

387227



387227

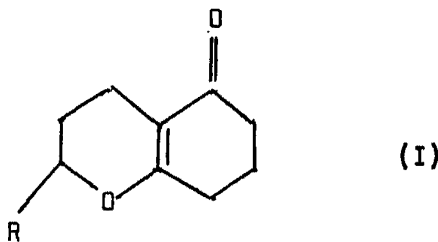
SECCION TÉCNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C.07</u> <u>A.61</u>
SUBCLASE <u>B</u> <u>h</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA  
 de una Patente de Invención a nombre de:  
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-  
 lidad alemana, domiciliada en l Berlin  
 65, Müllerstrasse 170-172 y en 4619  
 Bergkamen, Waldstrasse 14 (Alemania);  
 por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
 DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOPIRANO".

.....ooo808ooo.....

El invento concierne a un procedimiento para la  
 preparación de nuevos derivados de benzopirano de la  
 fórmula general I

5



en la cual R representa un radical alcohilo inferior, y se  
 caracteriza porque se somete a reacción de adición a una  
 alcoholvinilcetona de la fórmula general II

10





en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula I, en fase acuosa sin adición de catalizadores, con ciclohexan-1,3-diona, se reduce parcialmente la 2-(3-oxoalcohol)-ciclohexán-1,3-diona formada con un agente usual para la reducción de grupos ceto, y luego se trata de manera usual la mezcla  
5 de grupos ceto, y luego se trata de manera usual la mezcla de reacción, eventualmente después de acidificación. En calidad de radicales alcohol R entran en consideración preferiblemente el radical metilo o el radical etilo.

La síntesis de acuerdo con el invento es un procedimiento de dos etapas.  
10

En la primera etapa se adiciona una alcoholvinilcetona con ciclohexán-1,3-diona. Esta adición es de por sí conocida, pero de acuerdo con los métodos de trabajo conocidos se lleva a cabo siempre en presencia de catalizadores básicos.  
15 Así, I.N. Nazarov y S.I. Zav'yalov (Izvest. Akd. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk 1957, 207; C.A. 51 (1957), 11.302 a) describen la reacción de metilvinilcetona con ciclohexán-1,3-diona en solución alcalina. En este caso, como producto principal se forma la 2,2-bis-(3-oxobutil)-ciclohexán-1,3-diona, mientras que la deseada 2-(3-oxobutil)-ciclohexán-1,3-diona es  
20 aislada sólo en un rendimiento de aproximadamente 30%.

Se ha encontrado ahora que se pueden adicionar las alcoholvinilcetonas, también sin adición de catalizadores, en fase acuosa, de modo fácil con ciclohexán-1,3-diona. Este  
25 procedimiento tiene la ventaja de que se forma de modo prácticamente cuantitativo sólo la deseada 2-(3-oxoalcohol)-ciclohexán-1,3-diona. Además de esto, se evitan costosas operaciones



de purificación, tal como son necesarias por ejemplo en el procedimiento descrito por I.N. Nazarov y otros.

Este fácil transcurso ventajoso de la primera etapa de la reacción del procedimiento según el invento es sorprendente. En efecto, el técnico en la materia sabe que la adición de vinilcetonas con 1,3-dicetonas tiene lugar de modo que el grupo metileno de la 1,3-dicetona forma, en presencia de bases, un carbanión; con este carbanión se adiciona luego el grupo metileno terminal polarizado positivamente de la vinilcetona. Por lo tanto, no se podía esperar que las alcoholvinilcetonas se adicinasen en ausencia de catalizadores básicos con ciclohexán-1,3-diona. Todavía menos se podía esperar que en la reacción de alcoholvinilcetonas con ciclohexán-1,3-diona se triplicase casi el rendimiento de 2-(3-oxoalcohol)-ciclohexán-1,3-diona, cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de catalizadores.

Para adicionar la alcoholvinilcetona con ciclohexán-1,3-diona se pueden disolver por ejemplo los dos componentes en agua, mantener la solución a la temperatura ambiente durante aproximadamente 5 hasta 30 horas y tratar la mezcla de reacción de manera usual; por ejemplo, extrayendo la fase acuosa con un disolvente orgánico, tal como cloroformo, y concentrando en vacío la fase orgánica.

Así, en el residuo de destilación se obtiene 2-(3-oxoalcohol)-ciclohexán-1,3-diona casi pura. Este sencillo método de preparación puede ser modificado también evidentemente, por ejemplo llevando a cabo la reacción a temperatura



elevada, pero convenientemente no esencialmente más elevada que 60°C, añadiendo a la mezcla de reacción adicionalmente también disolventes polares tales como metanol o acetona en calidad de agentes favorecedores de la disolución, y además se puede efectuar la reacción bajo exclusión del oxígeno del aire con el fin de evitar reacciones secundarias indeseables, por ejemplo conservando la mezcla de reacción bajo gas inerte, tal como nitrógeno.

La segunda etapa del presente invento es la reducción de las 2-(3-oxoalcohol)-ciclohexán-1,3-dionas. Hasta ahora, no se sabe nada sobre esta reducción. Dado que estos compuestos contienen tres grupos ceto, se podía esperar que en la reducción se obtuviesen mezclas de diferentes productos de reducción o los correspondientes compuestos trihidroxílicos. Sorprendentemente, no obstante, esto no ocurre sino que se pueden reducir selectivamente las 2-(3-oxoalcohol)-ciclohexán-1,3-dionas con los agentes usuales para la reducción de grupos ceto, para formar las correspondientes 2-(3-hidroxi alcohol)-ciclohexán-1,3-dionas. Las 2-(3-hidroxi alcohol)-ciclohexán-1,3-dionas formadas se transponen entonces en presencia de ácidos directamente para formar los derivados de benzopirano de la fórmula I.

Como agentes de reducción, que son apropiados para la reducción selectiva de las 2-(3-oxoalcohol)-ciclohexán-1,3-dionas, se pueden citar a modo de ejemplo: hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos usuales, tales como níquel Raney, óxido de platino o catalizadores de paladio así como



hidruros metálicos habituales, tales como borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio.

La reducción se lleva a cabo preferiblemente en solución alcalina, por ejemplo en lejía de sosa acuosa o alcohólica.

Con rendimiento casi cuantitativo, se pueden preparar los derivados de benzopirano de la fórmula I, si se reducen las 2-(3-oxoalcohol)-ciclohexán-1,3-dionas en solución acuosa de hidróxido alcalino, por ejemplo en lejía de sosa con hidrógeno y níquel Raney a 20°C hasta 100°C y a 1 hasta 1 hasta 100 atmósferas de presión, y se acidifica a continuación la mezcla de reacción. Otra posibilidad más de preparar los derivados de benzopirano de la fórmula I con rendimiento casi cuantitativo, es por ejemplo la reducción de las 2-(3-oxoalcohol)-ciclohexán-1,3-dionas con borohidruro de sodio a -20°C hasta +50°C.

Evidentemente, se pueden utilizar para la reducción también otros hidruros metálicos, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, pero estos procedimientos son más costosos y más onerosos que los métodos de reducción citados a modo de ejemplo.

Las dos etapas del procedimiento de acuerdo con el invento, tal como ya se ha descrito, también son de por sí inventivas, y por lo tanto dentro del marco del presente invento se reivindica protección elemental individual para cada una de las dos etapas de reacción.

Los derivados de benzopirano de la fórmula I reivin-

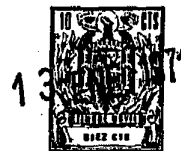


dicados de acuerdo con el invento son valiosos productos inter-  
medios para la síntesis de sustancias farmacológicamente activas,  
especialmente de hormonas esteroides de las series del androsta-  
no y del pregnano, así como de los 19-nor-esteroides.

5                   . Como ejemplo para la utilizabilidad técnica de los  
derivados de benzopirano de la fórmula I se puede describir la  
síntesis de 4,9(10)-estradien-3,17-diona, que es una sustancia  
clave importante para la preparación de numerosos esteroides  
farmacológicamente activos, tales como estrona, estradiol,  
10           equilina, testosterona, 17 $\alpha$ -etinil-19-nor-testosterona, etc.  
Este compuesto puede ser preparado de manera sencilla del si-  
guiente modo:

                  2-metil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-[5H]-benzopirán-5-ona  
es transformada con halogenuros de vinilmagnesio en el 5-hidroxi-  
15           2-metil-5-vinil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-/5/-benzopirano, el cual  
después de adición de 2-metil-ciclopentán-1,3-diona y subsiguien-  
te tratamiento con ácido proporciona 3-metil-4-oxa-5(10),8,14-  
estratrién-17-ona. Este compuesto puede ser convertido por hidro-  
genación del doble enlace  $\Delta^{14}$  y por subsiguiente isomerización  
20           del doble enlace  $\Delta^8$  mediante ácidos, en la 3-metil-4-oxa-5(10),9-  
estradién-17-ona, que es transformada mediante oxidación con  
ácido crómico en solución ácida en la 4,5-seco-9(10)-estrén-  
3,6,17-triona. Este seco compuesto es ciclizado mediante ácidos  
para formar la 4,9(10)-estradién-3,17-diona arriba citada.

25                   Si en lugar de 2-metil-ciclopentán-1,3-diona se uti-  
liza el compuesto etílico homólogo, se llega por el mismo cami-  
no de síntesis a los 18-metilesteroides homólogos, por ejemplo



a la 18-metil-17 $\alpha$ -etinil-19-nor-testosterona.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el procedimiento de acuerdo con el invento.

EJEMPLO 1

5 2-(3-oxobutil)-ciclohexandiona-1,3.

250 g de resorcina son hidrogenados de acuerdo con la bibliografía (Org. Synth. Coll. Voll. III, página 278-  
10 [1955]) para formar la 1,3-ciclohexandiona y luego son disueltos en 2400 cm<sup>3</sup> de agua. Se añaden 225 ml de metilvinilcetona en 1000 ml de agua y se deja reposar la solución transparente durante 24 horas a la temperatura ambiente bajo gas inerte. Para la eliminación de la metilvinilcetona en exceso se agita la solución en vacío a 30-40°C, luego se satura con  
15 cloruro de sodio, se extrae con cloroformo y se seca con sulfato de sodio la fase orgánica. Después de separar por destilación el disolvente en vacío se obtiene con rendimiento cuantitativo un aceite, el cual cristaliza con facilidad; punto de fusión después de recristalización en éter: 100-104°C.

EJEMPLO 2

20 2-metil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-[5H]-benzopirán-5-ona.

a) Reducción con borohidruro de sodio.

La solución de 4,2 g 2-(3-oxobutil)-ciclohexandiona-1,3 en 80 ml de metanol y 20 ml de hidróxido de sodio 1 N es enfriada a  
-10°C y es mezclada en el espacio de una hora, en porciones,  
25 nes, con 0,4 g de borohidruro de sodio. Luego se agita



durante 1 hora a  $-10^{\circ}\text{C}$  y durante 1 hora a la temperatura ambiente.

Después se acidifica bajo enfriamiento con ácido acético glacial lentamente a pH 5-6, se separa ampliamente el disolvente por destilación en vacío y después de recoger en agua se ajusta a pH-1-2 con ácido clorhídrico concentrado. La solución es saturada con cloruro de sodio, es extraída por agitación con cloroformo y la fase orgánica es lavada con solución de bicarbonato y agua. Después de secar con sulfato de sodio y de separar por destilación en vacío el disolvente, se obtiene un producto bruto, que después de una única destilación en vacío suministra 3,5 g de producto cristalino puro 5, punto de fusión  $29-30^{\circ}\text{C}$ .

b) Reducción por hidrogenación catalítica.

Se disuelven 330 g 2-(3-oxobutil)-ciclohexandiona-1,3 (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1) en 750 ml de lejía de sosa al 10% y se hidrogena en presencia de 75 g de níquel Raney a  $46^{\circ}\text{C}$  y 130 atmósferas manométricas. Después de 4 horas está prácticamente terminada la absorción de hidrógeno, pero todavía se agita durante 4 horas más bajo las condiciones indicadas. Después de separar al catalizador, se mezcla con ácido clorhídrico concentrado hasta llegar al pH 1-2, se satura con cloruro de sodio y se extrae con cloroformo. La fase orgánica es lavada con solución de bicarbonato y con agua, es secada con sulfato de sodio y es concentrada por evaporación. Después de destilación en vacío se obtienen 290 g 2-metil-2,3,4,6,7,8-hexahidro[5H]benzopirán-5-ona

387227

- 9 -

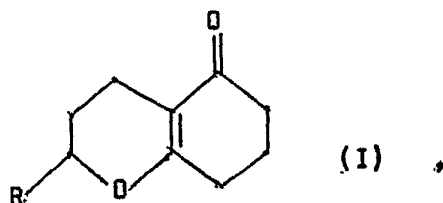
que resulta en forma pura y cristaliza al reposar, punto de fusión 29-30°C.

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

5

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzopirano de la fórmula general I



10

en la cual R representa un radical alcohilo inferior, caracterizado porque se somete a reacción de adición una alcoholvinilcetona de la fórmula general II



15

en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula I, en fase acuosa sin adición de catalizadores, con ciclohexén-1,3-diona, se reduce parcialmente la 2-(3-oxoalcohol)-ciclohexán-1,3-diona formada con hidrógeno activado catalíticamente o hidruros metálicos complejos y luego se trata la mezcla de reacción de manera usual, después de acidificación.

20

2.- Procedimiento según reivindicación anterior, caracterizado porque en calidad de alcoholvinilcetona se utiliza metilvinilcetona.

387227



3.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la adición de la alcoholvinilcetona con ciclohexán-1,3-diona se lleva a cabo a la temperatura ambiente.

5 4.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se reduce el grupo ceto con hidrógeno en presencia de catalizadores metálicos usuales.

5.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de catalizador metálico se utiliza níquel Raney.

10 6.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se reduce el grupo ceto con hidruros metálicos, preferiblemente con borohidruro de sodio.

15 7.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo en solución alcalina.

8.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOPIRANO.

20 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 ENE 1971

CARLOS FERNÁNDEZ CADELLAS  
P.P.