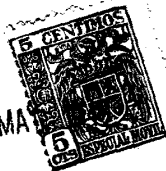


188155

PATENTE DE INVENCION



18 MA

188155

MEMORIA DESCRIPTIVA

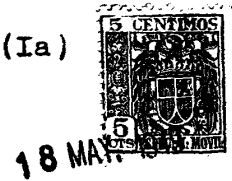
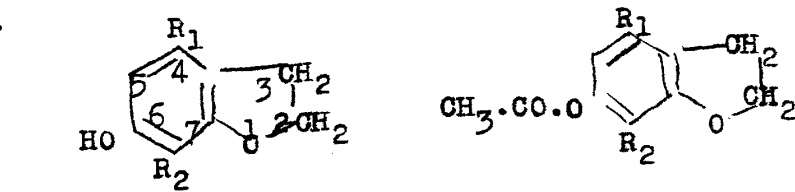
SOBRE:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE CROMONAS SUBSTITUIDAS".

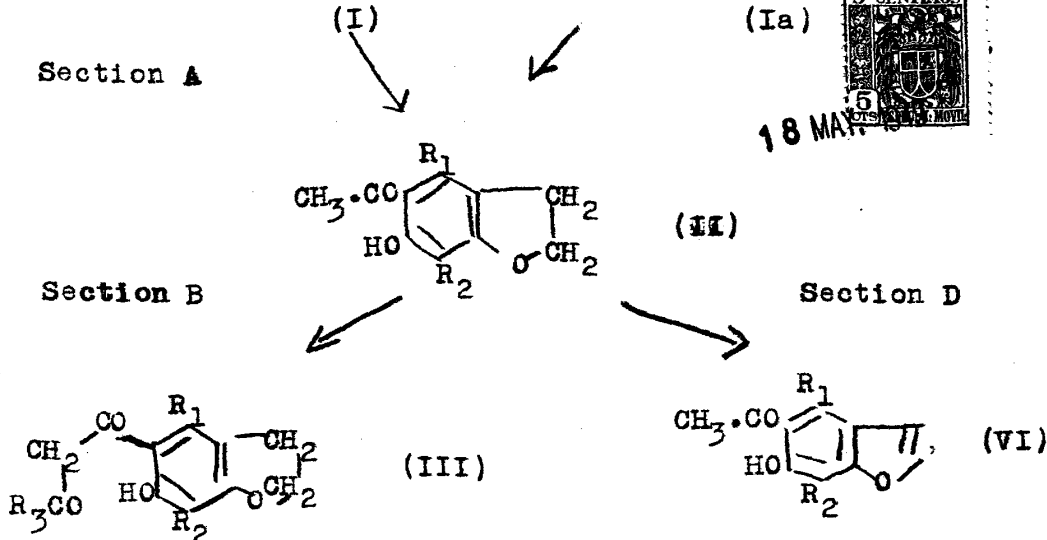
Solicitantes: BRITISH SCHERING RESEARCH LABORATORIES
LIMITED, residentes en: 167-169 Great
Portland Street, LONDRES, W.1., Inglaterra.

- Este invento se refiere a la fabricación de cromonas substituidas o de substitución y consiste en la obtención de "furo- y dihidrofuro-cromonas" de las fórmulas generales (IV) y (V) respectivamente, partiendo de "hidrocumaronas" y "acetoxicumaronas" de las fórmulas generales (I) y (Ia) respectivamente.
5. En estas fórmulas, R_1 y R_2 representan hidrógeno o un radical o grupo alcoflico, y R_3 representa hidrógeno, un grupo alcoflico o aralcoflico, por la serie de reacciones siguientes:
- 10.

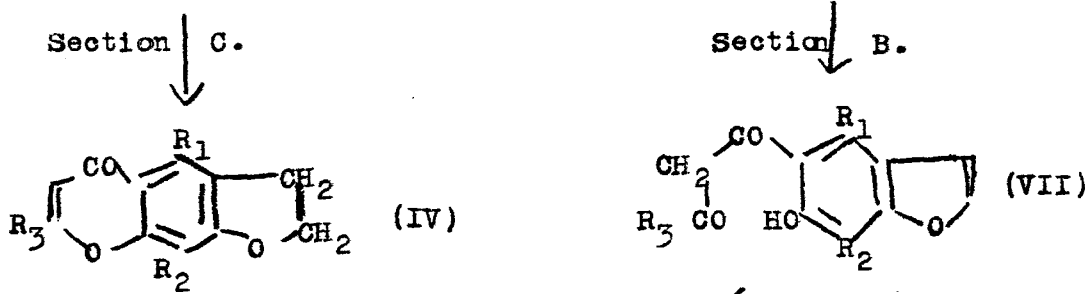
15.



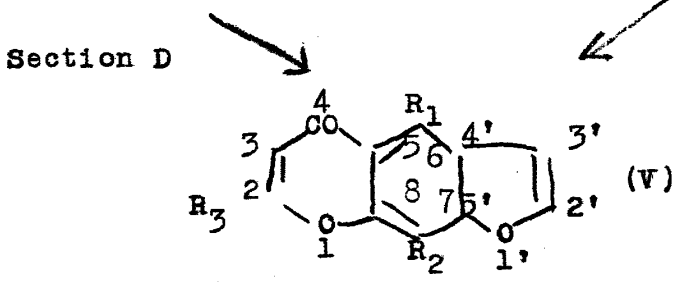
20.



25.



30.



35.

Es conocida la existencia de las furocromas en la naturaleza, así Späth y Gruber (Berichte, 1938, 71, 106; 1941, 74, 1492), entre otros, han aislado de los frutos de Ammi visnada Linn (haba tonka) dos principios activos, denominados "khellina" y "visnagina" a los que han asignado las es-



40. estructuras (V, $R_1 = R_2 = OCH_3$, $R_3 = CH_3$) y (V, $R_1 = OCH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = CH_3$) respectivamente. La khellina por hidrólisis, da una cetona, la khellinona (VI, $R_1 = R_2 = OCH_3$) que se ha vuelto a convertir en khellina.

Los extractos de los frutos de Ammi visnaga

45. los han empleado los indígenas de Egipto desde los tiempos más antiguos, como antiespasmódicos en los cólicos renales y en los espasmos uretrales, mientras que Anrep, Barsoum, Kenawy y Misrahy (Lancet 1947, 1, 557) y Ayad (Lancet, 1948, 1, 305) han demostrado que la khellina es
50. un potente vaso dilator para el sistema coronario y de valor considerable en el tratamiento de la angina de pecho y del asma.

- Como proceso de fabricación, el aislamiento de estos productos y otros análogos del Ammi-visnaga, presenta el inconveniente de que los rendimientos son reducidos, del orden de 0,4% en el caso de la khellina y mucho menores al tratarse de la visnagina; de que, aunque la planta crece en abundancia en Egipto, la recolección de los frutos es estacional y, consiguientemente, la disponibilidad de dichos frutos es periódica; además, los frutos son difíciles de distinguir de los de Ammi majus Linn, de la que se han extraído otros productos (Fahmy y Abu-Shady, Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1947, 20, 281). Estos otros productos son, sin embargo,
65. "furocumarinas" (Fahmy y Abu-Shady, id. 1948, 21, 499).

Este invento evita estos inconvenientes proporcionando un procedimiento sintético para la obtención de compuestos o de las fórmulas generales (IV) y (V) por medio de materiales de partida bien conocidas.

70. De acuerdo con este invento, los materiales

188155

- 4 -

18 MA



- de partida son cumaronas de las fórmulas generales (I) y (Ia), en las que R_1 y R_2 tienen los significados indicados. Uno de ellos, el 6-hidroxicumarona (I, $R_1 = R_2 = H$) se ha preparado con anterioridad (Sonn y Patschke, 75. *Berichte*, 1925, 58, 96; Späth, Manjunath, Pailer y Jois, id. 1936, 69, 1087), pero el 4:7-dimetoxi-derivado (I, $R_1 = R_2 = OCH_3$) se describe en esta Memoria por primera vez. Como se describe a continuación se prepara después de metilar con sulfato dimetílico, el 1:4-dihidroxi-2:6-
80. -dibenciloxibenceno, previamente obtenido por Baker, Nodzu y Robinson (*J. Chem. Soc.* 1924, 74). Los grupos 1:4-dimetoxi de este producto se transforman eventualmente en los 5:8-substitutivos de (IV) y (V), siendo evidente que en esta fase y empleando otros agentes de alcoilación, podrían
85. introducirse otros grupos alcoilo. Esto se comprueba por la preparación del 1:4-dietoxi-2:6-dibenciloxibenceno, empleando sulfato dietílico. Por una aplicación de la reacción modificada de Gattermann (Adams y Levine, *J. Amer. Chem. Soc.* 1923, 45, 2.373) el 1:4-dimetoxi-2:6-dibencil-
90. oxibenceno, produce directamente 2:4-dihidroxi-3:6-dimetoxibenzaldehído que, pasando por la formación de 2-hidroxi-3:6-dimetoxi-4-benciloxibenzaldehído, se convierte en 3:6-dimetoxi-5-benciloxi-2-formilfenoxiacetato de metilo. El ácido correspondiente se cicliza para dar 4:4-dimetoxi-6-
95. benciloxicumarona y se reduce al 6-hidroxi-4:7-dimetoxicumarano que se desea.
- Para aplicar prácticamente el procedimiento de este invento, se emplea la serie de 6-hidroxicumaranos.
- SECCION A.- Los 6-hidroxicumaranos del tipo (I) proporcionan fácilmente cetonas del tipo (II) cuando por el interior
- 100.

188155

- 5 -

1912



- de sus soluciones etéreas conteniendo cloruro de cinc y acetonitrilo, se hace pasar cloruro de hidrógeno. Los imino-cloruros intermedios, son muy resistentes a la hidrólisis por el agua, pero sometiéndolos al reflujo con
105. ácido sulfúrico 2N, se obtienen las cetonas, con buen rendimiento. Esta reacción se denomina reacción de Hoesch y es un método general para preparar cetonas fenólicas (ver Fieser y Fieser, "Organic Chemistry", pág. 710, D.C.Heath & Co. 1944). Las cetonas del tipo (II) pueden prepararse
110. también por otra reacción general, a saber, haciendo reaccionar los hidroxycumaranos del tipo (I) con un agente de acetilación en presencia de un agente de condensación (ver Fieser y Fieser, Obra citada, pág. 539-542). Constituye un ejemplo de ésto, la formación de 6-hidroxi-5-acetilcumarano
115. por reacción de 6 hidroxycumarano con cloruro de acetilo en tetracloruro de carbono, empleando el cloruro de aluminio como agente de condensación. Las o-hidroxi-cetonas del tipo (II) pueden prepararse también por otro método conocido, a saber, por la reacción de Fries (ver Adams "Organic
120. Reactions" vol. 1, pág. 342. Wiley and Sons, Inc. 1942) de lo cual constituye un ejemplo la conversión del 6-acetoxycumarano, sencillo derivado de 6-hidroxycumarano, en 6 hidroxi-5-acetilcumarano por reacción con cloruro de aluminio en nitrobenzeno.
125. De acuerdo con este invento, los compuestos de la fórmula general (V) se preparan, partiendo de las cetonas (II), de los modos distintos. En un método de síntesis, las cetonas (II) se convierten, por una condensación de Klaisen, en las β -dicetonas (III) por reacción con un ester de un ácido carboxílico de la fórmula general R_3CO_2H ,
- 130.



en la que R_3 tiene el significado anterior.

135. Esta constituye también una reacción general para convertir las monocetonas en β -dicetonas (ver Allott Richter's "Organic Chemistry" vol. 1, pág. 402. Elsevier, Amsterdam, 1934; Hickenbottom, "Reactions of Organic Compounds", pág. 239-241, Longmans Green and Co., 1941; Heilbron, Hey and Lowe, Journal of the Chemical Society, 1934, 1311).

140. SECCION B.- La condensación se lleva a cabo en presencia o en ausencia de un disolvente, siendo el agente de condensación, el sodio metálico o un alcóxido sódico. Cuando el ester es moderadamente volátil, resulta ventajoso emplear un exceso como disolvente, y añadir la solución de la cetona al sodio pulverizado. Es evidente que el radical R_3 del ester se convierte eventualmente en el substitutivo R_3 del anillo de la α -pirona de (IV) y (V), y este procedimiento indica otro aspecto de este invento, toda vez que la elevación del ester decide la naturaleza de este substitutivo.

145. SECCION C.- Empleando procedimientos de ciclo-deshidratación, que se sabe forman cromonas, por ejemplo sometiendo a un corto reflujo con ácido sulfúrico alcohólico, o cloruro de hidrógeno alcohólico, o haciendo pasar cloruro de hidrógeno a través de sus soluciones etéreas, las α -dicetonas (III) se convierten fácilmente en las α -hidrofurocromonas (IV), (ver Meyer y Jacobson, "Lehrbuch der Organischen Chemie", 1920, vol. II, parte III, pág. 728; Heilbron, Hey and Lowe, Obra citada).

150. SECCION D.- Empleando un procedimiento de deshidrogenación tal como se describe a continuación, las dihidrofurocromo-

188155 - 7 -



nas (IV) pueden convertirse en las furocromonas (V).

En el segundo método de síntesis, una vez introducido el grupo acilo en la serie de 6-hidroxicumaranos, no es ya necesario continuar por más tiempo la síntesis en esta serie; en lugar de ello, los compuestos cumaránicos (II) pueden deshidrogenarse para pasar a la serie cumarónica (VI) que luego puede condensarse con el ester del ácido carboxílico R_3CO_2H para dar (VII), y someterse luego a ciclo-deshidratación, para dar las furocromonas (V).

La deshidrogenación de las dos series dihidricas (II) y (IV) puede realizarse fácilmente reduciéndolas a vapor a bajas presiones y haciendo pasar los vapores por un catalizador de deshidrogenación, por ejemplo paladio o platino mantenido por un soporte inerte, tal como carbón de maderas o amianto, a una temperatura con preferencia comprendida entre 100 y 300°C. y condensando y recogiendo los productos deshidrogenados (V) y (VI) sobre una superficie enfriada.

Los ejemplos siguientes aclaran este invento sin limitarlo en modo alguno. Las furocromonas, excepto la Khellina y la Khellinona, dihidrofurocromonas y productos intermedios que se obtienen por el procedimiento a que este invento se refiere, son nuevos. Las furocromonas y dihidrofurocromonas son vaso-dilatores para el sistema coronario, tienen actividad espasmolítica y pueden usarse en el tratamiento de la angina de pecho y del asma.

S E C C I O N A.

EJEMPLO 1.- 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5-acetileumarano. Se satura con cloruro de hidrógeno seco y se deja reposar du-

188155

- 8 -



- rante 3 días, una mezcla bien agitada de 6-hidroxi-4:7-dimetoxicumarano (7,5 g.) cloruro de cinc anhidro (15 g.) y acetonitrilo (7 g.) en éter anhidro (150 c.c.) con refrigeración por hielo. El producto sólido se filtra, se
195. disuelve en 10 c.c. de agua y el imino-cloruro cristaliza a continuación rápidamente. Este material se filtra, se disuelve en ácido sulfúrico diluido, (50 cc., 2N) y la solución se somete a reflujo durante 1 hora. Después de enfriamiento, la mezcla se extrae bien con éter o bien con
200. acetato etílico, y el disolvente se separa del extracto seco. Se obtienen 5 g. de 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5-acetilcumarano, que cristaliza en metanol, en forma de prismas amarillo pálido con un punto de fusión de 105°C.

- (Encontrado: C, 60,3; H, 5,9. $C_{12}H_{14}O_5$, requiere C, 205. 60,5; H, 5,9%).

El material de partida de este ejemplo, se prepara por la serie de reacciones siguiente:

- 1:4-dimetoxi-2:6-dibenciloxibenceno - Se metila 1:4-dihidroxi-2:6-dibenciloxibenceno, como describen Bajer, Nodzu
210. y Robinson (Obra citada) o substituyendo el sulfato etílico por el sulfato metílico en la siguiente preparación del dietoxi-compuesto.

- 1:4-dietoxi-2:6-dibenciloxibenceno - Se añade 1:4-dihidroxi-2:6-dibenciloxibenceno (2,7 g.) a etanol que contenga
215. etóxido sódico (preparado con 20 c.c. de etanol y 0,4 g. de sodio) e inmediatamente se introduce sulfato dietílico (2,7 g.). La solución se somete a reflujo durante 2 horas y el producto (2,2 g.) se obtiene por enfriamiento y adición de agua (50 c.c.). Después de cristalización en etanol,
220. se obtiene 1:4-dietoxi-2:6-dibenciloxibenceno, en forma de

188155

- 9 -

18 MAY 1935



agujas con un punto de fusión de 102 a 103°C.

(Encontrado: C, 76,2; H, 6,7. $C_{24}H_{26}O_4$ requiere C, 76,2; H, 6,9%).

2:4-dihidroxi-3:6-dimetoxibenzaldehido.- Se agita rápida-

225. mente y se satura con cloruro de hidrógeno seco una mezcla refrigerada con hielo de 1:4-dimetoxi-2:6-dibenciloxiben- ceno (20 g.) cianuro de cinc (35 g.) y éter anhidro (250 c.c.). La mezcla se deja en reposo durante 15 horas y la capa etérea se decanta del aceite residual, y luego se des-
230. compone con hidrato sódico suficiente (unos 300 c.c., al 10%) para dejar la solución justamente ácida para el papel rojo Congo calentando luego a 100°C durante 1 hora. Una vez frío, el producto se recoge y acidula. Se obtienen 9 g. de 2:4-dihidroxi-3:6-dimetoxibenzaldehido, en forma de
235. agujas doradas, punto de fusión 198°C., después de cristali- zizar en metanol.

(Encontrado: C., 54,7; H, 5,0. $C_9H_{10}O_5$, requiere C, 54,5; H, 5,1%).

2-hidroxi-3:6-dimetoxi-4-benciloxibenzaldehido.- Se agita

240. y somete a reflujo durante 2 horas una mezcla de 2:4-dihi- droxi-3:6-dimetoxibenzaldehido (6,9 g.) carbonato potásico anhidro (11 g.) y bromuro de bencilo (5,7 g.) en acetona (50 c.c.). Se destila la acetona y el residuo se trata con agua (100 c.c.). El producto sólido se recoge, se disuelve
245. en hidrato sódico (2N), la solución alcalina se extrae pri- mero con éter, y la solución alcalina filtrada se acidula. Se obtienen 6,4 g. de 2-hidroxi-3:6-dimetoxi-4-benciloxi- benzaldehido, que cristaliza en metanol en forma de agujas incoloras de un punto de fusión de 122°C.

250. (Encontrado: C, 66,8; H, 5,6. $C_{16}H_{16}O_5$, requiere

188155

- 10 -



C, 66,7; H, 5,6%).

Acido 3:6-dimetoxi-5-benciloxi-2-formilfenoxiacético.-

255. Se somete a reflujo con agitación, durante 8 horas, una mezcla de 2-hidroxi-3:6-dimetoxi-4-benciloxibenzaldehido (10,4 g.) carbonato potásico anhidro (18 g.) y bromoacetato de metilo (7,0 g. en acetona (150 c.c.)). El material inorgánico se separa por filtración y se lava con un poco de acetona; el filtrado y los líquidos de lavado se evaporan luego a sequedad. El residuo, un aceite que solidifica pronto, se cristaliza en benceno por adición de éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C) para dar 10,1 g. de 3:6-dimetoxi-5-benciloxi-2-formilfenoxiacetato de metilo, punto de ebullición 103°C.

260. (Encontrado: C, 63,6; H, 5,7. $C_{19}H_{20}O_7$, requiere C, 63,3; H, 5,6%).

265. Se disuelven en 40 c.c. de metanol 10 g. del ester, y se añaden 40 c.c. de hidrato sódico 2N. La solución se calienta al baño maría durante 20 minutos, se enfría y se acidula con ácido clorhídrico diluido. Se obtienen 9,7 g. de ácido 3:6-dimetoxi-5-benciloxi-2-formilfenoxi-acético que cristaliza en etanol acuoso en agujas largas incoloras de un punto de fusión de 150-151°C.

270. (Encontrado: C, 62,3; H, 5,2. $C_{18}H_{18}O_7$, requiere C, 62,4; H 5,2%).

275. 4:7-dimetoxi-6-benciloxicumarona.- Se disuelven en 100 c.c. de anhídrido acético, 9,7 g. de ácido 3:6-dimetoxi-5-benciloxi-2-formilfenoxiacético y 15 g. de acetato sódico anhidro y la solución se somete a reflujo durante 1 hora, se enfría, se vierte en 500 c.c. de agua y se deja reposar



280. durante 15 horas. El producto se aísla con ~~agua~~, la capa éterea se lava hasta quedar libre de ácido, con solución de carbonato sódico, se seca y se elimina el disolvente. Por fraccionamiento, se obtienen 6,7 g. de 4:7-dimetoxi-6-benciloxicumarona, punto de ebullición 170-175°C. a 1 mm., que solidifica en forma de sólido cristalino con un punto de fusión de 47°C.

(Encontrado: C, 71,8; H, 5,5. $C_{17}H_{16}O_4$, requiere C, 71,8; H, 5,7%.

- 6-hidroxi-4:7-dimetoxicumarano.- 6,7 g. de 4:7-dimetoxi-6-benciloxi-cumarona en 100 c.c. de metanol que contienen 4,0 g. de catalizador de paladio en carbón vegetal al 10%, se agitan en hidrógeno a temperatura ambiente y a una presión inicial de 5 atmósferas, absorbiéndose la cantidad teórica de hidrógeno. Se filtra el catalizador, se elimina el disolvente, y el residuo se destila a presión reducida para obtener 4,4 g. de destilado incoloro que solidifica rápidamente en prismas. El 6-hidroxi-4:7-dimetoxicumarano, se sublima a 100°C. y 10^{-3} mm. y tiene un punto de fusión de 114°C. Puede cristalizarse en metanol acuoso.

295. (Encontrado: C, 60,7; H, 6,2 $C_{10}H_{12}O_4$, requiere C, 61,2; H, 6,2%).

- EJEMPLO 2.- 6-hidroxi-5-acetilcumarano.- Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1, Sección A, excepto que se utiliza 6-hidroxicumarano (7,5 g.) en lugar de 6-hidroxi-4:7-dimetoxicumarano. Se obtienen 6,8 g. de 6-hidroxi-5-acetilcumarano que cristaliza en metanol en forma de agujas amarillo pálido de un punto de fusión de 107°C.

(Encontrado: C, 66,8; H, 5,5 $C_{10}H_{10}O_3$, requiere C, 67,4; H, 5,7%).

305. El material de partida para este Ejemplo lo

310.

188155

- 12 -

18 MAY



describen Sonn y Patscke (Obra citada), y también Späth, Manjunath, Pailer y Jois (Obra citada), pero en estos trabajos se prepara partiendo del resorcilaldehído, empleando las reacciones antes descritas para la obtención del

315. 6-hidroxi-4:7-dimetoxicumarano. La monobencilación del resorcilaldehído con bromuro de bencilo o, mejor, con el yoduro de bencilo proporciona rendimientos por lo menos del 50% de 2-hidroxi-4-benciloxibenzaldehído, y representa una mejora considerable con respecto al procedimiento de Reichstein y otros (Helv. Quim. Acta, 1935, 18, 816).

320.

EJEMPLO 3.- 6-hidroxi-5-acetilcumarano. Durante 15 minutos se añaden 13.75 g. de cloruro de acetilo a una suspensión agitada y enfriada con hielo de 23,4 g. de cloruro de aluminio pulverizado en 100 c.c. de tetracloruro de

325. carbono seco. Se añaden lentamente 20,4 g. de 6-hidroxi-cumarano a unos 5°C. y esta mezcla se agita durante otra hora y se deja reposar por espacio de unas 15 horas. La mezcla se agita luego en una mezola de hielo y ácido clorhídrico. La capa de tetracloruro de carbono se lava con

330. agua, luego con bicarbonato sódico acuoso, y se seca. Se elimina el disolvente por destilación y se obtiene un aceite verdoso que por destilación a vapor y cristalización del sólido en etanol o petróleo ligero (punto de ebullición 80-100°C) proporciona agujas incoloras, que no

335. bajan el punto de fusión, de 6-hidroxi-5-acetilcumarano, como se obtuvo anteriormente.

EJEMPLO 4.- 6-hidroxi-5-acetilcumarano. Se añaden 5,5 g. de cloruro de aluminio, en cuatro partes, a una solución de 6 g. de 6-acetoxicumarano en 30 c.c. de nitrobenzeno

340. seco. La temperatura asciende a unos 45°C. y la mezcla se

188155 - 13 -



345. calienta a 60°C durante 30 minutos. Luego se enfría y se vierte en un exceso de hielo y ácido clorhídrico diluido. Todo ello se extrae con éter, y la capa etérea se lava con ácido clorhídrico diluido y luego con agua y se extrae con hidrato sódico diluido. Se acidula la capa alcalina y el sólido obtenido se cristaliza en etanol. Así se obtiene 6-hidroxi-5-acetilcumarano de un punto de fusión de 107-8°C. con un rendimiento de 67%.

S E C C I O N B.

350. EJEMPLO 1.- 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5- β -cetobutirileumarano.
A 08 g. de sodio previamente pulverizado en xileno y después de decantar el hidrocarburo, se añaden 2 g. de 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5-acetilcumarano en 5 cc. de acetato de etilo. Después de calmarse la reacción inicial, la
355. mezcla se calienta durante 2 horas al baño maría. Luego se destila en vacío el acetato etílico en exceso y el residuo se descompone con 15 c.c. de ácido acético diluido. Después de enfriar a 0°C. se recogen 1.85 g. del producto que se lavan con un poco de éter para eliminar el aceto-
360. acetato etílico. Se obtiene 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5- β -cetobutirileumarano, que cristaliza en etanol muy diluido, en forma de prismas incoloros de un punto de fusión de 116-117°C.

(Encontrado; C, 60,4; H, 5,7 $C_{14}H_{16}O_6$, requiere C, 60,0; H, 5,7%).

365. EJEMPLO 2.- 6-hidroxi-5- β -cetobutirileumarano. Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1, Sección B. empleando 2 g. de 6-hidroxi-5-acetilcumarano, y se obtienen 1,7 g. de 6-hidroxi-5- β -cetobutirileumarano, después de lavar con
370. éter que contenga algo de éter de petróleo (punto de ebu-

188155

- 14 -



18 MAY

llición 40-60°C.). Se cristaliza en metanol y produce prismas incoloros de 143°C de punto de ebullición.

(Encontrado: C, 65,2; H, 5,5 $C_{12}H_{12}O_4$, requiere C, 65,5; H, 5,5%).

375. EJEMPLO 3.- 6-hidroxi-5- β -cetobutirilcumarona. Cuando se emplean 2 g. de 6-hidroxi-6-acetilcumarona y se sigue el procedimiento del Ejemplo 1 de la Sección B, se obtienen 1,7 g. de 6-hidroxi-5- β -cetobutirilcumarona que cristaliza en metanol en forma de prismas incoloros de 136-380. 137°C. de punto de fusión.

(Encontrado: C, 66,0; H, 4,85 $C_{12}H_{10}O_4$, requiere C, 66,1; H, 4,6%).

385. EJEMPLO 4.- 6-hidroxi-5- β -cetovalerilcumarano.- Adaptando el procedimiento del ejemplo 1 de la Sección B a 9 g. de 6-hidroxi-5-acetilcumarano, 4,6 g. de sodio y 60 c.c. de propionato de etilo, se obtienen 7,3 g. de 6-hidroxi-5- β -cetovalerilcumarano en forma de prismas de un punto de fusión de 123°C cristalizado en metanol.

390. (Encontrado: C, 66,9; H, 5,7 $C_{13}H_{14}O_4$, requiere C, 66,7; H, 5,9%).

395. EJEMPLO 5.- 6-hidroxi-5- β -cetocaproilcumarano.- Sustituyendo el propionato de etilo del Ejemplo 4 de la Sección B, por 60 c.c. de n-butirano de etilo, se obtienen 5,7 g. de 6-hidroxi-5- β -cetocaproilcumarano en forma de prismas de 119°C de punto de fusión, cristalizados en metanol.

(Encontrado: C, 68,4; H, 6,5 $C_{14}H_{16}O_4$, requiere C, 67,8; H, 6,45%).

S E C C I O N C.

400. EJEMPLO 1.- 5:8-dimetoxi-2-metil-2':3'-dihidrofuro (4':5':6:7) cromona. Se someten a reflujo durante 10 minutos 1,8

188155

- 15 -

18 MAY



g. de 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5- β -cetobutirilcumarano en 15 c.c. de etanol saturado con cloruro de hidrógeno seco, y luego se elimina el disolvente por destilación en vacío. Se añade agua y se recoge el producto resultante. Así se
405. obtienen 1,4 g. de 5:8-dimetoxi-2-metil-2':3'-dihidrofuro (4':5':6:7)cromona que cristaliza en metanol acuoso en forma de agujas con un punto de fusión de 150-151°C.

(Encontrado: C, 64,0; H, 5,4 $C_{14}H_{14}O_5$, requiere C, 64,1; H, 5,4%).

410. EJEMPLO 2.- 2-metil-2':3'-dihidrofuro(4':5':6:7)cromona.-

(a) Se somete a reflujo suave durante 30 minutos 1 g. de 6-hidroxi-5- β -cetobutirilcumarano en 10 c.c. de ácido sulfúrico etanólico al 10% en peso, y durante ese tiempo la solución se transforma en rosada en alto grado. Después de
415. añadir un volumen igual de agua y de enfriar, el producto rosado se filtra y lava con un poco de metanol acuoso. La cristalización en metanol proporciona 0,7 g. de 2-metil-2'-3'-dihidrofuro(4':5':6:7)cromona en forma de agujas ligeramente rosadas con un punto de fusión de 167°C.

420. (Encontrado: C, 71,2; H, 5,0 $C_{12}H_{10}O_3$, requiere C, 71, 2; H, 5,0%

(b) Se calientan suavemente sometidos a reflujo, durante 15 minutos 10 g. de 6-hidroxi-5- β -cetobutirilcumarano en 40 c.c. de ácido acético glacial que contengan 1 c.c. de ácido
425. clorhídrico concentrado. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida, y el residuo se cristaliza en etanol. Así se obtienen 8,3 g. de 2-metil-2'-3'-dihidrofuro (4':5':6:7)cromona en forma de prismas incoloros con un punto de fusión de 166-167°C.

430. EJEMPLO 3.- 2-metilfuro(4':5':6:7)cromona.- Siguiendo el



procedimiento del Ejemplo 2 (a) de la Sección C, con 1 g. de 6-hidroxi-5- β -cetobutirilcumarona, se obtienen 0,7 g. de 2-metilfuro(4':5':6:7)cromona en forma de agujas incoloras de un punto de fusión de 185-186°C.

435. (Encontrado: C, 71,9; H, 4,1 $C_{12}H_8O_3$, requiere C, 72,0; H, 4,0%).

EJEMPLO 4.- 2-etil-2':3'-dihidrofuro(4':5':6:7)cromona.

Aplicando el procedimiento del Ejemplo 2 (b) de la Sección C, a 6-hidroxi-5- β -cetovalerilcumarano, se obtiene 2-etil-

440. -2':3'-dihidrofuro(4':5':6:7)cromona, en forma de prismas cristalizados en etanol, con un punto de fusión de 124-125°C.

(Encontrado: C, 72,3; H, 5,6 $C_{13}H_{12}O_3$, requiere

C, 72,2; H, 5,6%)

EJEMPLO 5.- 2-n-propil-2'3'-dihidrofuro(4':5':6:7)cromona.

445. Aplicando el procedimiento del Ejemplo 2 (b) de la Sección C, a 6-hidroxi-5- β -cetocaproilcumarano, se obtiene 2-n-propil-2':3'-dihidrofuro(4':5':6:7)cromona en forma de agujas cristalizadas en etanol con un punto de fusión de 103°C.

(Encontrado: C, 73,0; H, 6,0 $C_{14}H_{14}O_3$, requiere

450. re C, 73,0; H, 6,1%).

S E C C I O N D.

Para realizar la deshidrogenación, las sustancias pueden vaporizarse por calefacción en un baño de aire a presión reducida, haciendo pasar el vapor por un catalizador de deshidrogenación mantenido a temperatura adecuada,

455. con preferencia entre 100 y 300°C. por calefacción externa, y condensarse luego en una superficie fría.

EJEMPLO 1.- -Khellinona - 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5-acetilcumarona. Se sublima 1 g. de 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5-

460. acetilcumarano, calentando a 150°C/10⁻⁴ mm. a través de



una columna de 30 cm. de paladio-norita (0,7 g. al 30%) en lana de vidrio (1,5 g.) mantenida a 150°C. El producto (0,9 g.) recogido en un apéndice frío durante 8-10 horas funde a 84-87°C. La sublimación se repite a través de catalizador nuevo y el producto resultante (0.8 g.) funde a 87-90°C. La cristalización en metanol proporciona 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5-acetilcumarona; punto de fusión 99-100°C.

(Encontrado: C, 61,1; H, 5,3 calculado para $C_{12}H_{12}O_5$; C, 61,0; H, 5,1%).

EJEMPLO 2.- 6-hidroxi-5-acetilcumarona. Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1 Sección D, empleando 6-hidroxi-5-acetilcumarano (1,0 g.) pero con vaporización a 100-100°C. En este ejemplo, la vaporización y deshidrogenación van acompañadas por un acusado aumento en la presión desde 10^{-4} a 10^{-3} mm. aproximadamente. Después de unas 2 horas se restablece la presión primitiva y se retira el producto de la superficie fría de recogida. Por cristalización en metanol, se obtiene 6-hidroxi-5-acetilcumarona en forma de agujas amarillo pálido de un punto de fusión de 91-92°C, que por ulterior cristalización asciende a 95-96°C.

(Encontrado: C, 68,2; H, 4,8 $C_{10}H_8O_3$, requiere C, 68,2; H, 4,6%).

EJEMPLO 3.- 2-metilfuro(4':5':6:7)cromona. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 de la sección D, con 2-metil-2':3'-dihidrofuro(4':5':6:7)cromona, se obtiene 2-metilfuro(4'5':6:7)cromona idéntica al producto del Ejemplo 3 de la Sección C.

EJEMPLO 4.- Khellina - 5:8-dimetoxi-2-metilfuro(4':5':6:7)cromona. Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1 de la



Sección D, partiendo solamente de 5:8-dimetoxi-2-metil-2'³'-dihidrofuro(4':5':6:7)cromona, y se obtiene 5:8-dimetoxi-2-metilfuro(4'5':6:7)cromona.

- NOTA -

495. Habiendo ya descrito ampliamente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, se hace constar que el procedimiento anteriormente descrito es susceptible de ligeras modificaciones de detalle, sin que por ello se altere el principio fundamental del invento. También se hace constar que dicho invento se refiere a una Patente presentada en Inglaterra con fecha 11 de Mayo de 1948, bajo el N° 12.939, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la
500. esencia del invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España: "Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas"; caracterizándose por lo siguiente:
505. 1° - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque aplicado a la preparación de una cetona de la fórmula general (II) se acetila en la posición 5 un 6-hidroxicumarano de la fórmula general (1) por cualquier método conocido para introducir un grupo acetilo en la posición 5 de un núcleo bencénico
510. tal como en la fórmula (I).
515. 2° - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar una cetona de la fórmula general (II) se somete a la reacción de Hoesch un 6-hidrocumarano de la fórmula general (I).
520. 3° - Procedimiento para la obtención de cromo-



525. mas substituídas, caracterizado porque para preparar una cetona de la fórmula general (II), se hace reaccionar un 6-hidroocumarano de la fórmula general (I) con un agente de acetilación en presencia de un agente de condensación, para proporcionar una cetona de la fórmula general (II).

530. 4^a - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 3, caracterizado porque se hace reaccionar un 6-hidroocumarano de la fórmula general (I) con cloruro de acetilo, con cloruro de aluminio como agente de condensación.

535. 5^a - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar una cetona de la fórmula general (II) se somete a la nueva distribución de Fries un 6-acetoxicumarano de la fórmula general (I_a).

540. 6^a - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar una β -dicetona de la fórmula general (III) se hace reaccionar una cetona de la fórmula general (II) con un ester de un ácido carboxílico de la fórmula general R_3CO_2H .

545. 7^a - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar una dihidrofurocromona de la fórmula general (IV), se somete una β -dicetona de la fórmula general (III) a cualquier proceso de ciclo-deshidratación para la formación de cromonas.

550. 8^a - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar una dihidrofurocromona de la fórmula general (II) se somete a reflujo con ácido sulfúrico alcohólico o con clo-



ruro de hidrógeno alcohólico una β -dicetona de la fórmula general (III).

555. 9º - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar una dihidrofurocromona de la fórmula general (II) se hace pasar cloruro de hidrógeno a través de una solución éterea de una β -dicetona de la fórmula general (III).

560. 10º - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar una furocromona de la fórmula general (V) se deshidrogena una dihidrofurocromona de la fórmula general (IV).

565. 11º - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar una 6-hidroxi-5-acetilcumarona de la fórmula general (VI) se deshidrogena un 6-hidroxi-5-acetilcumarano de la fórmula general (II).

570. 12º - Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 10 u 11, caracterizado porque la dihidrofurocromona o 6-hidroxi-5-acetilcumarano se vaporiza a presión reducida y el vapor se hace pasar por un catalizador de deshidrogenación, por ejemplo paladio o platino sostenido por un soporte inerte tal como carbón vegetal o amianto, a una temperatura de 100 a 300°C. y el producto deshidrogenado se condensa y recoge en una superficie fría.

580. 575. 13º - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar una 6-hidroxi-5- ω -acilacetilcumarona de la fórmula general (VII) se hace reaccionar una 6-hidroxi-5-acetilcumarona de la fórmula general (VI) con un ester de un ácido carboxílico de la fórmula general R_3CO_2H .

188155

- 21 -



13 SEP

14^o - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar una furocromona de la fórmula general (V) se somete a ciclo-deshidratación una 6-hidroxi-5- -acilacetilcumarona de la fórmula general (VII).

15^o - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado por aplicarse a la preparación de 6-hidroxi-4:7-dimetoxicumarano, por métodos conocidos en esencia, partiendo de 1:4-dimetoxi-3:6-dibenciloxibenceno, con formación intermedia de 2:4-dihidroxi-3:6-dimetoxibenzaldehído, 2-hidroxi-3:6-dimetoxi-4-benciloxi-benzaldehído, 3:6-dimetoxi-5-benciloxi-2-formilfenoxiacetato de metilo, ácido 3:6-dimetoxi-5-benciloxi-2-formilfenoxiacético y 4:7-dimetoxi-6-bencil-oxicumarona.

16^o - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar 2-alcoil-2':3'-dihidrofuro(4':5':6:7)cromona, en la que el substitutivo alcoílico contiene de 1 a 6 átomos de carbono, se acetila un 6-hidroxycumarano, para dar 6-hidroxi-5-acetilcumarano, se hace reaccionar éste con un ester de un ácido carboxílico de la fórmula general R_3CO_2H , en el que R_3 es un grupo de alcoil que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, para dar la β -dicetona y se somete la β -dicetona a ciclo-deshidratación para proporcionar la citada 2-alcoil-2':3'-dihidrofuro(4':5':6:7)cromona.

17^o - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar la 2-alcoil-2':3'-dihidrofuro(4':5':6:7)cromona, cuyo substitutivo alcoílico contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

188155-22-



615. se somete el 6-acetoxicumarano a la nueva distribución de Fries para dar 6-hidroxi-5-acetileumarano que se hace reaccionar con un ester de un ácido carboxílico de la fórmula general R_3CO_2H en el que R_3 es un grupo alcoólico que contiene 1 a 6 átomos de carbono, para dar la β dicetona y se somete ésta a ciclo-deshidratación para obtener la citada 2-alcoil-2':3'-dihidrofuro(4':5':6:7) cromona.

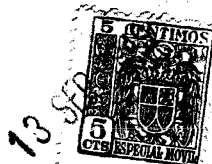
620. 18^o - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar la 5:8-dimetoxi-2-metil-furo(4':5':6:7) cromona, se acetyla el 6-hidroxi-4:7-di-metoxicumarano, para dar 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5-acetilcumarano, que se hace reaccionar con un ester de ácido acético, para dar la β -dicetona, que se somete a ciclo-deshidratación para obtener 5:8-dimetoxi-2-metil-2':3'-dihidrofuro(4':5':6:7)cromona y se deshidrogena ésta para obtener 5:8-dimetoxi-2-metilfuro(4':5':6:7) cromona.

630. 19^o - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar 5:8-dimetoxi-2-metilfuro(4':5':6:7)cromona, se somete el 6-acetoxi-4:7-dimetoxicumarano a la nueva distribución de Fries para dar 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5-acetilcumarano que se hace reaccionar con un ester de ácido acético, para dar la β -dicetona, se somete ésta a ciclo-deshidratación para obtener 5:8-dimetoxi-2-metil-2':3'-dihidrofuro(4':5':6:7) cromona que se deshidrogena para obtener 5:8-dimetoxi-2-metilfuro(4':5':6:7)cromona.

640. 20^o - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar 5:8-

188155

- 23 -



645. -dimetoxi-2-metilfuro(4':5':6:7)cromona, se acetila el 6-hidroxi-4:7-di-metoxicumarano, para dar 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5-acetilcumarano, que se deshidrogena para dar 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5-acetilcumarona, se hace reaccionar esta cumarona con un ester de ácido acético, para dar la β -dicetona y se somete ésta a ciclo-deshidratación para obtener 5:8-dimetoxi-2-metilfuro(4':5':6:7)cromona.

650. 21^o - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado porque para preparar 5:8-dimetoxi-2-metilfuro(4':5':6:7)cromona, se somete el 6-acetoxi-4:7-dimetoxi-cumarano al reajuste Fries para dar 6-hidroxi-4:7-dimetoxi-5-acetilcumarona; deshidrogenando esta última y haciéndola reaccionar con un ester ácido acético, para dar la β -dicetona y se somete ésta a ciclo-deshidratación para obtener 5:8-dimetoxi-2-metilfuro(4':5':6:7)cromona.

660. 22^o - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado por obtenerse una dihidro-furocromona de la fórmula general (IV) preparada o producida por el proceso especificado en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 o por cualquier otra que químicamente sea equivalente a la misma.

665. 23^o - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado por obtenerse una dihidro-furocromona de la fórmula general (IV) en la que R_1 y R_2 son hidrógeno y R_3 es un grupo alcohólico que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, preparada o producida por el proceso especificado en la reivindicación 16 o 17 por cualquier otro que químicamente sea equivalente al mismo.

670. 24^o - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado por obtenerse una dihidro-

188155

- 24 -



furocromona, según lo especificado en la reivindicación 23, en la que R_3 es un grupo metilo.

675. 25^a - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado por obtenerse una furocromona de la fórmula general (V), preparada o producida por el proceso especificado en la reivindicación 10 o 14, o por cualquiera que químicamente sea equivalente al mismo.

680. 26^a - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado por obtenerse una furocromona de la fórmula general (V) en la que R_1 y R_2 son grupos metoxi y R_3 es un grupo metilo, preparada o producida por el proceso especificado en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21 o por cualquier otro que químicamente sea equivalente al mismo.

685. 27^a - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas, caracterizado por obtenerse una 5:8-dimetoxi-2-metilfurocromona preparada o producida por un proceso prácticamente tal como el descrito en el Ejemplo 4 de la Sección D.

690. 28^a - Procedimiento para la obtención de cromonas substituídas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria que consta de veinticuatro hojas, escritas a máquina por una solade sus caras.

Madrid, 10 de Mayo de 1949.

BRITISH SCHERING RESEARCH LABORATORIES LTD.

Per Poder de J. ...

188155

- 25 -

18 MA



hojas y la presente, escritas a máquina por una sola
de sus caras.

Madrid, 10 de Mayo de 1949.

BRITISH SCHERING RESEARCH LABORATORIES
LIMITED,

Per Peder de J. GOMEZ ACEBO