1 β -11] acrilato de etilo racémico que por cristalización

25 del acetato de etilo-Skellysolve B dió una muestra analítica que



341464

tiene un punto de fusión de 80-81°C., absorción infrarroja máxima a 3260, 1705, 1650, 1175, 1095 y 1030 cm.⁻¹, y el análisis siguiente:

Calculado para C₁₈H₃₀O₅: C, 66.23; H, 9.26.

Hallado: C, 66.53; H, 9.25.

5 Preparación 31 7-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxooctil)-ciclopent-1β-il]-heptanoato de etilo racémico (IA)

Una mezcla de 10.0 g. (0.0264 mol) de 7-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (10B), 1.0 g. de 5% rodio en alumina y 200 ml. de etanol al 95% se

10 hidrogenó en el aparato Parr a la temperatura ambiente. Después de 2.5 horas se absorbió el 91% de los 3 mols teóricos de hidrógeno y había cesado el consumo de hidrógeno. Se separó el catalizador por filtración y el filtrado se evaporó para dar un jarabe que se disolvió

15 de sílica gel. La elución con acetato de etilo y evaporación del eluido dió un aceite incoloro compuesto por 7-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-il]-heptanoato de etilo racémico que muestra una mancha única, R_f ~ 0.23 cuando se cromatografió sobre una placa

20 cromatográfica en capa delgada de sílica gel usando 2 partes de acetato de etilo por 1 parte de ciclohexano para su desarrollo. Por tratamiento con ácido sulfúrico dió un color inicial anaranjado en la mancha. El análisis de resonancia magnética nuclear confirmaba la estructura.

25 Siguiendo el procedimiento de Preparación 31 pero sustituyendo 7-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-il]-2,4,6-hepta-



341464

trienoato de etilo racémico como material de partida por los siguientes compuestos de fórmula IB:

5

1. trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il acrilato de etilo racémico,

2. 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico,

3. 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico y

10

4. 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico

se produce

1. 3-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]propionato de etilo racémico,

15

2. 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico,

3. 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico y

4. 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico.

20

Sustituyendo por otros alquil ésteres de fórmula IB como material de partida en el proceso de Preparación 31 en lugar de los metil y etil ésteres de fórmula IB nombrados después de Preparación 31 se producen los correspondientes alquil ésteres de fórmula IA.

25

Preparación 32 Acido 7-3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il] heptandico racémico (IA)



-89-

34464

JUN 5

2238

Una mezcla de 1.00 g. (0.0026 mol) de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11] heptanoato de etilo racémico (IA) 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.

5 La mezcla se concentró hasta aproximadamente 1/3 de 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 y 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 10 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. del producto que cristalizó lentamente por reposo a aproximadamente 10°C. 15 La recristalización de este material de éter anhidro dió ácido 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanóico racémico como prismas finos que tienen punto de fusión de 66-67°C, absorción infrarroja máxima a 3460, 3400, 2900, 1710, 1700, 1235, 1225, 1205, 1185, 20 1115 y 1075 cm⁻¹ y el análisis siguiente:

Calculado para C₂₀H₃₆O₅: C, 67.38; H, 10.18

Hallado: C, 67.10; H, 10.25

25 Siguiendo el procedimiento de Preparación 32 pero sustituyendo el 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (IA) como material de partida por otros ésteres de fórmulas



341464

10A, IB, y IA, por ejemplo:

1. el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (10A),

5

2. el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il] acrilato de etilo racémico (10A),

10

3. el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico (10A),

4. el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico (10A),

15

5. el derivado 3 α ,5 α -p-nitrobenzilideno de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (10A),

6. 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (IB),

7. trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il] acrilato de etilo racémico (IB),

20

8. 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico (IB),

9. 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico (IB)

25

10. 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)-ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (IB),



-91-
341464

11. 3-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -11]
propionato de etilo racémico (IA),

12. 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -11]
pentanoato de metilo racémico (IA),

5 13. 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-
1 β -11]pentanoato de metilo racémico (IA), y

14. 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)-ciclopent-1 β -11]
heptanoato de etilo racémico (IA),

se producen los correspondientes ácidos libres.

10 Preparación 33 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -11]
heptanoato de metilo racémico (IA)

Una solución de 0.2 g. de ácido, 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11] heptanóico racémico (IA) en una mezcla de 1 ml. de metanol y 9 ml. de éter dietílico se mezcla a la temperatura ambiente con un exceso de diazometano en éter y se deja en reposo durante unos 15 minutos. La mezcla entonces se evapora hasta sequedad bajo presión disminuída para obtener un residuo compuesto por 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de metilo racémico (IA).

20 Siguiendo el procedimiento de Preparación 33 pero sustituyendo el diazometano por otros diazoalcanos, por ejemplo, diazoetano, diazobutano, 1-diazo-2-etilhexano, ciclohexildiazometano, 1-diazo-2-propene, diazododecano, y semejantes, da etilo, butilo, 2-etilhexilo, ciclohexilmetilo, alilo, laurilo, y semejantes ésteres de ácido 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11] heptanóico racémico.

25 Siguiendo el procedimiento de Preparación 33 pero sustituyendo



341464

yendo el ácido 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il] heptanóico como material de partida por otros ácidos libres de fórmulas 10A, IB, y IA, por ejemplo los ácidos libres correspondientes a los ésteres enumerados a continuación de Preparación 32, se producen los métil ésteres de estos ácidos. De la misma manera, sustituyendo por otros diazoalcanos, por ejemplo, aquellos nombrados anteriormente, se producen los correspondientes alquil ésteres de los ácidos de fórmulas 10A, IB, y IA.

Preparación 34 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il] heptanoato de etilo racémico (IVD)

A una solución de 1.0 g. de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IA, de Preparación 31) en 40 ml. de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno se agregan 3.5 g. de hidruro tri butoxi terciario aluminio y litio en porciones durante un período de 3 a 4 minutos. La solución se revuelve durante tres horas a la temperatura ambiente, se concentra hasta aproximadamente un tercio de volumen por evaporación bajo presión reducida, se acidifica 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 se evapora bajo presión reducida para dar una goma compuesta por 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il] heptanoato de etilo racémico (IV D) que puede purificarse más por cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo para obtener el producto deseado.

Ejemplo 1 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclo-

341464



2238

penta[b]piran-5 β -11)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (IIB) y 7-(2,3,4,5 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -octahidro-6 α -hidroxi-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5 β -11)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (IIB')

- 5 Una solución de 5.0 g. de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (IB) en 100 ml. de tolueno se calentó bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 40 horas mientras se separaba el agua con una trampa para agua. El solvente entonces se evaporó bajo presión reducida dejando un residuo com-
- 10 puesto por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -11)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (IIB) y el compuesto correspondiente designado IIB'. El residuo así obtenido se disolvió en una mezcla de 20% acetato de etilo y 80% ciclohexano y se cromatografió sobre 125 g. de sílica gel. La elución con una mezcla de 20%
- 15 acetato de etilo y 80% ciclohexano seguido por evaporación del eluido dió 2.82 g. de una mezcla compuesta por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentil-ciclopenta[b]piran-5 β -11)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico y 7-(2,3,4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -octahidro-6 α -hidroxi-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5 β -11)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico
- 20 (IIB') como un aceite amarillo que tiene el análisis siguiente:
- Ultravioleta: λ_{\max} (EtOH): 304 m μ , E = 14,300, inflex. a 265m μ
- Infrarrojo: (solución CH₂Cl₂): Bandas principales a 3500, 1730, 1680, 1645, 1605, 1140 y 1015cm⁻¹. Cromatografía en capa delgada (en sílica gel desarrollado con 100% acetato de etilo) una mancha, Rf.76.
- 25



341464

La mancha se tornó negra cuando se roció con ácido sulfúrico al 50%. La mezcla purificada compuesta por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 α β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico(IIB)y 7-(2,3,4,4 α ,5,6,7,7 α β -octahidro-6 α -hidroxi-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5 β -il)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico(IIB') pueden usarse como un material de partida en los ejemplos siguientes o pueden separarse, por ej., por cromatografía repetida sobre sílica gel, cromatografía de partición de fase reversible sobre celite siliconizada o por cromatografía preparatoria en capa delgada en los componentes IIB y IIB', cada uno de los cuales puede usarse como material de partida en los siguientes ejemplos en lugar de un peso igual de la mezcla.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 1, pero sustituyendo el 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico como material de partida por los compuestos siguientes:

1. trans-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]acrilato de etilo racémico (IB),

2. 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]2,4-pentadienoato de metilo racémico (IB),

3. 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-2,4-pentadienoato de metilo racémico (IB) y

4. 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (IB), se producen

1. trans-(4,4 α ,5,6,7,7 α β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)-acrilato de etilo racémico (IIB),

2. 5-(4,4 α ,5 β ,6,7,7 α β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)-2,4-pentadienoato de metilo racémico (IIB),

341464 -95-



2238

3. 3-metil-5-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclo-
penta[b]piran-5 β -11)-2,4-pentadienoato de metilo racémico (IIB) y

4. 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-metilciclopenta[b]
piran-5 β -11)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (IIB), y los corres-
pondientes compuestos designados IIB'.

5

Sustituyendo por otros alquil ésteres de fórmula IB como materiales de partida en el proceso de Ejemplo 1 en lugar de los metil y etil ésteres de fórmula IB nombrados después de Ejemplo 1, se producen los correspondientes ésteres de fórmula IIB y IIB'.

10

Sustituyendo por los ácidos libres de fórmula IB como materiales de partida en el proceso de Ejemplo 1, por ejemplo el ácido 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]-2,4,6-heptatrienónico racémico (IB) y otros ácidos libres correspondientes a los ésteres nombrados después de Ejemplo 1, se producen los ácidos libres de fórmula IIB, por ejemplo el ácido 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -11)-2,4,6-heptatrienónico racémico y los otros ácidos libres de fórmula IIB y IIB' correspondientes a los ésteres de fórmula IIB nombrados en Ej. 1. Los ácidos libres se purifican por cromatografía sobre sílica gel lavada con ácido y elución con una mezcla de acetato de etilo y benceno, o por otros medios convencionales para purificación de ácidos prostanóicos.

15

20

Ejemplo 2 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta [b] piran-5 β -11)heptanoato de etilo racémico (IIA) y 7-(2,3,4,4 α ,5,6,7,7 β -octahidro-6 α -hidroxi-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5 β -11)-heptanoato de etilo racémico (IIA')

25

Una solución de 4.5 g. de 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11)-heptanoato de etilo racémico (IA) en 100 ml. de tolueno se calentó

-6 JUN. 1966



341464⁻⁹⁶⁻

2238

5 bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas mientras el agua se separaba con una trampa de agua. El solvente entonces se evaporó bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por 7-(4,4 α -5,6-7,7 β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIA) y el correspondiente compuesto de fórmula IIA'.

10 El residuo así obtenido se disolvió en una mezcla de 40% de acetato de etilo y 60% ciclohexano y se vertió sobre una columna cromatográfica conteniendo 250 g. de sílica gel. La elución con una mezcla de 40% de acetato de etilo y 60% ciclohexano seguida por evaporación del eluido dió 3.23 g. de un residuo compuesto por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentil-ciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico y 7-(2,3,4,4 α -5,6,7,7 β -octahidro-6 α -hidroxi-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIA') como un aceite amarillo que tiene el análisis siguiente:

15 Infrarrojo (solución CH₂Cl₂). Bandas principales a 3425, 1750, 1690, 1190 y 1040 cm⁻¹.

Cromatografía en Capa Delgada (Sílica gel desarrollada con 50% EtOAc-50% ciclohexano): 1 mancha, R_f 0.60. La mancha se tornó rojo anaranjado cuando se pulverizó con ácido sulfúrico al 50%.

20 Resonancia Magnética Nuclear 273 c.p.s. (amplia), 248 c.p.s. (cuarteto) 76 c.p.s. (tripleto) y 54 c.p.s. (tripleto).

25 La mezcla purificada compuesta por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIA) y 7-(2,3,4,4 α ,5,6,7,7 β -octahidro-6 α -hidroxi-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIA') puede usarse como un material de partida en ejemplos subsiguientes, o puede separarse, por



-6 JUN 1952

341464

ejemplo, por cromatografía repetida sobre sílica gel, cromatografía de
partición de fase reversible sobre celit® siliconizada, o cromatografía
preparatoria en capa delgada en los componentes IIA y IIA', cada uno de
los cuales puede ser usado como un material de partida en los ejemplos
5 siguientes en lugar de un peso igual de la mezcla.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 2, pero sustituyendo
el 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo
racémico como material de partida por los compuestos siguientes:

1. 3-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -11]
10 propionato de etilo racémico (IA)
2. 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -11]
pentanoato de metilo racémico (IA),
3. 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-
1 β -11]pentanoato de metilo racémico (IA) y
- 15 4. 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxobutil)-ciclopent-1 β -11]
heptanoato de etilo racémico (IA)

se produce

1. 3-[4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclo-
penta[b]piran-5 β -11]propionato de etilo racémico (IIA),
- 20 2. 5-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclo-
penta[b]piran-5 β -11)pentanoato de metilo racémico (IIA),
3. 3-metil-5-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$)-hexahidro-6 α -hidroxi-2-
pentilciclopenta[b]piran-5 β -11)pentanoato de metilo racémico (IIA) y
- 25 4. 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-metilciclo-
penta[b]piran-5 β -11)heptanoato de etilo racémico (IIA), y los corres-



341464

pondientes compuestos de fórmula IIA'.

5 Sustituyendo por otros alquil ésteres de fórmula IA como material de partida en el proceso de Ejemplo 2 en lugar de los metil y etil ésteres de fórmula IA nombrados después de Ejemplo 2, se producen los correspondientes alquil ésteres de fórmulas IIA y IIA'.

10 Sustituyendo por los ácidos libres de fórmula IA como material de partida en el proceso de Ejemplo 2, por ejemplo ácido 7-(3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -3(oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanóico racémico (IA) y otros ácidos libres correspondientes a los ésteres de fórmula IA nombrados después de Ejemplo 2 se producen los ácidos libres de fórmula IIA, por ejemplo ácido 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanóico racémico y los otros ácidos libres de fórmulas IIA y IIA' correspondientes a los ésteres de fórmula IIA nombrados después de Ejemplo 2. Los ácidos libres de fórmulas IIA y IIA' pueden ser purificados por cromatografía sobre sílica gel lavada con ácido, o por otros medios convencionales para purificación de ácidos prostanóicos.

15 Ejemplo 3 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIA) y 7-(2,3-4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -octahidro-6 α -hidroxi-2-pentilidene-ciclopenta[b]piran-5 β -il)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (IIA').

20 Una mezcla de 10.0 g. de 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentil-ciclopenta[b]piran-5 β -il)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (IIB), y el correspondiente compuesto designado IIB', 1.0 g. de rodio al 5%



341464

5 en alumina y 200 ml. de etanol al 95% se hidrogenaron a la temperatura ambiente hasta que cesó el consumo de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó para dar un residuo compuesto por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]-piran-5 β -11)heptanoato de etilo racémico (IIA) y el compuesto correspondiente de fórmula IIA'. El residuo así obtenido se purificó más por cromatografía sobre sílica gel como se describe en Ejemplo 2.

10 Sustituyendo por otros compuestos de fórmula IIB y IIB' como material de partida en el proceso de Ejemplo 3 en lugar de la mezcla de compuestos nombrada de fórmulas IIB y IIB', se producen los compuestos correspondientes de fórmulas IIA y IIA'.

15 Ejemplo 4 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -11)heptanoato de etilo racémico (IIIA), 7-(2,3,4,4 α ,5,6,7,7 β -octahidro-6-oxo-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5 β -11)-heptanoato de etilo racémico (IIIA'), y 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (IVA).

20 Una solución de 1.22 g. de una mezcla compuesta por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -11)heptanoato de etilo racémico (IIA) y 7-(2,3,4,4 α ,5,6,7,7 β -octahidro-6 α -hidroxi-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5 β -11)heptanoato de etilo racémico (IIA') en 10 ml. de piridina se enfrió en un baño de hielo y se agregó mientras se revolvía 1.2 g. de anhídrido crómico. Se continuó revolviendo. Después de 5-10 minutos la mezcla se espesó, se separó del baño de enfriamiento y la mezcla de revolvió durante 2 horas más,

25



341464

luego se diluyó con bisulfito de sodio acuoso y se extrajo 4 veces con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se mezclaron, se lavaron con cloruro de sodio acuoso, se secaron y evaporaron para dar un residuo compuesto por una mezcla de 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIIA), 7-(2,3,4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -octahidro-6-oxo-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5 β -il)-heptanoato de etilo racémico (IIIA') y 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA). El residuo así obtenido se disolvió en una mezcla de 20% acetato de etilo y 80% ciclohexano y se cromatografió sobre 50 g. de sílica gel. La elución con una mezcla de 20% acetato de etilo y 80% ciclohexano y la evaporación de los eluidos dió 0.82 g. de una mezcla compuesta por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIIA) y 7-(2,3,4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -octahidro-6-oxo-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIIA') que tiene el análisis siguiente:

Infrarrojo (solución CH₂Cl₂): Bandas principales a 1750, 1740, 1670, 1190, 1885, 1115, 1085 y 1035 cm⁻¹.

Resonancia magnética nuclear: Bandas de absorción a 279 c.p.s., 248 c.p.s. (cuarteto) y 74 c.p.s. (tripleto).

Cromatografía en Capa Delgada (Sílica gel, desarrollada con 66% acetato de etilo en ciclohexano) Una mancha, R_f 0.69. La mancha se tornó anaranjada cuando se roció con ácido sulfúrico al 50%.

La elución de la columna de sílica gel con 100% de acetato



341464

de etilo y evaporación de los eluidos dió 0.14 g. de 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA) que tiene el análisis siguiente:

5 Infrarrojo: (Solución CH₂Cl₂): Bandas principales a 3610, 1670, 1650 (inflex.), 1390, 1195, y 1020 cm⁻¹.

Cromatografía en Capa Delgada: (Sílica gel, desarrollada con acetato de etilo al 66% en ciclohexano). Una mancha, R_F 0.51. La mancha se tornó amarilla cuando se roció con ácido sulfúrico al 50%.

10 La mezcla purificada compuesta por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIIA) y 7-(2,3,4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -octahidro-6-oxo-2-pentilidenciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIIA') puede usarse como un material de partida en Ejemplos subsiguientes o puede separarse, por ejemplo, por cromatografía repetida sobre sílica gel, cromatografía de partición en fase reversible sobre celite siliconada, o cromatografía preparatoria en capa delgada, en los componentes de fórmula IIIA y IIIA', cada uno de los cuales puede ser usado como material de partida en ejemplos subsiguientes en lugar de un peso igual de la mezcla.

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 4 pero sustituyendo 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentil-ciclopenta[b]piran-5 β -il)-heptanoato de etilo racémico (IIA) y el compuesto correspondiente de fórmula IIA' como material de partida por los compuestos siguientes;

25 1. 3-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta [b]piran-5 β -il)propionato de etilo racémico (IIA),



341464

2. 5-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)pentanoato de metilo racémico (IIA).

3. 3-metil-5-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)pentanoato de etilo racémico (IIA), y

4. 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-metilciclopenta[b]piran-5 β -il)pentanoato de etilo racémico (IIA), y los correspondientes compuestos de fórmula IIA', se producen

1. 3-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)propionato de etilo racémico (IIIA) y 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]propionato de etilo racémico (IVA),

2. 5-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)pentanoato de metilo racémico (IIIA) y 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVA),

3. 3-metil-5-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)pentanoato de metilo racémico (IIIA) y 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVA), y

4. 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-metilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIIA) y 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA) y los correspondientes compuestos designados IIIA'.

Sustituyendo por otros alquil ésteres de fórmulas IIA y IIA' como materiales de partida en el proceso de Ejemplo 4 en lugar de los metil y etil ésteres de fórmula IIA nombrados después de Ejemplo 4 se producen los correspondientes alquil ésteres de fórmulas IIIA,



341464

octahidro-6-oxo-2-pentilideneciclopenta[b]-piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIIA') se produce 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA).

Ejemplo 6 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA) y 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VA)

Una solución de 700 mg. de una mezcla compuesta por 7-[4,4 α -5,6,7,7 β -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIIA) y 7-(2,3,4,4 α ,5,6,7,7 β -octahidro-6-oxo-2-pentilidene-ciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIIA') en unos 10 ml. de acetona se trató con unos 3 ml. de ácido clorhídrico al 5% y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas, luego se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso. La mayor parte de la acetona se eliminó por evaporación bajo presión disminuída y el residuo se extrajo con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se secó y evaporó dando un residuo compuesto por 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-heptanoato de etilo racémico (IVA) y 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VA). El residuo así obtenido se disolvió en una mezcla de 33% acetato de etilo y 67% ciclohexano y se cromatografió sobre 100 g. de sílica gel. La columna se eluyó con una mezcla de 33% acetato de etilo y 67% ciclohexano y los eluídos se evaporaron para dar 400 mg. de 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -il]-heptanoato de etilo racémico (VA), identificado por análisis Ultravioleta, infrarrojo, cromatografía en capa delgada y de resonancia magnética nuclear. Por otra elución de la



341464

columna de sílica gel con una mezcla de 50% acetato de etilo y 50% ciclohexano y evaporación de los eluidos dió 200 mg. de 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA), indentificado por análisis infrarrojo, por cromatografía en capa delgada y de resonancia magnética nuclear.

Ejemplo 7 Acido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanóico racémico (IVA)

Una solución de 0.25 g. de una mezcla compuesta por 7-(4,4 α -5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentil-ciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico(IIIA) y 7-[2,3,4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -octahidro-6-oxo-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIIA') en 8 ml. de etanol al 95% se mezcló con una solución de 0.25 g. de carbonato de potasio en 2 ml. de agua y la mezcla se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, entonces la mezcla se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por la sal de potasio de ácido 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)-heptanóico racémico (IIIA) y la sal de potasio de ácido 7-(2,3,4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -octahidro-6-oxo-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5 β -il)-heptanóico racémico (IIIA'). El residuo se disolvió en agua, se acidificó con ácido acético, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para dar un residuo compuesto por ácido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]heptanóico racémico (IVA). El residuo así obtenido se disolvió en benceno y se cromatografió sobre 25 g. de sílica gel lavada con ácido.

341464

La columna se eluyó con acetato de etilo al 50% en benceno y los eluidos se evaporaron para dar 0.20 g. de ácido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]heptanóico racémico (IVA), que tiene el análisis siguiente:

5 Infrarrojo (solución CH₂Cl₂): Bandas principales a 3450, 1760, 1750 (inflex.), 1395, 1195 y 1040 cm⁻¹.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 7 pero sustituyendo 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)-heptanoato de etilo racémico (IIIA) como material de partida por los siguientes compuestos:

- 10
1. 3-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)propionato de etilo racémico (IIIA),
 2. 5-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)pentanoato de metilo racémico (IIIA),
 - 15 3. 3-metil-5-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)-pentanoato de metilo racémico (IIIA),
 4. 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-2-oxo-2-metilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (IIIA) y los correspondientes compuestos designados IIIA', y semejantes, se producen

- 20
1. ácido 3[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]propionico racémico (IVA),
 2. ácido 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]pentanóico racémico (IVA),
 - 25 3. ácido 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]pentanóico (IVA) racémico,



341464

4. ácido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxobutil)-ciclopent-1 β -il]heptanóico racémico (IVA), y semejantes.

Ejemplo 8 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VA)

5 Una solución de 150 mg. de 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA) en 3 ml. de ácido acético al 90% se calentó a 60° bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. El solvente entonces se evaporó bajo presión reducida dando un residuo compuesto por 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-

10 ciclopenten-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VA). El residuo así obtenido se disolvió en una mezcla de 20% acetato de etilo y 80% ciclohexano y se cromatografió sobre 15 g. de sílica gel. Por elución con una mezcla de 20% acetato de etilo y 80% ciclohexano y evaporación de los eluidos dió 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptano-

15 ato de etilo racémico (VA) que tiene el análisis siguiente:

Ultravioleta (95% etanol): λ_{max} . 220 m μ

Infrarrojo: (aceite puro en placa): Bandas principales a 1750, 1720, 1595, 1190 y 1030 cm⁻¹.

Resonancia magnética nuclear: 454 c.p.s. (cuarteto), 356 c.p.s. (cuarteto) 247 c.p.s. (cuarteto), 76 c.p.s. (tripleto) y 53 c.p.s.

Cromatografía en capa delgada (Sílica gel, eluido con 50% acetato de etilo-50% ciclohexano): R_f = 0.54. La mancha se torna amarilla, luego parda cuando se rocía con ácido sulfúrico al 50%.

25 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 8 pero sustituyendo 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il] heptanoato de etilo



341464

racémico (IVA) como material de partida por otros compuestos de fórmula IVA, por ejemplo:

- 1. 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]propionato de etilo racémico (IVA),
- 2. 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVA),
- 3. 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVA),
- 4. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA),

y semejantes, se produce

- 1. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -il]propionato de etilo racémico (VA),
- 2. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-2 β -il]pentanoato de metilo racémico (VA),
- 3. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VA),
- 4. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxobutil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VA),

y semejantes.

Sustituyendo por los ácidos libres de fórmula IVA como material de partida en el proceso de Ejemplo 8, por ejemplo ácido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanóico racémico (IVA) y otros ácidos libres correspondientes a los ésteres de fórmula IVA nombrados después de Ejemplo 8, se producen los ácidos libres de



fórmula VA, por ejemplo ácido 7-[5-oxo-2β-[3-oxooctil)-3-ciclopenten-1β-il]heptanóico racémico (VA) y los otros ácidos libres de fórmula VA correspondientes a los ésteres de fórmula VA nombrados después de Ejemplo 8. Los ácidos libres de fórmula VA pueden ser purificados
5 por cromatografía sobre sílica gel lavada con ácido, o por otros medios convencionales para purificar ácidos prostanóicos.

Ejemplo 9 7-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VIA)

Una solución de 400 mg. de 7-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)-3-
10 ciclopenten-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VA) en 25 ml. de acetato de etilo se hidrogenó a la presión atmosférica usando 125 mg. de catalizador 5% paladio en carbón. La hidrogenación se detiene después de que se absorbió aproximadamente un equivalente molar de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora bajo
15 presión reducida dando un residuo. El residuo así obtenido se disuelve en una mezcla de 20% acetato de etilo y 80% ciclohexano y se cromatografía sobre 35 g. de sílica gel. La columna se eluyó con una mezcla de 20% acetato de etilo y 80% ciclohexano, luego con una mezcla de 33% acetato de etilo y 67% ciclohexano. Las fracciones eluidas se evaporan
20 y los residuos que muestran absorción infrarroja a 1750 cm⁻¹ y poca o ninguna absorción infrarroja a 1595 cm⁻¹ se mezclan. Los residuos combinados compuestos por 7-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico(VIA) pueden purificarse más por cromatografía sobre Florisil (silicato de magnesio sintético) usando hexano conteniendo 5% de acetona como eluyente.
25



341464

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 9 pero sustituyendo 7-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VA) como material de partida por otros compuestos de fórmula VA, por ejemplo:

5

1. 3-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1β-il]propionato de etilo racémico (VA),
2. 5-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VA),
3. 3-metil-5-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VA),
4. 7-[5-oxo-2β-(3-oxobutil)-3-ciclopenten-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VA),

10

y semejantes, se producen

15

1. 3-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)ciclopentan-1β-il]propionato de etilo racémico (VIA),
2. 5-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)ciclopentan-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VIA),
3. 3-metil-5-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)ciclopentan-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VIA),
4. 7-[5-oxo-2β-(3-oxobutil)ciclopentan-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VIA),

20

y semejantes.

Sustituyendo por ácidos libres de fórmula VA como materiales de partida en el proceso de Ejemplo 9, por ejemplo 7-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1β-il]heptanóico racémico(VA) y los otros ácidos libres de fórmula

25



341464

5 VA correspondiente a los ésteres de fórmula VA nombrados después de Ejemplo 9, se producen los ácidos libres de fórmula VIA, por ejemplo ácido 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentan-1 β -11] heptanóico racémico (VIA) y los otros ácidos libres de fórmula VIA nombrados después de Ejemplo 9. Los ácidos libres de fórmula VIA pueden ser purificados por cromatografía sobre sílica gel lavada con ácido o por otros medios convencionales para purificación de ácidos prostanóicos.

Ejemplo 10 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (IVB)

10 Una mezcla de 10 g. de 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (IVA), 10 g. de dióxido de selenio, y 500 ml. de tetrahidrofurano se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que el análisis por cromatografía en capa delgada de una muestra indica ausencia sustancial del material de partida. La mezcla de reacción entonces se enfría y se filtra a través de Celite (coadyuvante de filtración de tierra de diatomáceas). El filtrado se evapora bajo presión reducida dando un residuo que se disuelve en acetato de etilo y se filtra. El filtrado se lava con sulfuro de amonio acuoso, amoníaco acuoso diluido, ácido clorhídrico diluido, bicarbonato de sodio acuoso y agua, luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (IVB). El residuo así obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo en ciclohexano y se cromatografió sobre 1000 g. de sílica gel,

15

20

25

341464

eluyendo con cantidades crecientes de acetato de etilo en ciclohexano.

Las fracciones eluidas se evaporaron hasta sequedad y los residuos indentificados por su absorción U.V. a 231-234 m μ y desarrollo de absorción a 278 m μ por tratamiento con hidróxido de sodio 0.5 N. a 37°C., son considerados para dar 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVB).

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 10 pero sustituyendo 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il] heptanoato de etilo racémico (IVA) como material de partida por otros compuestos de fórmula IVA, y compuestos de fórmulas VA y VIA, por ejemplo:

1. 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]propionato de etilo racémico (IVA),
2. 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVA),
3. 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVA),
4. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA),
5. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VIA),
6. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]propionato de etilo racémico (VIA),
7. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VIA),
8. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de



341464

metilo racémico (VIA),

9. 7-[5-oxo-2β-(3-oxobutil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VIA),

y semejantes, se producen:

- 5 1. 3-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1β-il]propionato de etilo racémico (IVB),
- 2. 5-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (IVB),
- 3. 3-metil-5-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (IVB),
- 10 4. 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxo-1-butenil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (IVB),
- 5. 7-[5-oxo-2β-(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VIB),
- 15 6. 3-[5-oxo-2β-(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1β-il]propionato de etilo racémico (VIB),
- 7. 5-[5-oxo-2β-(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VIB),
- 8. 3-metil-5-[5-oxo-2β-(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VIB),
- 20 9. 7-[5-oxo-2β-(3-oxo-1-butenil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VIB), y semejantes.

Sustituyendo los ácidos libres de fórmulas IVA y VIA como materiales de partida en el proceso de Ejemplo 10, por ej., ácido 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-il]heptanóico racémico (IVA)

25

- 6 JUN 1954



-114-

2238

341464

5 y los otros ácidos libres de fórmulas IVA y VIA correspondientes a los ésteres de fórmulas IVA y VIA nombrados después de ejemplo 10, se produce los ácidos libres de fórmulas IVB y VIB, por ejemplo, 7-[3 α -hidróxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -il]heptanóico racémico (IVB) y los otros ácidos libres de fórmulas IVB y VIB correspondientes a los ésteres de fórmulas IVB y VIB nombrados después de Ejemplo 10. Los ácidos libres de fórmulas IVB y VIB pueden ser purificados por cromatografía sobre sílica gel lavada con ácido o por otros medios convencionales para purificación de ácidos prostanoicos.

10 Es de hacerse notar que en estos otros ejemplos solamente aquellos compuestos con una estructura 3-hidroxi-5-oxo en el anillo de 5 miembros (es decir, derivados de IVA) darán un producto que cuando se trata con base da una absorción de 278 m μ en el ultravioleta.

15 Ejemplo 11 ácido 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptanóico de etilo racémico (VB)

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 8 pero sustituyendo 7-[3 α ,hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico(IVA) como material de partida por un compuesto de fórmula IVB, por ejemplo:

1. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVB),
2. 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -il]propionato de etilo racémico (IVB),
- 25 3. 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -il]pentanoato



341464

de metilo racémico (IVB),

4. 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVB),

5. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-butenil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVB),

los ácidos libres correspondientes a los ésteres anteriores, y semejantes, se produce:

1. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VB),

10 2. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -il]propionato de etilo racémico (VB),

3. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VB),

15 4. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VB),

5. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-butenil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VB),

los ácidos libres correspondientes a los ésteres anteriores, y semejantes.

20 Ejemplo 12 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVC)

Una solución de 300 mg. de 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-oetil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA) en 30 ml. de metanol se enfría en un baño de hielo y se revuelve mientras se agrega 0.25 equivalente molecular de borohidruro de sodio en

25

341464

100 ml. de metanol frío en porciones durante un período de 2 minutos. Se continua revolviendo mientras se enfría en un baño de hielo durante 20 minutos, después a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se neutraliza con ácido acético diluido y se concentra por evaporación bajo presión reducida hasta aproximadamente 2/3 de volumen, y se agregan 25 ml. de agua después de lo cual se continúa la concentración hasta que la mayor parte del metanol haya sido eliminado. La mezcla residual se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extra tres veces con éter. Los extractos de éter se mezclan, se lavan con agua, se secan y se evaporan bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por 7[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico(IVC) que puede purificarse más por cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo para obtener el producto deseado.

15 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 12 pero sustituyendo 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA) como material de partida por otros compuestos de fórmula IVA y compuestos de fórmulas VA, VIA, IVB, VB y VIB, por ejemplo:

1. 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]propionato de etilo racémico (IVA),
2. 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVA),
3. 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il] pentanoato de metilo racémico (IVA),
4. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de



- etilo racémico (IVA),
- 5. 7-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1β-11]heptanoato de etilo racémico (VA),
- 6. 3-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1β-11]propionato de etilo racémico (VA),
- 5
- 7. 5-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1β-11]pentanoato de metilo racémico (VA),
- 8. 3-metil-5-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1β-11]pentanoato de metilo racémico (VA),
- 10
- 9. 7-[5-oxo-2β-(3-oxobutil)-3-ciclopenten-1β-11]heptanoato de etilo racémico (VA),
- 10. 7-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)-ciclopent-1β-11]heptanoato de etilo racémico (VIA),
- 11. 3-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-11]propionato de etilo racémico (VIA),
- 15
- 12. 5-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-11]pentanoato de metilo racémico (VIA),
- 13. 3-metil-5-[5-oxo-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-11]pentanoato de metilo racémico (VIA),
- 20
- 14. 7-[5-oxo-2β-(3-oxobutil)ciclopent-1β-11]heptanoato de etilo racémico (VIA),
- 15. 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1β-11]heptanoato de etilo racémico (IVB),
- 25
- 16. 3-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1β-11]propionato de etilo racémico (IVB),



341464

- 17. 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -11] pentanoato de metilo racémico (IVB),
- 18. 3-metil-5-(3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1- β -11]pentanoato de metilo racémico (IVB),
- 19. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-butenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (IVB),
- 20. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VB),
- 21. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]propionato de etilo racémico (VB),
- 22. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11] pentanoato de metilo racémico (VB),
- 23. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VB),
- 24. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-butenil)-3-ciclopenten-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VB),
- 25. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VIB),
- 26. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -11]propionato de etilo racémico (VIB),
- 27. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VIB),
- 28. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VIB),
- 29. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-butenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo



racémico (VIB),

341464

y semejantes, se producen

1. 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -11]propionato de etilo racémico (IVC),
- 5 2. 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (IVC),
3. 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (IVC),
4. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-hidroxiobutil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (IVC),
- 10 5. 7-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VC),
6. 3-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -11]propionato de etilo racémico (VC),
- 15 7. 5-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VC),
8. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VC),
9. 7-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiobutil)-3-ciclopenten-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VC),
- 20 10. 7-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VIC),
11. 3-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -11]propionato de etilo racémico (VIC),
- 25 12. 5-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo



E6 JU...

2238

341464

racémico (VIC),

- 13. 3-metil-5-[5-oxo-2β-(3-hidroxiocetil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VIC),
- 5 14. 7-[5-oxo-2β-(3-hidroxiobutil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VIC),
- 15. 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-octenil)-ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (IVC),
- 16. 3-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1β-il]propionato de etilo racémico (IVC),
- 10 17. 5-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (IVC),
- 18. 3-metil-5-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (IVC),
- 15 19. 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-butenil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (IVC),
- 20 20. 7-[5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VC),
- 21. 3-[5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1β-il]propionato de etilo racémico (VC),
- 20 22. 5-[5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopent-en-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VC),
- 23. 3-metil-5-[5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VC),
- 25 24. 7-[5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-butenil)-3-ciclopenten-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VC),



- 25. 7-[5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1β-11]heptanoato de etilo racémico (VIC),
- 26. 3-[5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1β-11]propionato de etilo racémico (VIC),
- 5 27. 5-[5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1β-11]pentanoato de metilo racémico (VIC),
- 28. 3-metil-5-[5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1β-11]pentanoato de metilo racémico (VIC),
- 29. 7-[5-oxo-2β-(3-hidroxi-1-butenil)ciclopent-1β-11]heptanoato de etilo racémico(VIC) y semejantes.

10

Sustituyendo por los ácidos libres de fórmulas IVA, VA, VIA, IVB, VB y VIB como materiales de partida en el proceso de Ejemplo 12, por ej., ácido 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1β-11]heptanóico racémico (IVA) y los otros ácidos libres de fórmulas IVA, VA, VIA, IVB, VB y VIB correspondientes a los ésteres de fórmulas IVA, VA, VIA, IVB, VB y VIB nombrados después de Ejemplo 12, se producen los ácidos libres de fórmulas IVC, VC y VIC, por ejemplo ácido 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-hidroxiocetil)ciclopent-1β-11]heptanóico racémico (IVC) y los otros ácidos libres de fórmulas IVC, VC y VIC correspondientes a los ésteres de fórmulas IVC, VC y VIC nombrados después de Ejemplo 12. Los ácidos libres de fórmulas IVC, VC y VIC pueden ser purificados por cromatografía sobre sílica gel lavada con ácido o por otros medios convencionales para purificación de ácidos prostanóicos.

15

20

Ejemplo 13 7-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-hidroxi-octil)ciclopent-1β-

25

11]heptanoato de etilo racémico (IVD) y 7-[3α,5β-dihidroxi-



341464

2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVD).

5 Una solución de 300 mg. de 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-ocetil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IV A) en 30 ml. de metanol se enfría en un baño de hielo y se revuelve mientras se agrega una mezcla fría de 1 g. de borohidruro de sodio y 100 ml. de metanol en porciones durante un período de 2-minutos. Se continúa revolviendo mientras se enfría con un baño de hielo durante 20 minutos, luego se continúa revolviendo mientras la mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente. La mezcla entonces se neutraliza con ácido acético acuoso diluido y se evapora bajo presión reducida hasta aproximadamente 2/3 de volumen, después de lo cual se agregan 25 ml. de agua y se continúa la concentración hasta que la mayor parte del metanol haya sido eliminada. La mezcla residual se acidifica con 10 ácido clorhídrico diluido y se extrae tres veces con éter. Los extractos etéreos se mezclan, se lavan con agua, se secan y se evaporan bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVD) y 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il] 15 heptanoato de etilo racémico (IVD). 20

El residuo así obtenido se disuelve en acetato de etilo y se cromatografía sobre 30 g. de sílica gel. La columna se eluye con acetato de etilo tomando fracciones de 30 ml. y las fracciones eluidas se evaporan. Los residuos obtenidos se examinan por cromatografía en 25 capa delgada (sílica gel desarrollada con acetato de etilo) y las



341464

fracciones compuestas por 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVD) se identifican comparando con una muestra de referencia, obtenidas por ejemplo como en la Preparación 34. Aquellas fracciones que forman un pico de elución que tiene una movilidad similar pero francamente diferente son mezcladas como 7-[3 α ,5 β -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVD). El 5 β -hidroxi compuesto se eluye despues que el 5 α .

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 13 pero sustituyendo 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA) como material de partida por otros compuestos de fórmula IV A y compuestos de fórmulas VA, VIA, IVB, VB, y VIB, por ejemplo:

1. 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]propionato de etilo racémico (IVA),
- 15 2. 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVA),
3. 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IV A),
4. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVA),
- 20 5. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -il]-heptanoato de etilo racémico (VA),
6. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -il] propionato de etilo racémico (VA),
- 25 7. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -il]-pentanoato de metilo



341464

racémico (VA),

8. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VA),
- 5 9. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxobutil)-3-ciclopenten-1 β -il]-heptanoato de etilo racémico (VA),
- 10 10. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-heptanoato de etilo racémico (VIA),
11. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-propionato de etilo racémico (VIA),
12. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VIA),
13. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VIA),
- 15 14. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 β -il]-heptanoato de etilo racémico (VIA),
- 15 15. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVB),
16. 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -il] propionato de etilo racémico (IVB),
- 20 17. 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVB),
18. 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVB),
- 25 19. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxo-1-butenil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVB),



-125-

2238

341464

- 6 JUN. 1961

20. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VB),
21. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]propionato de etilo racémico (VB),
- 5 22. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VB),
23. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VB),
24. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-butenil)-3-ciclopenten-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VB),
- 10 25. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VIB),
26. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -11]propionato de etilo racémico (VIB),
- 15 27. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VIB),
28. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VIB),
29. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-butenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VIB),
- 20 y semejantes, se producen
1. 3-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -11]propionato de etilo racémico (IVD) y
- 3-[3 α ,5 β -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -11]propionato de etilo racémico (IVD),
- 25

34⁻¹²⁶⁻1464



2238

2. 5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVD) y
5-[3 α ,5 β -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVD),
- 5 3. 3-metil-5-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVD) y
3-metil-5-[3 α ,5 β -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (IVD),
- 10 4. 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiobutil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVD) y
7-3 α ,5 β -dihidroxi-2 β -(3-hidroxiobutil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (IVD),
5. 7-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VD) y
- 15 7-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VD),
6. 3-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -il]propionato de etilo racémico (VD) y
3-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -il]propionato de etilo racémico (VD),
- 20 7. 5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VD) y
5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VD),
- 25 8. 3-metil-5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -il]



341464

- pentanoato de metilo racémico (VD) y

3-metil-5-[5β-hidroxi-2β-(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1β-il]

pentanoato de metilo racémico (V D),
- 5 9. 7-[5α-hidroxi-2β-(3-hidroxiobutil)-3-ciclopenten-1β-il]heptanoato de etilo racémico (V D) y

7-[5β-hidroxi-2β-(3-hidroxiobutil)-3-ciclopenten-1β-il]heptanoato de etilo racémico (V D),
- 10 10. 7-[5α-hidroxi-2β-(3-hidroxiocetil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VI D) y

7-[5β-hidroxi-2β-(3-hidroxiocetil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VI D),
- 15 11. 3-[5α-hidroxi-2β-(3-hidroxiocetil)ciclopent-1β-il]propionato de etilo racémico (VI D) y

3-[5β-hidroxi-2β-(3-hidroxiocetil)ciclopent-1β-il]propionato de etilo racémico (VI D),
- 12. 5-[5α-hidroxi-2β-(3-hidroxiocetil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VI D) y

5-[5β-hidroxi-2β-(3-hidroxiocetil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VI D),
- 20 13. 3-metil-5-[5α-hidroxi-2β-(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VI D) y

3-metil-5-[5β-hidroxi-2β-(3-hidroxiocetil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (VI D),
- 25 14. 7-[5α-hidroxi-2β-(3-hidroxiobutil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VI D) y



341464

7-[5β-hidroxi-2β-(3-hidroxi-butil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (VI D),

15. 7-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-hidroxi-1-octenil)-ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (IV D) y

5

7-[3α,5β-dihidroxi-2β-(3-hidroxi-1-octenil)-ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (IV D),

16. 3-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-hidroxi-1-octenil)-ciclopent-1β-il]propionato de etilo racémico (IV D) y

10

3-[3α,5β-dihidroxi-2β-(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1β-il]propionato de etilo racémico (IV D),

17. 5-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (IV D) y

5-[3α,5β-dihidroxi-2β-(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (IV D),

15

18. 3-metil-5-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (IV D) y

3-metil-5-[3α,5β-dihidroxi-2β-(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1β-il]pentanoato de metilo racémico (IV D),

20

19. 7-[3α,5α-dihidroxi-2β-(3-hidroxi-1-butenil)-ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (IV D) y

7-[3α,5β-dihidroxi-2β-(3-hidroxi-1-butenil)ciclopent-1β-il]heptanoato de etilo racémico (IV D),

20. 7-[5α-hidroxi-2β-(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1β-il]heptanoato de etilo racémico (V D) y

25

7-[5β-hidroxi-2β-(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1β-il]



341464

- heptanoato de etilo racémico (V D),
21. 3-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]propionato de etilo racémico (V D) y
- 5 3-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]propionato de etilo racémico (V D),
22. 5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (V D) y
- 5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (V D),
- 10 23. 3-metil-5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (V D) y
- 3-metil-5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (V D),
- 15 24. 7-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-butenil)-3-ciclopenten-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (V D) y
- 7-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-butenil)-3-ciclopenten-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (V D),
25. 7-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VI D) y
- 20 7-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VI D),
26. 3-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]propionato de etilo racémico (VI D) y
- 25 3-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]propionato de etilo racémico (VI D),



- 27. 5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VI D) y
5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VI D),
- 5 28. 3-metil-5-[5 α -hidroxi-2 β -(3 α -hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VI D) y
3-metil-5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VI D),
- 10 29. 7-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-butenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VI D) y
7-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-butenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VI D),

y semejantes.

Sustituyendo por los ácidos libres de fórmulas IV A, V A, VI A, IV B, V B, y VI B como materiales de partida en el proceso de Ejemplo 13 por ej., ácido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanóico racémico (IV A) y los otros ácidos libres de fórmulas IV.A, V A, VI A, IV B, V B, y VI B correspondientes a los ésteres de fórmulas IV A, V A, VI A, IV B, V B y VI B nombrados después de Ejemplo 13, se producen los ácidos libres de fórmulas IV D, V D y VI D, por ej., ácido 7-[3 α ,5 α (y 5 β)-dihidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]-heptanóico racémico (IV D) y los otros ácidos libres de fórmulas IV D, V D, y VI D correspondientes a los ésteres de fórmulas IV D, V D y VI D nombrados después de Ejemplo 13. Los ácidos libres de fórmulas IV D, V D y VI D pueden purificarse por cromatografía sobre sílica gel



341464

lavada con ácido o por otros medios convencionales para purificación de ácidos prostanóicos.

Ejemplo 14 7-(4,4α,5,6,7,7αβ-hexahidro-2-pentil-6-oxociclopenta[b]piran-5-ilideno)-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III B), 7-(2,3,4,4α,5,6,7,7αβ-octahidro-2-pentilideno-6-oxociclopenta[b]piran-5-ilideno)-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III B') y 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxo-octil)ciclopentilideno]-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III E)

5

10

Una solución de 6.8 g. de una mezcla compuesta por 7-(4,4α,5,6,7,7αβ-hexahidro-6α-hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5β-il)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico(II B) y 7-(2,3,4,4α,5,6,7,7αβ-octahidro-6α-hidroxi-2-pentilidene-ciclopenta[b]piran-5β-il)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (II B') en una mezcla de 30 ml. de dimetil sulfóxido anhidro, 30 ml. de benceno, 1.6 ml. de piridina y 0.8 ml. de ácido trifluoroacético se prepara y se revuelve bajo nitrógeno a la temperatura ambiente (aproximadamente 25°C.) mientras se agregan 12.4 g. de dicitclohexilcarbodiimida. Se continúa revolviendo durante aproximadamente 20 horas. Entonces se agrega éter seguido por una

15

20

solución de 5.4 g. de ácido oxálico en 50 ml. de metanol. Se continúa revolviendo por otra hora, luego se agregan aproximadamente 600 ml. de agua y la mezcla se filtra para eliminar la dicitcloéxilurea insoluble. La fase orgánica en el filtrado se separa y se lava con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, luego con agua, y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La solución así obtenida se

25



341464

evapora bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-2-pentil-6-oxociclopenta[b]piran-5-ilidene)-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III B), 7-(2,3,4,4 α ,5,6,7,7 β -octahidro-2-pentilideno-6-oxociclopenta[b]-piran-5-ilideno)-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III B), y 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentilideno]-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III E). Los productos de fórmulas III B y III B' pueden separarse del producto de fórmula III E por cromatografía sobre sílica gel usando porcentajes crecientes de acetato de etilo en ciclohexano por elución. Las fracciones se identifican por su comportamiento característico sobre cromatografía en capa delgada y por su espectro infrarrojo. Cuando se desea sólo 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentilideno]-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III E), el residuo compuesto por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5-ilideno)-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III B), el correspondiente compuesto de fórmula III B' y 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentilideno]-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III E) se disuelven en aproximadamente 100 ml. de acetona y se agregan 10 ml. de ácido clorhídrico 0.1 N. La mezcla se deja en reposo durante 1 hora a la temperatura ambiente luego se neutraliza con bicarbonato de sodio acuoso y se evapora bajo presión reducida hasta que la mayor parte de la acetona ha sido eliminada. El residuo se extrae con cloruro de metileno y el extracto de cloruro de metileno se evapora bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por 7-[3 α ,hidroxi-5-oxo-2 β -



- 6 JUN -

341464

(3-oxooctil)ciclopentilideno]-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III E), que puede purificarse más por cromatografía sobre sílica gel como se describe anteriormente.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 14 pero sustituyendo el 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il]-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico(II B) como material de partida por otros compuestos de fórmula II B y II B', por ejemplo:

1. (4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)acrilato de etilo racémico (II B),
- 10 2. 5-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)-2,4-pentadienoato de metilo racémico (II B),
3. 3-metil-5-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)-2,4-pentadienoato de metilo racémico (II B),
- 15 4. 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6 α -hidroxi-2-metilciclopenta[b]piran-5 β -il)-2,4,6-heptatrienoato de etilo racémico (II B),

y los correspondientes compuestos de fórmula II B' y semejantes. se producen:

1. 3-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-2-pentil-6-oxociclopenta[b]piran-5-ilideno)propionato de etilo racémico (III B) y 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentilideno] propionato de etilo racémico (III E),
- 20 2. 5-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-2-pentil-6-oxociclopenta[b]piran-5-ilideno)-3-pentanoato de metilo racémico (III B) y 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentilideno]-3-pentenoato de metilo
- 25 racémico (III E),

341464



- 3. 3-metil-5-(4,4α,5,6,7,7αβ-hexahidro-2-pentil-6-oxociclopenta [b]piran-5-ilideno)-3-pentanoato de metilo racémico (III B) y 3-metil-5-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxooctil)-ciclopentilideno]-3-pentanoato de metilo racémico (III E),
- 5 4. 7-(4,4α,5,6,7,7αβ-hexahidro-2-metil-6-oxociclopenta[b]piran-5-ilideno)-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III B) y 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxobutil)ciclopentilideno]-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III E),

y los correspondientes compuestos de fórmula III B', y semejantes.

10 Ejemplo 15 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxooctil)-ciclopent-1α-11] heptanoato de etilo racémico (III D)

Una solución de 2.50 g. de 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxooctil)ciclopentilideno]-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III E) en 50 ml. de etanol se hidrogena en un hidrogenador a presión atmosférica en presencia de 0.2 g. de catalizador 5% rodio en alumina.

15 Después que se hubo absorbido aproximadamente la cantidad teórica de hidrógeno se detuvo la hidrogenación. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó bajo presión disminuida para dar un residuo compuesto por 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxooctil) ciclopent-1α-11]heptanoato de etilo racémico (III D). El residuo así obtenido se disolvió en 1:1 ciclohexano-acetato de etilo y se cromatografió sobre 150 g. de sílica gel, eluyendo con 1:1 ciclohexano-acetato de etilo. Aquellas fracciones que después de evaporación del solvente muestran la presencia de 7-[3α-hidroxi-5-oxo-2β-(3-oxooctil)ciclopent-1α-11]-heptanoato de etilo (III D) por análisis

20

25



341464

infrarrojo y por cromatografía en capa delgada se mezclan.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 15 pero sustituyendo 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentilideno]-3,5,-heptadienoato de etilo racémico (III E) como material de partida por otros

5

1. 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentilideno]propionato de etilo racémico (III E),
2. 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentilideno]-3-pentenoato de metilo racémico (III E),
- 10 3. 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentilideno]3-pentenoato de metilo racémico (III E),
4. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxobutil)ciclopentilideno]-3,5-heptadienoato de etilo racémico (III E),

y semejantes, se producen:

15

- 1 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 α -il]propionato de etilo racémico (III D),
2. 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 α -il]pentanoato de metilo racémico (III D),
3. 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 α -il]pentanoato de metilo racémico (III D),
- 20 4. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 α -il]heptanoato de etilo racémico (III D),

y semejantes.

Ejemplo 16 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 α -il)heptanoato de etilo racémico (III C)

25



341464

5 Una solución de 10.0 g. de 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (III A) en 3500 ml. de dioxano es irradiada en un reactor de cuarzo enfriado con agua usando una lámpara de vapor de mercurio de alta presión Hanovia hasta que se haya producido una isomerización sustancial como se juzga por análisis de alícuotas por cromatografía en capa delgada. El solvente entonces se separa por evaporación bajo presión reducida dejando un residuo compuesto por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 α -il)heptanoato de etilo racémico (III C) que puede purificarse más por cromatografía sobre sílica gel.

15 Alternativamente, calentando una solución de 1 g. de 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (III A) en 50 ml. de etanol en presencia de aproximadamente 250 mg. de catalizador pre-reducido 30% de paladio en carbón bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno también se produce 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentil-ciclopenta[b]piran-5 α -il)heptanoato de etilo racémico (III C). El catalizador paladio en carbón puede ser sustituido por nickel Raney, platino o cobalto hidrocarbonilo.

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 16, pero sustituyendo 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (III A) como material de partida por una mezcla compuesta por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 $\alpha\beta$ -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -il)heptanoato de etilo racémico (III A) y 7-(2,3,4-4 α ,

25

341464



5,6,7,7aβ-octahidro-6-oxo-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5β-11) heptanoato de etilo racémico (III A') se produce una mezcla compuesta por 7-(4,4aα,5,6,7,7aβ-hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5α-11)heptanoato de etilo racémico (III C) y 7-(2,3,4,4aα,5,6,7,7aβ-octahidro-6-oxo-2-pentilideneciclopenta[b]piran-5α-11)heptanoato de etilo racémico (III C').

10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 16, pero sustituyendo 7-(4,4aα,5,6,7,7aβ-hexahidro-6-oxo-2-pentil-ciclopenta[b]piran-5β-11)heptanoato de etilo racémico (III A) como material de partida por otros compuestos de fórmula III A y III A', por ejemplo:

1. 3-(4,4aα,5,6,7,7aβ-hexahidro-6-oxo-2-pentil-ciclopenta[b]piran-5β-11)propionato de etilo racémico (III A),
2. 5-(4,4aα,5,6,7,7aβ-hexahidro-6-oxo-2-pentil-ciclopenta[b]piran-5β-11)pentanoato de metilo racémico (III A),
- 15 3. 3-metil-5-(4,4aα,5,6,7,7aβ-hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5β-11)pentanoato de metilo racémico (III A),
4. 7-(4,4aα,5,6,7,7aβ-hexahidro-6-oxo-2-metil-ciclopenta[b]piran-5β-11)heptanoato de etilo racémico (III A),

20 los correspondientes compuestos designados III A', y semejantes, se producen:

1. 3-(4,4aα,5,6,7,7aβ-hexahidro-6-oxo-2-pentil-ciclopenta[b]piran-5α-11)propionato de etilo racémico (III C),
2. 5-(4,4aα,5,6,7,7aβ-hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5α-11)pentanoato de metilo racémico (III C),
- 25 3. 3-metil-5-(4,4aα,5,6,7,7aβ-hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta-[b]-



341464

piran-5 α -11)pentanoato de metilo racémico (III C),

4. 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6-oxo-2-metil-ciclopenta[b]piran-5 α -11)heptanoato de etilo racémico (III C),

los correspondientes compuestos designados III C', y semejantes.

Ejemplo 17 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 α -11]heptanoato de etilo racémico (III D)

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 5 pero sustituyendo 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 β -11)heptanoato de etilo racémico (III A) y el correspondiente compuesto designado III A' como material de partida por 7-(4,4 α ,5,6,7,7 β -hexahidro-6-oxo-2-pentilciclopenta[b]piran-5 α -11)heptanoato de etilo racémico (III C) y el correspondiente compuesto designado III C', se produce 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 α -11]heptanoato de etilo racémico (III D).

De la misma manera, siguiendo el procedimiento de Ejemplo 5 pero sustituyendo como material de partida por otros compuestos de fórmula III C y III C', por ejemplo aquellos nombrados después de Ejemplo 16, se producen los correspondientes compuestos de fórmula III D.

Ejemplo 18 Acido 4-butil-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-2,5-dioxo-1 β -indanoheptanóico racémico (VII) y bisoxima.

Una solución de 125 mg. de ácido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanóico racémico (IVA) en 10 ml. de etanol se mezcló con 10 ml. de hidróxido de sodio acuoso 1 N y la mezcla se calentó a 80°C. durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se concentró bajo presión reducida hasta que se



hubo separado la mayor parte del etanol. La solución restante se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con cloruro de sodio acuoso, se secó y se evaporó bajo presión disminuída para dar

5 116 mg. de un residuo compuesto por ácido 4-butí-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-2,5;-díoxo-1 β -indaneheptanóico racémico (VII). El residuo así obtenido se disolvió en benceno y se cromatografió sobre sílica gel. La elución con 20% acetato de etilo- 80% benceno y evaporación de los eluidos dió ácido 4-butí-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-2,5-díoxo-

10 1 β -indaneheptanóico racémico (VII) que tiene el análisis siguiente:

Infrarrojo (solución CH₂Cl₂): Bandas principales a 3400, 3150, 2680, 1750, 1720 y 1245 cm⁻¹.

Resonancia magnética nuclear: Bandas principales: 53 c.p.s. (triplete) y 138 c.p.s.(multiplete amplio)

15 Una solución de 173 mg. de ácido 4-butí-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-2,5-díoxo-1 β -indanoheptanóico racémico (VII) en 2 ml. de metanol se mezcló con una solución de 350 mg. de clorhidrato de hidroxilamina y 400 mg. de acetato de sodio en una mezcla de 2 ml. de metanol y 2 ml. de agua y se dejó en reposo durante la noche

20 a la temperatura ambiente. Se separó un precipitado cristalino blanco. La mezcla se enfrió y el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con metanol acuoso y se secó. El producto así obtenido se recrystalizó de metanol acuoso para dar bisoxima del ácido 4-butí-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-2,5-díoxo-1 β -indaneheptanóico racémico

25 como agujas finas que funden a 198-200°C. (descomposición)



y que tienen el análisis siguiente:

Calculado para $C_{20}H_{34}O_4N$: C, 65.54; H, 9.35; N, 7.65

Hallado: C, 65.17; H, 9.35; N, 7.46.

Infrarrojo: Bandas principales (Nujol) a 3250, 3130, 2620,

2540, 1695, 1660, 1290, 1205, 955, 940, y 928 cm^{-1} .

El ácido 4-butyl-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-2,5-dioxo-1 β -indanoheptanóico racémico tiene actividad depresora del sistema nervioso central y es útil como sedante para mamíferos, incluyendo seres humanos. Puede administrarse por vía oral o parenteral en formas posológicas generalmente empleadas para tal administración.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 18, pero sustituyendo ácido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il] heptanóico racémico (IVA) como material de partida por otros compuestos de fórmula IVA, por ejemplo:

1. ácido 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il] propiónico racémico (IVA),
 2. ácido 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il] pentanóico racémico (IVA),
 3. ácido 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]pentanóico racémico (IVA),
 4. ácido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxobutil)-ciclopent-1 β -il] heptanóico racémico (IVA), y semejantes se producen
1. ácido 4-butyl-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-2,5-dioxo-1 β -indane-propiónico racémico (VII),
 2. ácido 4-butyl-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-2,5-dioxo-1 β -indane-



341464

pentanóico racémico (VII),

3. ácido 3-metil-4-butil-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-2,5-dioxo-1 β -indanopentanóico racémico (VII),

4. ácido 3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-2,5-dioxo-1 β -indaneheptanóico racémico (VII), y semejantes.

Ejemplo 19 Acido 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-(β -11)]heptanóico racémico (VA)

Siguiendo el procedimiento de Preparación 32 pero sustituyendo 7-[3 α ,5 α -dihidroxi-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (IB) como material de partida por 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -11]-heptanoato de etilo racémico (VA) se produce ácido 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -11]heptanóico racémico (VA).

De la misma manera, sustituyendo por otros ésteres de fórmula VA y ésteres de fórmulas VI A, VB, VIB, VC, VIC, VD, VID, IIIIE y IIID por ejemplo:

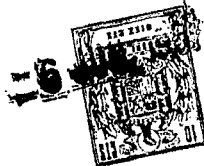
1. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -11]propionato de etilo racémico (VA),

2. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VA),

3. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-3-ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VA),

4. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxobutil)-3-ciclopenten-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VA),

5. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo



341464

racémico (VIA),

6. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]propionato de etilo racémico (VIA),

5

7. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VIA),

8. 3-metil[5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VIA),

9. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxobutil)-ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VIA),

10

10. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VB),

11. 3-[5-oxo-1 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -il]propionato de etilo racémico (VB),

15

12. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VB),

13. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VB),

14. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-butenil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VB),

20

15. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VIB),

16. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-ciclopent-1 β -il]propionato de etilo racémico (VIB),

25

17. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-ciclopent-1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VIB),

341464



2238

18. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -11]
pentanoato de metilo racémico (VIB),
19. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-butenil)-ciclopent-1 β -11]heptanoato de
etilo racémico (VIB),
- 5 20. 7-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -11]heptanoato de
de etilo racémico (VC)
21. 3-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -11]propionato
de etilo racémico (VC),
22. 5-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato
10 de metilo racémico (VC),
23. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -11]
pentanoato de metilo racémico (VC),
24. 7-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiobutil)-3-ciclopenten-2 β -11]heptanoato
de etilo racémico (VC),
- 15 25. 7-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 β -11]heptanoato de
etilo racémico (VIC),
26. 3-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 β -11]propionato de
etilo racémico (VIC).
27. 5-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 β -11]pentanoato de
20 metilo racémico (VIC),
28. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -11]penta-
noato de metilo racémico (VIC),
29. 7-[5-oxo-2 β -(3-hidroxiobutil)-ciclopent-1 β -11]heptanoato de
etilo racémico (VIC),
- 25 30. 7-[5-oxo-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]

341464

heptanoato de etilo racémico (VC),

31. 3-[5-oxo-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -il]

propionato de etilo racémico (VC),

32. 5-[5-oxo-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -il]

5 pentanoato de metilo racémico (VC),

33. 3-metil-5-[5-oxo-1 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-

1 β -il]pentanoato de metilo racémico (VC),

34. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-butenil)-3-ciclopenten-1 β -il]heptanoato

de etilo racémico (VC),

10 35. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-ciclopent-1 β -il]heptanoato de etilo racémico (VIC),

36. 3-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-ciclopent-1 β -il]propionato de

etilo racémico (VIC),

37. 5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)-ciclopent-1 β -il]pentanoato de

15 metilo racémico (VIC),

38. 3-metil-5-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-octenil)ciclopent-1 β -il]penta-

noato de metilo racémico (VIC),

39. 7-[5-oxo-2 β -(3-oxo-1-butenil)-ciclopent-1 β -il]heptanoato de

etilo racémico (VIC),

20 40. 7-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -il]

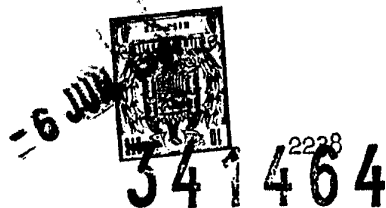
heptanoato de etilo racémico (VD),

41. 7-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -il]

heptanoato de etilo racémico (VD),

42. 3-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -il]

25 propionato de etilo racémico (VD),



43. 3-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -11] propionato de etilo racémico (VD),
44. 5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -11] pentanoato de metilo racémico (VD),
- 5 45. 5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-1 β -11]penta-
noato de metilo racémico (VD),
46. 3-metil-5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-
1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VD),
47. 3-metil-5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-3-ciclopenten-
10 1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VD),
48. 7-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiobutil-3-ciclopenten-1 β -11]hepta-
noato de etilo racémico (VD),
49. 7-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiobutil)-3-ciclopenten-1 β -11]hepta-
noato de etilo racémico (VD),
- 15 50. 7-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 β -11]heptanoato
de etilo racémico (VID),
51. 7-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 β -11]heptanoato
de etilo racémico (VID),
52. 3-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 β -11]propionato
20 de etilo racémico (VID).
53. 3-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 β -11]propionato
de etilo racémico (VID),
54. 5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 β -11]pentanoato
de metilo racémico (VID),
- 25 55. 5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)-ciclopent-1 β -11]pentanoato
de metilo racémico (VID),

341464



56. 3-metil-5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -11] pentanoato de metilo racémico (VID),
57. 3-metil-5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiocetil)ciclopent-1 β -11] pentanoato de metilo racémico (VID),
58. 7-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxiutil)-ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VID),
59. 7-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiutil)-ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VID),
- 10 60. 7-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11] heptanoato de etilo racémico (VD),
61. 7-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11] heptanoato de etilo racémico (VD),
62. 3-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11] propionato de etilo racémico (VD),
- 15 63. 3-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11] propionato de etilo racémico (VD),
64. 5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11] pentanoato de metilo racémico (VD),
- 20 65. 5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11] pentanoato de metilo racémico (VD),
66. 3-metil-5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VD),
67. 3-metil-5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-3-ciclopenten-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VD),
- 25 68. 7-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-butenil)-3-ciclopenten-1 β -11]



341464

- heptanoato de etilo racémico (VD),
69. 7-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-butenil)-3-ciclopenten-1 β -11]
heptanoato de etilo racémico (VD),
70. 7-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]
5 heptanoato de etilo racémico (VID),
71. 7-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VID),
72. 3-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]
propionato de etilo racémico (VID),
- 10 73. 3-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)-ciclopent-1 β -11]
propionato de etilo racémico (VID),
74. 5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]
pentanoato de metilo racémico (VID),
75. 5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]
15 pentanoato de metilo racémico (VID),
76. 3-metil-5-[5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]pentanoato de metilo racémico (VID),
77. 3-metil-5-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-octenil)ciclopent-1 β -11]
pentanoato de metilo (VID),
- 20 78. 7-[5 α -hidroxi-1 β -(3-hidroxi-1-butenil)ciclopent-1 β -11]
heptanoato de etilo racémico (VID),
79. 7-[5 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-1-butenil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (VID),
80. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentilideno]-3,5-
25 heptadienoato de etilo racémico (IIIE),

341464

81. 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopentilideno]propionato de etilo racémico (IIIE),

82. 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentilideno]-3-pentenoato de metilo racémico (IIIE),

83. 3-metil-5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopentilideno]-3-pentenoato de metilo racémico (IIIE),

84. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxobutil)ciclopentilideno]-3,5-heptenoato de etilo racémico (IIIE),

85. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 α -il]heptanoato de etilo racémico (IIID),

86. 3-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 α -il]propionato de etilo racémico (IIID),

87. 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 α -il]pentanoato de metilo racémico (IIID),

88. 3-metil 5-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 α -il]pentanoato de metilo racémico (IIID),

89. 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxobutil)ciclopent-1 α -il]heptanoato de etilo racémico (IIID),

y semejantes como materiales de partida en el procedimiento de Preparación 32, se producen los ácidos libres correspondientes.

Ejemplo 20 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]heptanoato de metilo racémico (IVA)

Una solución de 0.2 g. de ácido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -il]-heptanóico racémico (IVA) en una mezcla de metanol y 9 ml. de éter dietílico se mezcla a la temperatura



ambiente (aproximadamente 25⁰C) con un exceso de diazometano en éter dietílico y se deja en reposo durante unos 15 minutos. La mezcla entonces se evapora hasta sequedad bajo presión reducida para obtener un residuo compuesto por 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de metilo racémico (IVA).

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 20 pero sustituyendo 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-etil-
 10 hexílico, ciclohexilmetílico, alílico, laurílico y semejantes de ácido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-ciclopent-1 β -11]heptanóico (IVA).

15 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 20 pero sustituyendo el ácido 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanóico como material de partida por otros ácidos libres de fórmulas IVA, VA, VIA, IVB, VB, VIB, IVC, VC, VIC, IVD, VD, VID, IIIE y IIIE, por ejemplo los ácidos libres correspondientes a los ésteres nombrados después de Ejemplo 20, se producen los metil ésteres de estos ácidos. De la misma manera, sustituyendo diazometano por otros diazoalcanos,
 20 por ejemplo aquellos nombrados anteriormente, se producen los correspondientes alquil ésteres de fórmulas IVA, VA, VIA, IVB, VB, VIB, IVC, VC, VIC, IVD, VD, VID, IIIE y IIIE.

Ejemplo 21 7-[3 α -acetoxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (IVA)

25 Una mezcla de 0.2 g. de 7-[3 α -hidroxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)-



341464

ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (IVA), 1 ml. de anhídrido acético y 1 ml. de piridina se deja en reposo a la temperatura ambiente durante unas 16 horas, luego se vierte en 50 ml. de éter y se lava varias veces con ácido clorhídrico diluído, después con bicarbonato de sodio acuoso. La solución etérea se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida para dar un residuo compuesto por 7-[3 α -acetoxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (IVA). El residuo así obtenido se cromatografía sobre sílica gel y se eluye con mezclas de ciclohexano-acetato de etilo conteniendo proporciones crecientes de acetato de etilo. La evaporación de los eluídos da fracciones esencialmente compuestas por 7-[3 α -acetoxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico puro (IVA). Las fracciones eluídas se eligen para análisis de cromatografía en capa delgada usando placas recubiertas con sílica gel y desarrollando con 33% de acetato de etilo - 67% ciclohexano.

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 21 pero sustituyendo con anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido acrílico, anhídrido crotónico, anhídrido ciclohexanocarboxílico, anhídrido benzóico, anhídrido naftóico, anhídrido p-clorofenoxiacético, anhídrido furóico y anhídrido alúrico, y semejantes se obtiene el correspondiente 7-[3 α -aciloxi-5-oxo-2 β -(3-oxooctil)ciclopent-1 β -11]heptanoato de etilo racémico (IVA).

Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 21, tratando compuestos de fórmulas IVA y IVB en donde Y es hidrógeno con un anhídrido



341464⁶

ácido, por ejemplo aquellos nombrados anteriormente, se produce el correspondiente monoacilato de fórmulas IVA y IVB.

5 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 21, tratando compuestos de fórmulas VC y VIC en donde Y' es hidrógeno con un anhídrido de ácido, por ejemplo aquellos nombrados anteriormente, se producen los correspondientes monoacilatos de fórmulas VC y VIC.

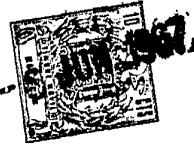
10 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 21, tratando compuestos de fórmula IVC en donde Y e Y' son hidrógeno con un anhídrido de ácido, por ejemplo aquellos nombrados anteriormente, se producen los correspondientes diacilatos de fórmula IVC.

15 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 21, tratando compuestos de fórmulas VD y VID en donde Y' y Y'' son hidrógeno con un anhídrido de ácido, por ejemplo aquellos nombrados anteriormente, se producen los correspondientes diacilatos de fórmulas VD y VID.

20 Siguiendo el procedimiento de Ejemplo 21, tratando compuestos de fórmulas IVD en donde Y, Y' e Y'' son hidrógeno con un anhídrido de ácido, por ejemplo aquellos nombrados anteriormente, se producen los correspondientes triacilatos de fórmula IVD.

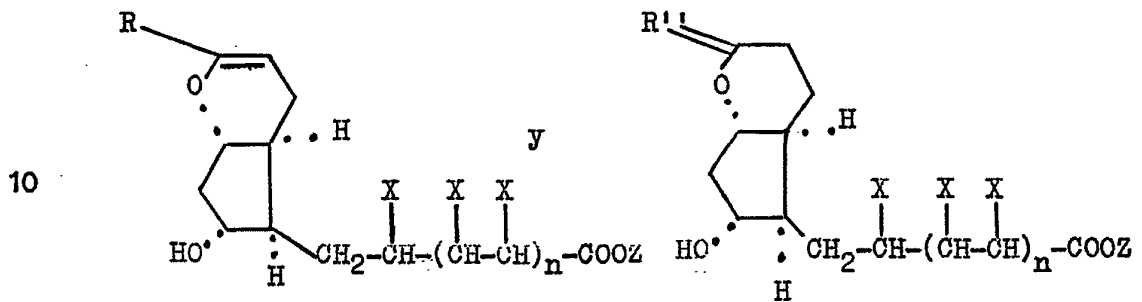
25

N O T A . -
= = = = =



La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la producción de compuestos relacionados con las prostaglandinas de las fórmulas

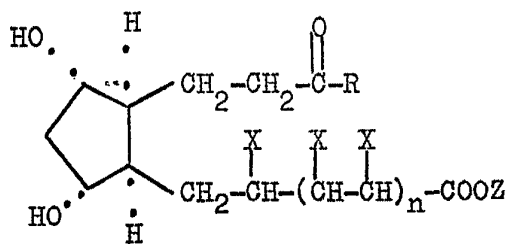


15

20

25

y los enantiómeros y mezclas racémicas de los mismos en donde R es un grupo alquilo conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, R'' es un grupo alquilideno 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, y n es 0, 1 ó 2, caracterizado porque consiste en ciclizar un compuesto de la fórmula

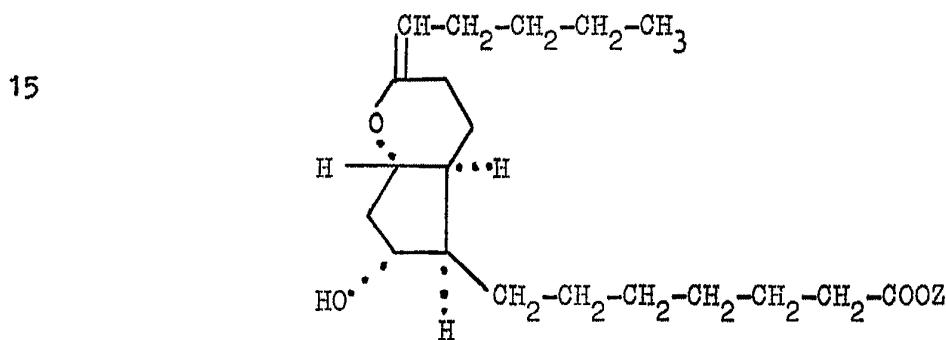
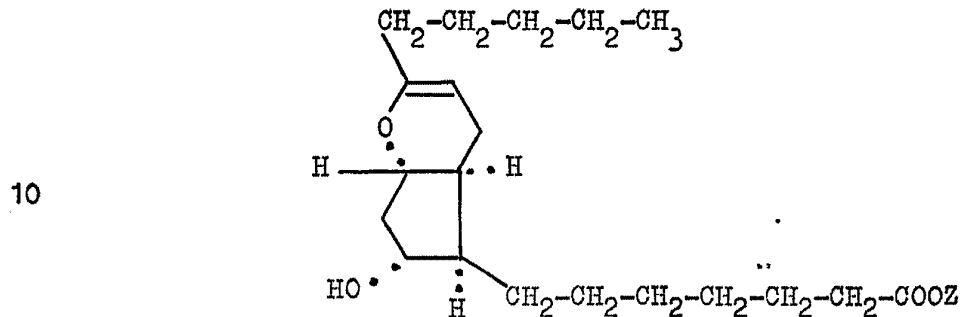


341464



y el enantiómero y la mezcla racémica del mismo, en don-
de R, X Z y n son como se definen anteriormente, calen-
tando a una temperatura superior a 100°C.

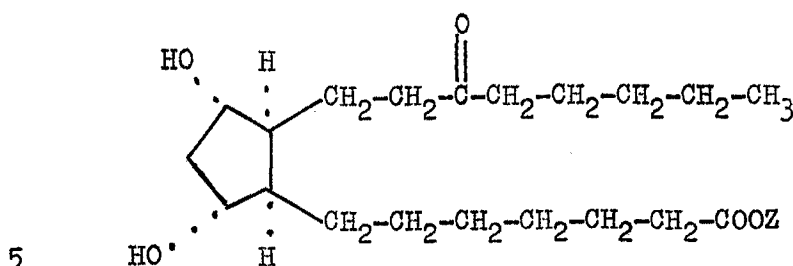
5 2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 1, para la producción de compuestos racémicos de
las fórmulas



20 en donde Z es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo contien-
do de 1 a 12 átomos de carbono, caracterizado porque con-
siste en ciclizar un compuesto racémico de la fórmula:



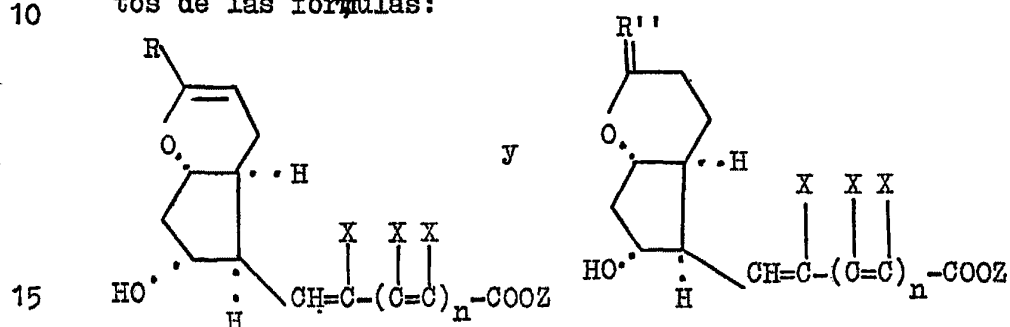
341464



en donde Z es como se define anteriormente calentando a una temperatura superior a 100°C

3.- Procedimiento para la producción de compues-

10 tos de las fórmulas:

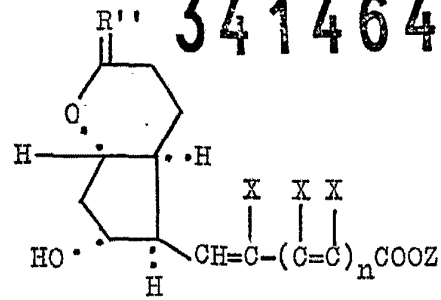
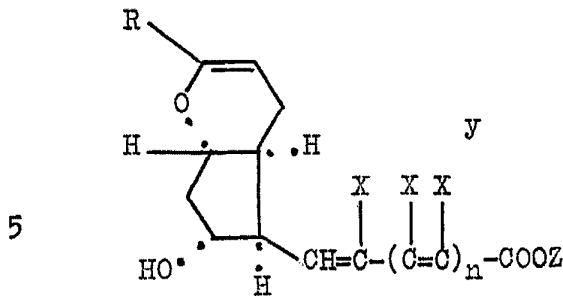


20 y los enantiómeros y las mezclas racémicas de los mismos en donde R es un grupo alquilo conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, R'' es un grupo alquilideno conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, X es hidrógeno o metilo con la condición de que no más de un grupo metilo puede estar presente en una cadena lateral dada, Z es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, y n es 0, 1 ó 2, caracterizado porque consiste en ciclizar un compuesto de la fórmula

25

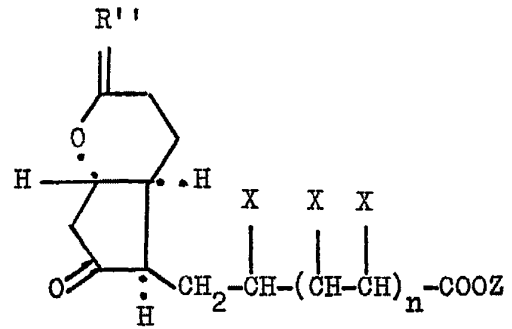
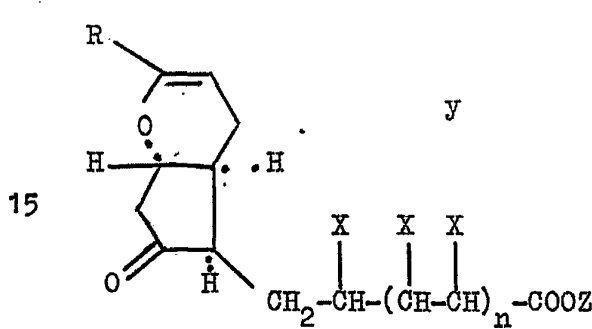


341464



y los enantiómeros y mezclas racémicas de los mismos, en don de R, R', X, Z y n son como se definen anteriormente, en presencia de un catalizador de hidrogenación.

10 5.- Procedimiento para la producción de compuestos de las fórmulas

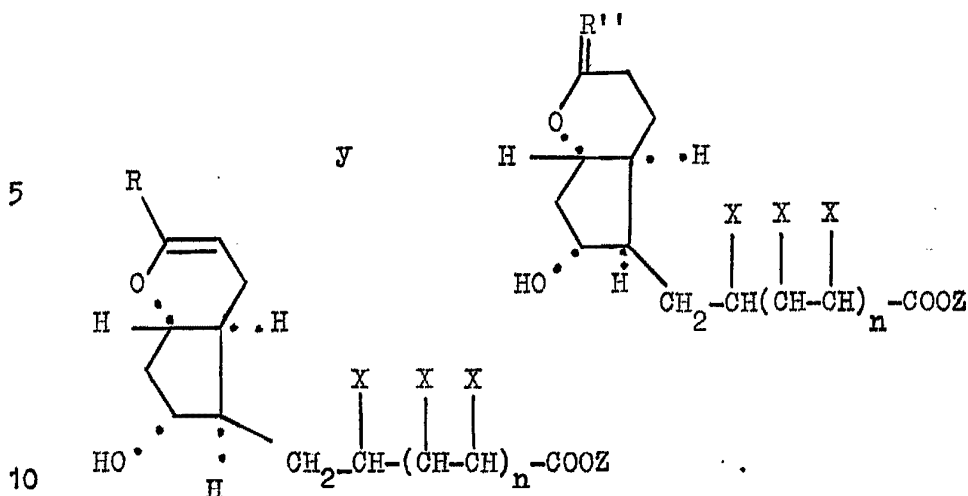


20 y los enantiómeros y las mezclas racémicas de los mismos en donde R es un grupo alquilo conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, R' es un grupo alquilideno conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, X es hidrógeno o metilo con la condición de que no más de un grupo metilo puede estar presente en una cadena lateral dada, Z es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo y n es 0, 1 ó 2, caracterizado porque con-



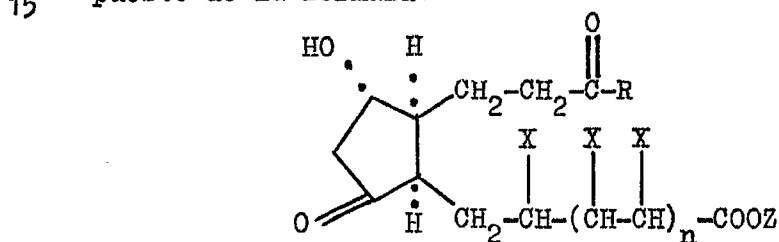
341464

siste en oxidar compuestos de las fórmulas:



y el enantiómero y mezclas racémicas del mismo, en donde R, R', X, Z y n son como se definen anteriormente.

6.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula:



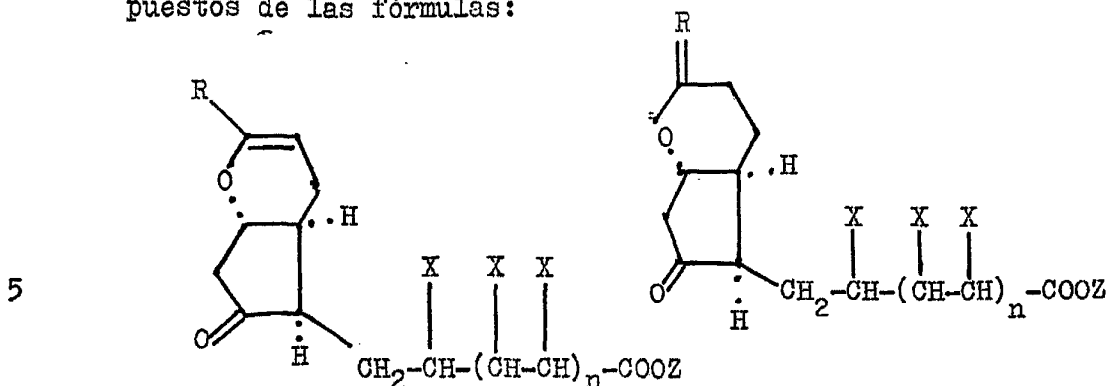
20 y el enantiómero y la mezcla racémica del mismo, en donde R es un grupo alquilo conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, X es hidrógeno o metilo con la condición de que no más de un grupo metilo puede estar presente en una cadena lateral dada, Z es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusive, y n

25 es 0, 1 ó 2, caracterizado porque consiste en tratar con -



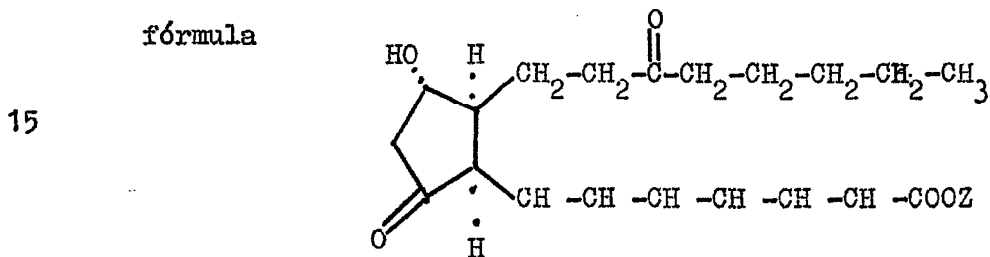
341464

puestos de las fórmulas:



y los enantiómeros y las mezclas racémicas de los mismos, en donde R, X, Z y n son como se definen anteriormente y R' es un grupo alquilideno conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, con un ácido.

7.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 6, para la producción de un compuesto racémico de la fórmula

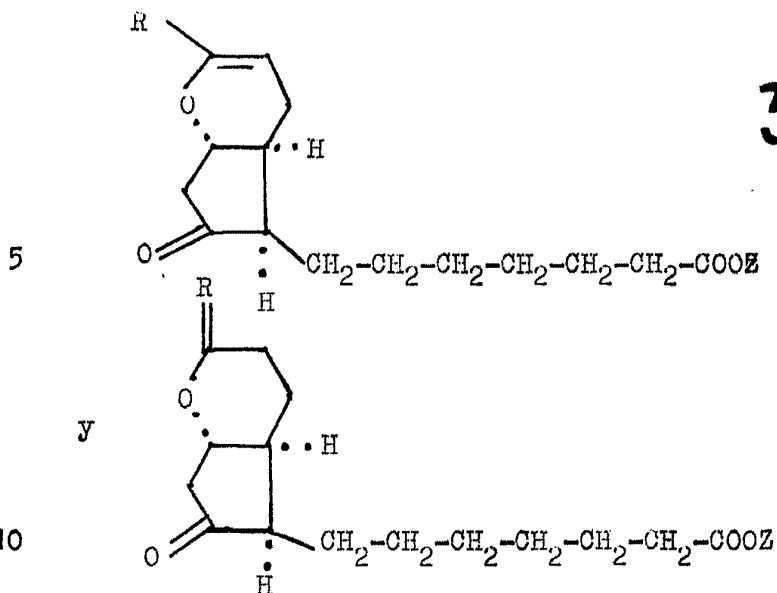


en donde Z es hidrógeno o un grupo hidrocarbilo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono inclusive, caracterizado porque consiste en tratar compuestos racémicos de las fórmulas:

20

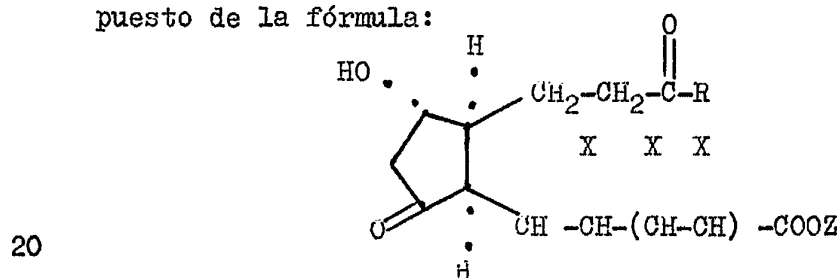


341464



en donde Z se define como anteriormente y R' es un grupo alquilideno conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, con un ácido.

15 8.- Procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula:

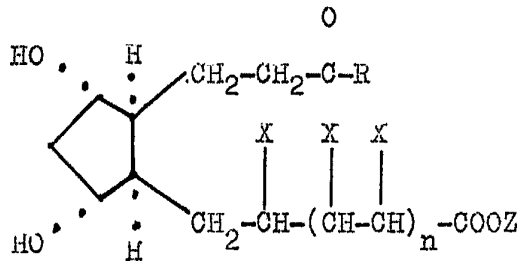


25 y el enantiómero y la mezcla racémica del mismo, en donde R es un grupo alquilo conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, X es hidrógeno ó metilo con la condición de que no más de un grupo metilo puede estar presente en una cadena lateral dada, Z es hidrógeno ó un grupo hidrocarbilo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, inclusi-

341464

ve, y n es 0, 1 ó 2, caracterizado porque consiste en ciclizar un compuesto de la fórmula

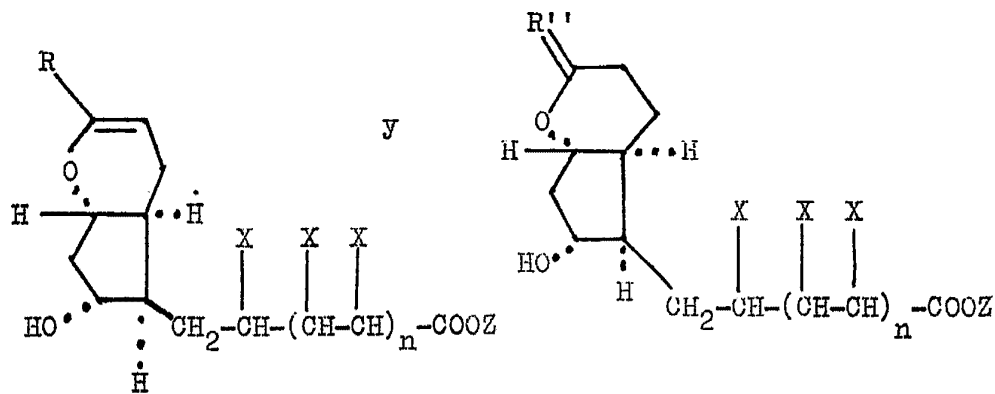
5



10

y el enantiómero y la mezcla racémica del mismo, en donde R, X, Z y n son como se definen anteriormente, calentando a una temperatura superior a 100°C. para obtener compuestos de las fórmulas:

15

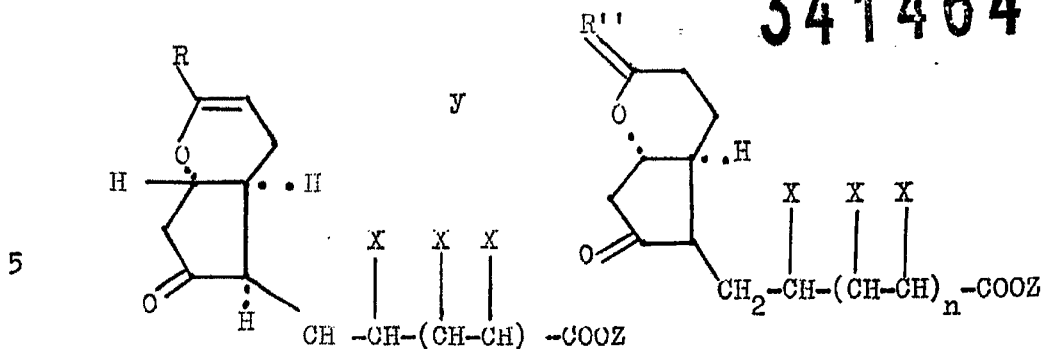


20

y los enantiómeros y las mezclas racémicas de los mismos, en donde R, X, Z y n son como se definen anteriormente y en donde R'' es un grupo alquilideno conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, inclusive, oxidar los últimos compuestos para obtener compuestos de las fórmulas:

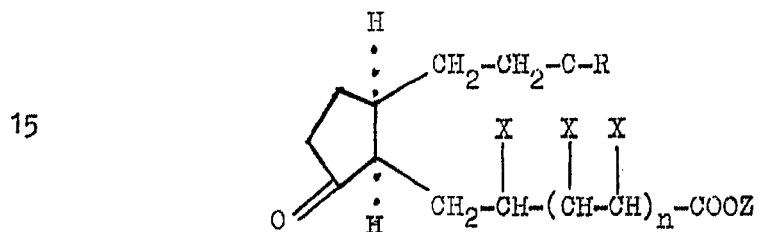


341464



10 y los enantiómeros y las mezclas racémicas de los mismos en donde R, R', X, Z y n son como se definen anteriormente, y tratando el compuesto así obtenido con un ácido.

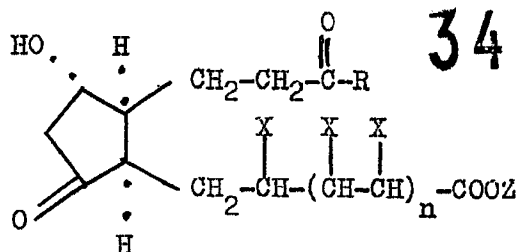
9.- Procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula:



20 y el enantiómero y la mezcla racémica del mismo 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 y n es 0, 1 ó 2, caracterizado porque consiste en mezclar un compuesto de la fórmula:



341464



5

y el enantiómero y la mezcla racémica del mismo, en donde R, X, Z y n son como se definen anteriormente, con un ácido carboxílico y mantener la mezcla hasta que se haya formado una cantidad sustancial de producto deshidratado.

10

10.- Procedimiento para la producción de compuestos relacionados con las prostaglandinas.

15

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de ciento sesenta y dos hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a

6 JUN. 1967

CARLOS ROEB

P.B.