



259498

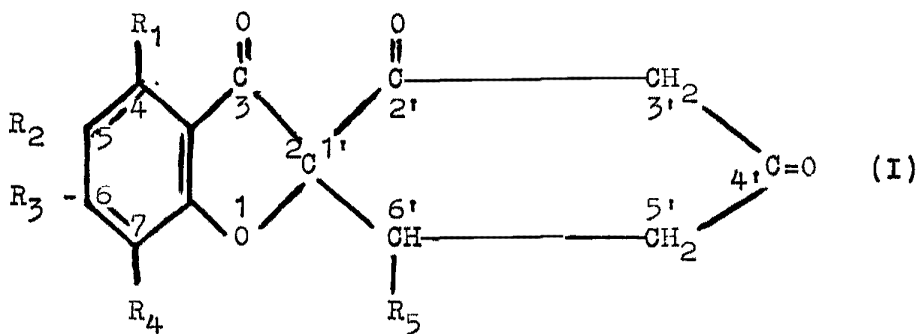
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE POLICETONAS ESPIRO-
CICLICAS Y ETHERES ENOLICOS Y ESTERES ENOLICOS DE LAS MIS-
MAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE
SOCIETE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la
fabricación de policetonas espirocíclicas, especialmente tri-
cetonas espirocíclicas de la fórmula general



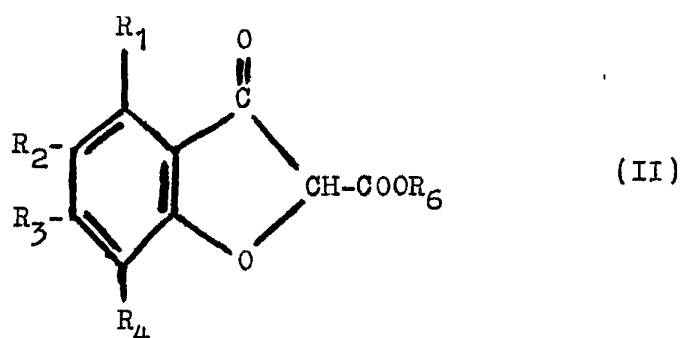
259498



en la cual R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan cada una hidrógeno, alkilo, alcoxi, hidroxilo, nitro o halógeno, mientras R_5 representa hidrógeno o alquilo inferior,

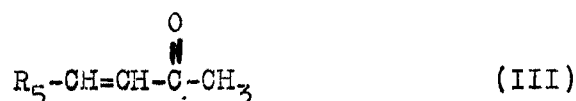
5. y éteres enólicos y ésteres enólicos de las mismas.

El método de este invento comprende el añadir a una 2-carbalcoxicumarán-3-ona de la fórmula general



en la cual R_1 a R_4 tienen el mismo significado de antes, mientras R_6 representa alquilo inferior,

10. una alquenilmetilcetona de la fórmula general



en la cual R_5 tiene el mismo significado indicado antes,

el ciclizar el producto de adición resultante y luego, si se desea, el convertir la policetona espirocíclica resultante de la fórmula general I, en su éter enólico o éster enólico.

15.

En las fórmulas anteriores, los grupos alquilo son de preferencia grupos alquilo inferiores tales como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, o bien grupos hexilo de cadena recta o ramificada. Los grupos alcoxi representan de preferencia grupos alcoxi inferiores, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi o butoxi. Los halógenos

20.

259498



pueden ser flúor, cloro, bromo o yodo.

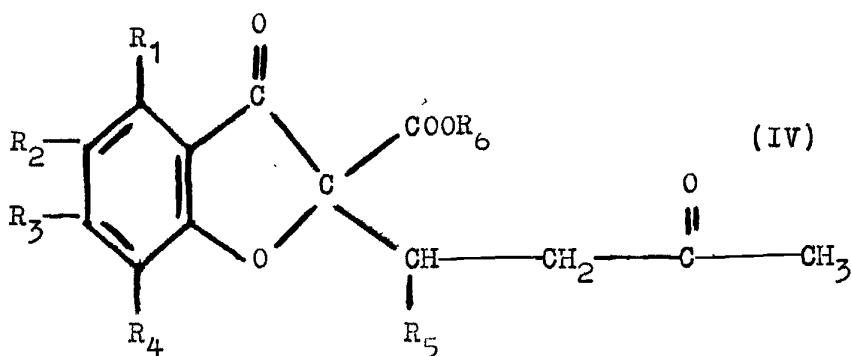
- Las 2-carbalcoxicumarán-3-onas de la fórmula II empleadas como material de partida son en parte compuestos conocidos que pueden producirse, por ejemplo, esterificando
5. primeramente ácido salicílico o un ácido salicílico sustituido en el anillo aromático, tal como el ácido 2-hidroxi-4,6-dimetoxibenzoico, el ácido 2-hidroxi-3-metil-4,6-dimetoxibenzoico, el ácido 2-hidroxi-3-cloro-4,6-dimetoxibenzoico, el ácido 2-hidroxi-3,5-dicloro-4,6-dimetoxibenzoico, el
10. ácido 2-hidroxi-3-nitro-4,6-dimetoxibenzoico o el ácido 2-hidroxi-3,6-dimetil-4-metoxibenzoico, tratando luego el éster, en presencia de un agente de condensación alcalino, con un éster de ácido haloacético, y ciclizando por último el diéster resultante por el método de Dieckmann (véase
15. R.C. Elderfield, Compuestos heterocíclicos, Nueva York, 1951 Vol. II, página 26).

- Las alquenilmetilcetonas que pueden emplearse para reaccionar con las 2-carbalcoxicumarán-3-onas de la fórmula II son alquenil inferior-alquil inferior-cetonas tales como
20. la metilvinilcetona, la propenilmetilcetona, la butenilcetilcetona, etc.

- La primera fase del método de este invento se efectúa de preferencia en medio alcalino, por ejemplo en presencia de piperidina, alcoholato alcalino, verbigracia alcanolatos alcalinometálicos tales como el metilato sódico, el
25. etilato sódico o el metilato potásico, o hidróxido de bencil-trimetil-amonio, etc. especialmente el último. También es ventajoso emplear un disolvente orgánico, por ejemplo un alcanol como el metanol, el etanol, etc., o un éter cíclico
30. como el dioxano o el tetrahidrofurano.



El producto de adición resultante de la reacción anterior puede representarse por la fórmula siguiente:



Todos los símbolos de la fórmula IV tienen el significado ya definido previamente.

5. En la segunda fase de este método, se cicliza el producto de adición de la fórmula IV. Una modificación preferida es la que comprende el efectuar la ciclización en un disolvente tal como el metanol, el etanol, el benceno, el dioxano, etc., por la acción de un medio de condensación alcalino, de preferencia a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. Los agentes condensantes que pueden emplearse incluyen metales alcalinos tales como el potasio, el litio o el sodio. También pueden emplearse alcoholatos alcalinometálicos, por ejemplo alcoholatos sódicos tales como el etilato sódico o, especialmente, el metilato sódico. Los hidruros alcalinometálicos, por ejemplo el hidruro sódico, constituyen otra clase útil de agentes de condensación.
- 10.
- 15.

20. Empleando un agente de condensación alcalino que no solo favorece la ciclización, sino que además permite que se desarrolle la reacción de adición, es posible llevar a cabo el método de este invento sin aislar el producto de adición.



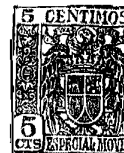
259498

Según este método preferido de operación, el compuesto final de fórmula I puede obtenerse directamente de los materiales de partida. El metilato sódico en solución metanólica es particularmente ventajoso para esta finalidad.

5. Las policetonas espirocíclicas producidas son compuestos ácidos que tienen la fórmula general I. Se las puede eximir de soluciones acuosas de sales alcalinotérreas por adición de ácidos tales como el ácido acético, el ácido clorhídrico, etc. Tanto el producto de adición de fórmula IV como las policetonas espirocíclicas de fórmula I tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico. Cuando el símbolo R_5 en la fórmula I o IV representa un grupo alquilo inferior, existen dos centros asimétricos y, por consiguiente, cabe esperar dos racematos estereoisoméricos. El invento que aquí se expone incluye la preparación de ambos racematos isoméricos, los cuales pueden separarse antes o después de la ciclización, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o cromatografía sobre óxido de aluminio.
- 10.
- 15.

- Las policetonas espirocíclicas pueden tratarse, si se desea, con agentes de alquilación tales como el diazometano, el dimetilsulfato, etc. o con agentes de acilación tales como el anhídrido acético, el anhídrido propiónico, etc. para obtener respectivamente el éter monoenólico o el éster monoenólico, en los que el grupo etéreo o estérico se halla en la posición 2' o 4'. De ordinario esta reacción da por resultado una mezcla de dos isómeros posicionales, que pueden separarse, por ejemplo por cristalización fraccionada o por cromatografía sobre óxido de aluminio.
- 20.
- 25.

- Ésteres 2', 3'-enólicos o ésteres 2', 3'-enólicos de policetonas espirocíclicas de fórmula I, en la cual R_5 repre-
- 30.



259488

- senta un grupo alquilo inferior, existen en dos racematos empíricos. El procedimiento de este invento proporciona una mezcla de estos dos racematos, con exceso de un racemato sobre el otro. Epimerizando esta mezcla en presencia de un
5. agente alcalino, por ejemplo una amida alcalinometálica tal como la amida sódica, o un alcoholato alcalinometálico, en cuyo caso el preferido es el metilato sódico, se obtiene una mezcla de epimerización que contiene los dos racematos en proporciones aproximadamente iguales. Estos dos racematos
10. pueden separarse, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía sobre óxido de aluminio.

- Las policetonas espirocíclicas y sus éteres enólicos y ésteres enólicos preparados en conformidad con el procedimiento de este invento presentan propiedades quimioterapéuticas y se destinan al uso como medicamentos y como intermedios en la síntesis de medicamentos. Algunos representantes de esta clase de compuestos muestran pronunciadas propiedades antimicóticas.
- 15.

- Los ejemplos que se dan a continuación sirven para ilustrar este invento. Las temperaturas están expresadas en los ejemplos en grados centígrados.
- 20.

E J E M P L O 1.

- 10 g de 2-carbometoxi-4,6-dimetoxicumarán-3-ona (preparada según el método de J. Chem. Soc. 1954, página 434) se
25. disolvieron en 150 cc de metanol al propio tiempo que se calentaba ligeramente. Luego se enfrió la solución a 25°, se agregaron 4 cc de una solución al 35% de hidróxido de benciltrimetil-amonio y a continuación se instilaron, al mismo tiempo que se agiteba y enfriaba, 3,26 cc de metilvinilcetona.
30. Pronto empezaron a precipitarse cristales de la solución. Des-



25 04 58

pués de 4 horas de reposo a temperatura ambiente, se enfrió y se filtró. Se obtuvieron 9,7 g de 2-carbometoxi-2-(3-oxo-n-butyl)-4,6-dimetoxicumarán-3-ona; punto de fusión, 117-119°. El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró máximos a 209 m μ y 287 m μ (ϵ = 21,500 y 22,600).

5.

7,5 g del producto de adición se ciclizaron disolviéndolos en 80 cc de metanol absoluto y, después de enfriar a 25°, se agregaron 23,3 cc de solución 1 n de metilato sódico en metanol. Después de 40 horas de reposo a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se concentró bajo vacío de agua la solución reaccional, se diluyó en agua y se la eximió de los productos secundarios insolubles por extracción en benceno. La fase acuosa se separó y decoloró con carbón, se filtró y se acidificó a rojo Congo con ácido clorhídrico. La 4,5-dimetoxigrisan-3,2',4'-triona precipitada se separó por filtración, se lavó con agua y se secó.

10.

Después de redissolver y cristalizar en acetato de etilo, el producto fundió a 204-206°; rendimiento, 1,4 g. El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró máximos en 210 m μ y 283 m μ (ϵ = 23,300 y 31,400). El espectro ultravioleta en solución alcohólica 0,01 n de hidróxido sódico mostró un máximo a 286 m μ (ϵ = 50,000).

15.

E J E M P L O 2.

1 g de 2-carbetoxi-2-(3-oxo-n-butyl)-4,6-dimetoxicumarán-3-ona (punto de fusión, 90-92°; preparada a base de 2-carbetoxi-4,6-dimetoxicumarán-3-ona y metilvinilcetona de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1 y en J. Chem. Soc, 1954, página 434) se disolvió en 50 cc de metanol absoluto y se trató en 2 cc de metilato sódico 2 n en solución metanólica bajo atmósfera de nitrógeno al mismo tiempo que

25.

30.



259498

- se enfriaba con hielo. Después de agitar durante 13 horas a temperatura ambiente, se vertió la mezcla reaccional en agua helada y luego se extrajo con benceno para separar la porción neutra. La solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo la porción ácida con acetato de etilo. Después de concentración, se disolvió el residuo y se le precipitó en acetato de etilo. Se obtuvieron 280 mg de 4,6-dimetoxigrisan-3,2',4'-triona, que era idéntica con el producto final obtenido en el Ejemplo 1.
10. EJEMPLO 3.
- 500 mg de 4,6-dimetoxigrisan-3,2',4'-triona se disolvieron en 50 cc de metanol absoluto y se trataron a temperatura ambiente con un exceso de una solución etérea de diazometano (70 cc de solución al 1,8%). Después de terminado el desprendimiento de nitrógeno, se concentró la mezcla bajo vacío de agua y se cristalizó el residuo en acetato de etilo/éter de petróleo. Después de disolver y recrystallizar varias veces en acetato de etilo, se obtuvieron 150 mg de 4,6,2'-trimetoxigris-2'-en-3;4'-diona de punto de fusión 162-163°. El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró máximos a 230, 247 y 248 m μ (ϵ = 18,900, 17,100 y 25,200). Del líquido madre se obtuvo un segundo isómero por concentración y cromatografía sobre óxido de aluminio (actividad 1I, neutro) y eluyendo luego con benceno. Después de redissolver y precipitar en metanol, el producto, 4,6,4'-trimetoxigris-3'-en-3,2'-diona fundió a 169-170°. El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró máximos a 263 y 284 m μ (ϵ = 24,500 y 26,200).

EJEMPLO 4.

30. 15 g de 2-carbometoxi-4,6-dimetoxicumarán-3-ona (pre-

259498



- parada por el método de J. Chem. Soc. 1954, página 434) se disolvieron en 200 cc de metanol al mismo tiempo que se calentaba ligeramente y, después de enfriar a 25°, se trataron con 6 cc de una solución al 35% de hidróxido bencil-trimetil-amónico. Luego se añadieron 5 g de metilpropenilcetona. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, se enfrió y filtró la mezcla reaccional. Se obtuvieron 10 g de cristales blancos. Después de disolver y recrystalizar en acetato de etilo/éter de petróleo y por último en metanol,
5. se obtuvieron 1,5 g de 2-carbometoxi-2-(1-metil-3-oxo-n-butil)-4,6-dimetoxicumarán-3-ona, de punto de fusión 194-195°. El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró un máximo de 288 m μ ($\epsilon = 23,400$).
10. Concentrando el líquido madre y disolviendo y cristalizando el residuo en alcohol, se obtuvieron 4,5 g del isómero que funde a 140-141°. El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró un máximo a 288 m μ ($\epsilon = 23,400$).
15. Con fines de ciclización, 3,4 g del isómero que funde a 140-141° se disolvieron en 20 cc de metanol absoluto caliente y, después de enfriar a 25°, se trataron con 15 cc de una solución 1n de metilato sódico en metanol. Después de agitar durante 10 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se concentró en vacío de agua la solución reaccional, se la diluyó con agua y se la eximió de los
20. constituyentes insolubles por extracción con benceno. Se separó la fase acuosa y se la decoloró con negro mineral, se filtró y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. El aceite que se precipitó fue recogido en acetato de etilo. Después de concentrar el último, se precipitaron cristales que fueron filtrados y luego disueltos y cristalizados en metanol.
25. 30.



259498

Se obtuvieron 400 mg de 4,6-dimetoxi-6'-metilgrisan-3,2',4'-triona, de punto de fusión 233-234°. El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró máximos a 211 y 284 m μ (ϵ = 22,600 y 34,000). El espectro ultravioleta en solución alcohólica 0,01n de hidróxido sódico mostró un máximo a 287 m μ (ϵ = 43,500).

5.

E J E M P L O 5.

Se disolvieron en metanol 19 g de 2-carbometoxi-4,6-dimetoxi-7-metilcumarán-3-ona y se hicieron reaccionar con metilvinilcetona en presencia de hidróxido bencil-trimetilamónico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Se obtuvieron 18 g de 2-carbometoxi-2-(3-oxo-n-butil)-4,6-dimetoxi-7-metil-cumarán-3-ona, de punto de fusión 126-127°. La ciclización en metanol, en presencia de metilato de sodio,

10.

por el procedimiento del Ejemplo 1 dió 8 g de 4,6-dimetoxi-7-metilgrisan-3,2',4'-triona, de punto de fusión 250° (descomposición). El espectro ultravioleta en etanol mostró máximos a 231, 290 y 326 m μ (enrase); ϵ = 13,200, 29,600 y 5,100. El espectro ultravioleta en solución alcohólica 0,01n de hidróxido

15.

sódico mostró máximos a 230 (enrase 289 y 326 m μ (enrase); ϵ = 10,800, 42,700 y 5,100. La metilación en metanol con solución etérea de diazometano, según el modo operatorio del Ejemplo 3, proporcionó una mezcla de los dos éteres. Después de cristalización en metanol, se obtuvo primeramente 4,6,4'-tri-

20.

metoxi-7-metilgris-3'-en-3,2'-diona, de punto de fusión 195-196°. Su espectro ultravioleta en metanol mostró máximos a 232, 260, 292 y 325 m μ (enrase); ϵ 18,300, 20,900, 23,900 y 5,570.

25.

Para obtener el otro isómero, se evaporó el licor madre, se trató el residuo con solución 0,1m de carbonato sódico y se recrystalizó en metanol. Se obtuvo 4,6,2'-trimetoxi-7-me-

30.



259498

tilgris-2'-en-3,4'-diona, de punto de fusión 205°. Su espectro ultravioleta en etanol mostró máximos a 234, 250 (enrase), 291 y 325 m μ (enrase); ϵ = 21,200, 16,400, 24,600 y 5,480.

- El material de partida, 2-carbometoxi-4,6-dimetoxi-7-metil-cumarán-3-ona, se preparó por condensación de éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-metil-4,6-dimetoxibenzoico (J. Chem. Soc. 1951, página 3355) con éster metílico del ácido bromacético, para obtener ester metílico del ácido 2-(carbometoxi-metoxi)-3-metil-4,6-dimetoxibenzoico, de punto de ebullición 150°/0,005 mm. Este último se ciclizó según el método de Dieckmann para obtener la deseada 2-carbometoxi-4,6-dimetoxi-7-metilcumarán-3-ona, de punto de fusión 125-126°.

E J E M P L O 6.

- 24,5 g de 2-carbometoxi-4,6-dimetoxi-7-clorocumarán-3-ona se disolvieron en 1,8 litros de metanol caliente. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 7 cc de una solución al 35% de hidróxido bencil-trimetil-amónico y 11 cc de metilvinilcetona y se dejó reposar la solución a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego se separó en vacío el disolvente y se dividió el residuo entre benceno y ácido clornítrico diluído. La solución bencénica se sacudió con solución diluída de hidróxido sódico, se lavó hasta neutralidad y se concentró. El residuo se disolvió y cristalizó en metanol. Se obtuvieron 18 g de 2-carbometoxi-2-(3-oxo-n-butyl)-4,6-dimetoxi-7-clorocumarán-3-ona, de punto de fusión 138-139°. El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró máximos a 237, 291 y 325 m μ (ϵ = 13,400, 21,800 y 5,300).

- Para fines de ciclización, 10 g del producto de adición se disolvieron en 100 cc de metanol absoluto caliente, se trataron luego a temperatura ambiente en 53 cc de solu-



25000

- ción 1n de metilato sódico en metanol y se dejó reposar durante 18 horas. El producto se elaboró en la forma descrita en el Ejemplo 1. El producto crudo obtenido se disolvió y cristalizó en metanol para obtener 1,5 g de 4,6-dimetoxi-7-clorogrisan-3,2',4'-triona; de punto de fusión 240-241° (descomposición). El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró máximos a 233, 288 y 324 $m\mu$ ($\epsilon = 17,500, 30,500$ y 5,500). El espectro ultravioleta en solución alcohólica 0,01n de hidróxido sódico mostró máximos a 232, 288 y 324 $m\mu$ ($\epsilon = 16,100, 47,000$ y 6,100).
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- 1,2 g de 4,6-dimetoxi-7-clorogrisan-3,2',4'-triona se disolvieron en 230 cc de metanol absoluto y se trataron con un exceso de solución etérea de diazometano. Al final del desprendimiento del nitrógeno se concentró la solución en vacío. El residuo se disolvió solo parcialmente en unos 20 a 30 cc de benceno. La porción insoluble fué separada por filtración y disuelta y cristalizada en metanol. Se obtuvieron 0,3 g de 4,6,2'-trimetoxi-7-clorogris-2'-en-3,4'-diona; de punto de fusión 228-229°. El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró máximos a 236, 252, 290 y 324 $m\mu$ ($\epsilon = 26,400, 17,400, 23,800$ y 5,600).
- La porción soluble en benceno fué cromatografiada sobre óxido de aluminio (actividad 1). La 4,6,4'-trimetoxi-7-clorogris-3'-en-3,2'-diona fué eluída con benceno. Se la disolvió y cristalizó en acetato de etilo. Se obtuvieron 0,2 g del compuesto que funde a 207-208°. El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró máximos a 233, 260, 289 y 324 $m\mu$ ($\epsilon = 20,800, 20,400, 21,700$ y 5,500).
- La 2-carbometoxi-4,6-dimetoxi-7-clorocumarán-3-ona empleada como material de partida se preparó de la manera si-



253438

guiente:

5. 10 g de ácido 3-cloro-4,6-dimetoxisalicílico (preparado según el método descrito en J. Chem. Soc. 1952, página 3975 se disolvieron en 200 cc de dimetilformamida y se agitaron durante 14 horas a 60° con 5,0 g de bicarbonato sódico y 5,5 cc de dimetilsulfato. Luego se eliminó el disolvente en el vacío y se trató con agua el residuo. Quedaron sin disolver 7,5 g de cristales que funden a 179-181°, los cuales se separaron por filtración. Después de disolver y cristalizar en metanol se obtuvo éster metílico puro del ácido 3-cloro-4,6-dimetoxi-salicílico, de punto de fusión 185-186°.

La esterificación se efectuó también de la manera siguiente:

15. 10 g de ácido 3-cloro-4,6-dimetoxisalicílico se disolvieron en 100 cc de dimetilformamida caliente. Se añadieron 80 cc de metanol y se elevó la temperatura a 50°. Después de añadir 10 g de dicitclohexilcarbodiimida, la temperatura subió a unos 60° e inmediatamente cristalizó una mezcla de dicitclohexilures y éster metílico del ácido 3-cloro-4,6-dimetoxisalicílico. Se agitó la mezcla durante otras 4 horas a temperatura ambiente, se enfrió a 0° y se separó por filtración el precipitado. De este último se obtuvo el éster disolviendo en solución de hidróxido sódico enfriada con hielo y precipitando con ácido. Se obtuvieron 10,5 g de éster metílico del ácido 3-cloro-4,6-dimetoxisalicílico, de punto de fusión 185-186°.

100 g de éster metílico del ácido 3-cloro-4,6-dimetoxisalicílico se disolvieron en 1250 cc de dimetilformamida caliente y se calentaron con 47,5 cc de éster metílico del áci-



250430

- do bromacético y de 75 g de carbonato potásico anhidro durante 22 horas a 60°. Se separaron por filtración las sales inorgánicas y se concentró en vacío el filtrado. El residuo fué recogió en benceno y lavado con solución de hidróxido
5. sódico y luego con agua. Después de evaporar el benceno, se disolvió y cristalizó el residuo en éter isopropílico. Se obtuvieron 110 a 120 g de éster metílico del ácido 2-(carbometoxi-metoxi)-3-cloro-4,6-dimetoxibenzoico, de punto de fusión 80-81°.
10. Se añadieron 15,2 g de sodio a 400 cc de tolueno y se calentó la mezcla a 100-105°. A esta temperatura se ins-tiló, con agitación vigorosa, 1 cc de metanol absoluto y luego una solución de 150 g de éster metílico del ácido 2-(carbometoxi-metoxi)-3-cloro-4,6-dimetoxibenzoico en 400 cc de
15. tolueno y se agitó la mezcla durante otras 4 horas más a 100°. Se separó por filtración el precipitado y se le reper-tió entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó hasta neutralidad y se concentró; luego se disolvió y cristalizó el residuo en me-tanol. Se obtuvieron 88 a 90 g de 2-carbometoxi-4,6-dimetoxi-7-clorocumarán-3-ona, de punto de fusión 146-149°.
20. Siguiendo el mismo procedimiento aquí indicado, se prepararon los siguientes productos adicionales:
- de ácido 5-cloro-4,6-dimetoxisalicílico (J. Chem. Soc. 1952, página 3975)
25. primeramente éster metílico del ácido 5-cloro-4,6-di-metoxisalicílico, de punto de fusión 140°,
- luego éster metílico del ácido 2-(carbometoxi-metoxi)-5-cloro-4,6-dimetoxibenzoico, de punto de fusión 108°,
30. y 2-carbometoxi-5-cloro-4,6-dimetoxicumarán-3-ona, de



253498

punto de fusión 141-142°.

- De ácido 3,5-dicloro-4,6-dimetoxisalicílico (J. Chem. Soc. 1952, página 3975)
- primersamente éster metílico del ácido 3,5-dicloro-4,6-dimetoxisalicílico, de punto de fusión 120°,
5. luego éster metílico del ácido 2-(carbometoxi-metoxi)-3,5-dicloro-4,6-dimetoxibenzoico, de punto de fusión 88-89°,
- y 2-carbometoxi-5,7-dicloro-4,6-dimetoxicumarán-3-ona,
10. de punto de fusión 175-176°.

E J E M P L O 7.

- 12,7 g de 2-carbometoxi-4,6-dimetoxi-7-clorocumarán-3-ona (preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 6) se disolvieron en 850 cc de metanol absoluto y luego se agregaron 6,35 de una solución al 35% de hidróxido bencil-trimetilamónico y 6,35 cc de propenilmetilcetona. Se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. De la solución reaccional cristalizó espontáneamente 2-carbometoxi-2-(1-metil-3-oxo-n-butil)-4,6-dimetoxi-7-clorocumarán-3-ona en forma de
15. uno de los dos racematos estereoisoméricos posibles. Después de la filtración y de disolver y cristalizar en metanol, se obtuvieron 7,3 g del racemato estereoisomérico que tiene un punto de fusión de 185°. Del filtrado se obtuvo el segundo racemato estereoisomérico, que tiene un punto de fusión de
20. 165-167°.

- 36 g del isómero de punto de fusión más elevado (obtenido de varias preparaciones) se ciclizaron por disolución en 2,9 litros de metanol absoluto y tratamiento con 72 cc de una solución 1n de metilato sódico en metanol. Se agitó la
30. mezcla durante 17 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno.



250498

- Luego se la concentró a 20-30° bajo vacío de agua. Se disolvió el residuo en agua y se extrajo con benceno la porción insoluble. Luego se acidificó a rojo Congo la solución acuosa por adición de ácido clorhídrico diluido. La triacetona formada se extrajo a continuación con acetato de etilo. Después de concentrar el acetato de etilo y hervir el residuo con acetato de etilo, cristalizaron 20 g de 4,6-dimetoxi-7-cloro-6'-metilgrisan-3,2',4'-triona racémica, de punto de fusión 233-235°. El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró máximos a 230, 289 y 322 mμ ($\epsilon = 18,000, 30,750$ y 5,500). En solución alcohólica 0,1n de hidróxido sódico, aparecieron máximos a 230, 290 y 322 mμ ($\epsilon = 17,000, 45,000$ y 6,100).

- Para convertir el producto en el éter enólico, se disolvió la triacetona en 100 veces la cantidad de metanol y se trató a 0-5°, agitando, con un exceso de diazometano en solución etérea. Luego se concentró la mezcla bajo vacío de agua y se disolvió y cristalizó el residuo por dos veces en metanol. Se obtuvo así 4,6,2'-trimetoxi-7-cloro-6'-metilgris-2'-en-3,4'-diona (epi-griseofulvina racémica), de punto de fusión 250-252°. El espectro ultravioleta en alcohol industrial mostró máximos a 236, 252, 289 y 324 mμ ($\epsilon = 25,500, 17,350, 23,300$ y 5,560).

E J E M P L O 3.

- Se epimerizó epigriseofulvina racémica a griseofulvina racémica por adición de 3 g del producto (preparado por el método del Ejemplo 7) a una solución de 19,5 g de sodio en 900 cc de metanol. Se dejó reposar la mezcla en baño maría a temperatura de 80° durante 3 horas. Al cabo de este tiempo se concentró la solución en vacío a temperatura de 20-25°.



253498

Se añadieron al residuo 2 litros de agua, se filtró la solución y se secó el residuo. Se obtuvieron 2,3 g de una mezcla compuesta de un 40% de griseofulvina racémica y 60% de epigriseofulvina racémica, que fundía a temperatura de 229-231°.

5. La separación de los dos racematos estereoisoméricos se efectuó por cromatografía sobre 200 partes de óxido de aluminio (actividad Giulini nº I). La epigriseofulvina racémica se eluyó primeramente con benceno y luego se eluyó la griseofulvina racémica con benceno que contenía 4% de metanol. Esta última, después de sublimación y recristalización en éter isopropílico, fundió a 216-217°; máximos ultravioleta a 236, 250 (enrase) 292 y 325 mμ ($\epsilon = 23,300, 16,000, 24,900$ y 5,820). El espectro de absorción de rayos infrarrojos en cloroformo es idéntico al obtenido de la d-griseofulvina natural.
- 10.

15. E J E M P L O 9.

500 mg de 2-carbometoxi-4,6-dimetoxicumarán-3-ona (preparada por el método de J. Chem. Soc. 1954, página 434) se disolvieron en 40 cc de metanol absoluto y se trataron con 1 cc de una solución 2,1n de metilato sódico en metanol. A

20. continuación se instilaron rápidamente en la mezcla 0,17 cc de metilvinilcetona y se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla reaccional hasta sequedad, en vacío, y se repartió el residuo entre benceno y agua. Después de separar la capa bencénica, que contenía la porción neutra,
25. se acidificó la fase acuosa por adición de ácido clorhídrico diluido. De la solución ácida se aislaron 140 mg de 4,6-dimetoxigrisan-5,2'-,4'-triona que era idéntica al producto final obtenido en el Ejemplo 1.



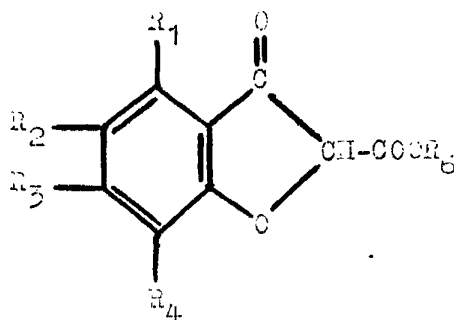
259498

NOTA

Descripto el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridades suizas núms 74 383 del 25 de Junio de 1959 y 91 251 del 25 de Noviembre de 1959, existiendo en ambas unidades de invención:

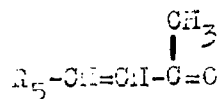
5.

1. Procedimiento para la fabricación de policetonas espirocíclicas y éteres enólicos y ésteres enólicos de las mismas, el cual comprende el hacer reaccionar una 2-carboxi-cumaron-3-ona de la fórmula general



10.

en la cual R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan cada uno hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, nitro o halógeno, mientras que R_5 representa alquilo inferior, con una alquilmetilcetona de la fórmula general



15.

en la cual R_5 representa hidrógeno o alquilo inferior, el ciclizar el producto de adición resultante y luego, si se desea, el convertir la policetona espirocíclica resultante en su éter enólico o éster enólico.



259498

2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual se separan los éteres enólicos y los ésteres enólicos isoméricos.
3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1 y la 2, el cual comprende el epimerizar en presencia de un agente alcalino un éter 2',3'-enólico o un éster 2,3'-enólico de una policetona espirocíclica en la que el sustituyente R₅ representa un grupo alquilo inferior, y, si se desea, el separar en sus racematos el producto de epimerización.
4. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual la reacción de adición y la ciclización se efectúa en medio alcalino y en presencia de un disolvente orgánico.
5. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 4, en el cual la reacción de adición se efectúa en metanol en presencia de hidróxido bencil-trimetil-amónico.
6. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 4, en el cual la ciclización se efectúa en metanol en presencia de metilato sódico.
7. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 4, en el cual la reacción de adición y la ciclización se efectúan en presencia de metilato sódico en metanol, sin aislar el producto de adición.
8. Procedimiento en conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende el separar racematos estereoisoméricos antes o después de la ciclización.
9. Procedimiento para la fabricación de policetonas espirocíclicas y éteres enólicos y ésteres enólicos de las mismas.



259498

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona para Madrid, e 23 de Junio de 1950.

F. MOPELLANI-LA ROCHE & CIE, SOCIEDAD ANONIMA.

p. o.

RECIBIDA EN MADRID

P. P.

tr:sb
R/rm.
