

Int. No: COFD



SECCION TECNICA  
 CLASIFICACION I. P. C.  
 CLASE \_\_\_\_\_  
 SUBCLASE \_\_\_\_\_

405045

**403645**

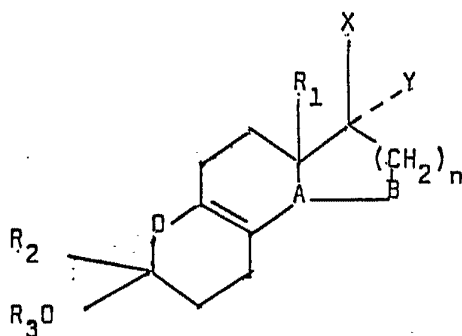
MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:  
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacione-  
 lidad alemana, domiciliada en 1 Berlin  
 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-  
 men, Waldstrasse 14, (Alemania); por:  
 "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DE-  
 RIVADOS DE BENZOPIRANO".

.....ooo000ooo.....

El invento concierne a un procedimiento para la pre-  
 paración de nuevos derivados de benzopirano de la fórmula ge-  
 neral I

5



(I),

403645 - 2 -



en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan en cada caso un grupo alcoholo inferior,  $n$  significa los números enteros 1 ó 2,  $\text{>A-B}$  significa las agrupaciones  $\text{>CH-CH}_2-$  ó  $\text{>C=CH-}$ ,  $X$  significa un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado, e  $Y$  significa un átomo de hidrógeno o  $X$  e  $Y$  significan conjuntamente un grupo oxo.

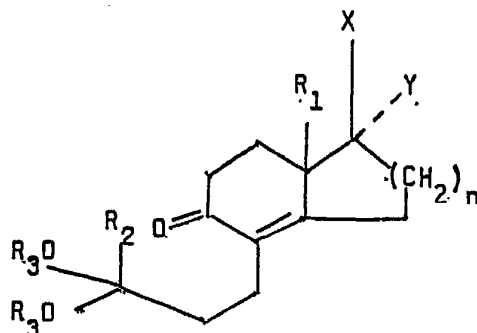
En calidad de radicales alcoholo inferior  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  entran en consideración preferiblemente radicales alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono. Radicales alcoholo apropiados son, por ejemplo: los radicales metilo, etilo, propilo o n-butilo.

Radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  especialmente preferidos con los radicales metilo o etilo.

En calidad de grupos hidroxilo esterificados o eterificados  $X$  entran en consideración preferiblemente radicales aciloxi, que se derivan de ácidos carboxílicos inferiores o medios con 1 a 10 átomos de carbono, o radicales alcoholoxi con 1 a 10 átomos de carbono, que eventualmente pueden estar sustituidos por un radical fenilo. En calidad de radicales aciloxi  $R_4$  se pueden citar, por ejemplo: los radicales acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, trimetilacetoxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi o benzoiloxi. En calidad de radicales alcoholoxi eventualmente sustituidos por fenilo se pueden citar, por ejemplo, los radicales metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, ter-butiloxi o benciloxi.

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados de benzopirano de la fórmula I, al cual está caracterizado porque se cicliza, en presencia de catalizadores ácidos, un compuesto de la fórmula general II

- 3 - 403645



(II),

5

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Y y n poseen los mismos significados que en la fórmula I, en caso deseado se reduce el grupo ceto no conjugado, se hidrogena un doble enlace presente en -A-B- y/o se esterifica o esterifica un grupo hidroxilo libre X.

10

La ciclización de los compuestos de partida de la fórmula general II se efectúa bajo la influencia de catalizadores ácidos. Catalizadores apropiados para la ciclización son especialmente ácidos carboxílicos y fenoles tales como, por ejemplo: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido monofluoroacético, ácido tricloroacético, ácido metoxiacético, ácido trimetilacético, ácido ciclopentilpropiónico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico, ácido para-nitrobenzoico, ácido fenoxiacético, ácido fenilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, fenol, orto-, meta- o para-cresol, orto-, meta- o paraclorobenceno, resorcina, para-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o 2,4,6-trinitrofenol.

15

20

25

Por otro lado, para la ciclización se pueden utilizar no obstante, en calidad de catalizadores ácidos, también ácidos minerales, ácidos sulfónicos o ácidos de Lewis, tales como por ejemplo cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido metansulfónico, ácido ben-



cenosulfónico, ácido para-toluensulfónico o trifluoruro de boro.

Los ácidos o fenoles utilizados para la ciclización se utilizan preferiblemente en cantidades catalíticas. Así, por ejemplo, se pueden utilizar 0,1 moles hasta 0,001 moles de catalizador ácido por cada mol de compuesto de partida.

La ciclización se lleva a cabo especialmente en disolventes aprotónicos. Disolventes apropiados son por ejemplo éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, tetrahidrofurano, anisol, dimetoxietano; hidrocarburos, tales como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno o hidrocarburos clorados, tales como tetracloruro de carbono, cloroformo, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o clorobenceno.

No obstante, por otro lado es también posible en principio utilizar, en calidad de disolventes para la ciclización, alcoholes tales como por ejemplo metanol, etanol, n-propanol o n-butanol.

En la realización de la reacción de ciclización es conveniente eliminar desde la mezcla de reacción, por destilación o por destilación en vacío, el alcohol utilizado en calidad de disolvente o puesto en libertad durante la ciclización.

La ciclización se puede llevar a cabo tanto a baja temperatura como también a temperatura elevada. Preferiblemente la ciclización se efectúa a una temperatura de reacción de 0°C hasta 150°C.

Es sorprendente el hecho de que los compuestos de



la fórmula II se ciclisen en presencia de catalizadores ácidos para formar compuestos de la fórmula I en que -A-B. tiene el significado de  $>C=CH-$ .

5 El grupo ceto no conjugado presente en los productos de ciclización puede ser reducido en caso deseado de manera de por sí conocida para formar el grupo hidroxilo. Esta reducción se puede llevar a cabo por ejemplo con hidruros metálicos complejos, tales como borohidruro de sodio, tri-ter-butoxi-hidruro de aluminio y litio o diisobutil-hidruro de aluminio. Además, para la reducción se puede utilizar por ejemplo también el método de Meerwein-Ponndorf, en el que se hacen reaccionar las cetonas de la fórmula II con un alcohol secundario, tal como por ejemplo isopropanol, en presencia de un alcoholato de aluminio, por ejemplo isopropilato de aluminio. Los 10 agentes reductores citados son apropiados especialmente para la preparación de los compuestos de la fórmula I en los cuales el grupo hidroxilo está en posición  $\alpha$ .

Los compuestos de la fórmula I, en los cuales -A-B- significa la agrupación  $>C=CH-$ , pueden ser hidrogenados en caso deseado para formar compuestos de la fórmula I en 20 que -A-B- tiene el significado de  $>CH-CH_2$ . Esta hidrogenación se lleva a cabo preferiblemente con hidrógeno activado catalíticamente, utilizándose en calidad de catalizadores, de modo especial, catalizadores de metal pesado. Catalizadores apropiados, son, por ejemplo: catalizadores de níquel Raney, de paladio, de rodio o de óxido de platino. En 25 estos procedimientos de hidrogenación se forman preferible-



mente los compuestos en los cuales el átomo de hidrógeno que entra en el átomo de carbono terciario está orientado en posición  $\beta$ .

5 Un grupo hidroxil libre X puede en caso deseado ser esterificado o eterificado.

La esterificación de los grupos hidroxil libres se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar los compuestos hidroxílicos de la fórmula general I con anhídridos de ácido carboxílico o cloruros de ácido carboxílico en presencia de bases, tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, piridina o colidina.

Para la esterificación del grupo hidroxil libre se puede utilizar por ejemplo el conocido procedimiento de esterificación de acuerdo con Williamson.

15 Los derivados de benzopirano de la fórmula I preparados de acuerdo con el procedimiento del invento son valiosos productos intermedios. Son apropiados especialmente para preparar de modo totalmente sintético esteroides farmacológicamente activos.

20 Así, por ejemplo, se pueden transformar los 3-metil-6 $\alpha$ -alcohol-3-alcoxi-2,3,5,6,6a,8,9,9 $\beta$ -octahidrociclopenta- $\left[ \begin{array}{c} \text{f} \\ \text{7} \end{array} \right] \left[ \begin{array}{c} \text{1} \\ \text{7} \end{array} \right]$ -benzopirano-7 $\left[ \begin{array}{c} \text{1H} \\ \text{7} \end{array} \right]$ - $\alpha$ -oles preparados según el procedimiento del invento, por calentamiento con ácido clorhídrico en dioxano, en las correspondientes des-A-17 $\beta$ -hidroxi-13-alcohol-9-gonen-3-onas.

25 Además, por ejemplo, se pueden transformar los ésteres o éteres de los 3-metil-6 $\alpha$ -alcohol-3-alcoxi-2,3,5,6,6a,8,9,9 $\beta$ -octahidrociclopenta- $\left[ \begin{array}{c} \text{f} \\ \text{7} \end{array} \right] \left[ \begin{array}{c} \text{1} \\ \text{7} \end{array} \right]$ -benzopirano-7 $\left[ \begin{array}{c} \text{1H} \\ \text{7} \end{array} \right]$ - $\alpha$ -oles



preparados según el procedimiento de acuerdo con el invento,  
por calentamiento con ácido clorhídrico en dioxano y eventual  
mente por subsiguiente separación del grupo éster o éter, tam  
bién en las correspondientes des-A-17 $\beta$ -hidroxi-13-alcohol-9-  
gonen-5-onas.

5

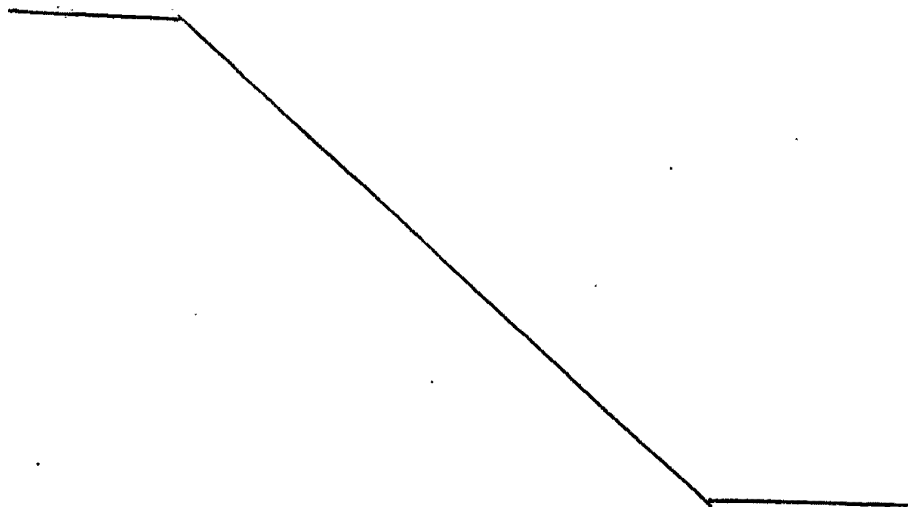
Las des-A-17 $\beta$ -hidroxi-13-álcohol-9-gonen-5-onas  
preparadas de este modo pueden ser transformadas de manera  
conocida en esteroides farmacológicamente valiosos, tales  
como por ejemplo estrona, estradiol, 18-metilestradiol,  
equilenina, testosterona, 18-metiltestosterona, 17 $\alpha$ -etinil-  
19-nor-testosterona o 17 $\alpha$ -etinil-18-metil-19-nor-testostero-  
na.

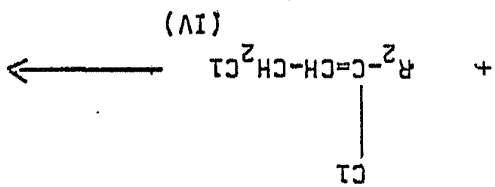
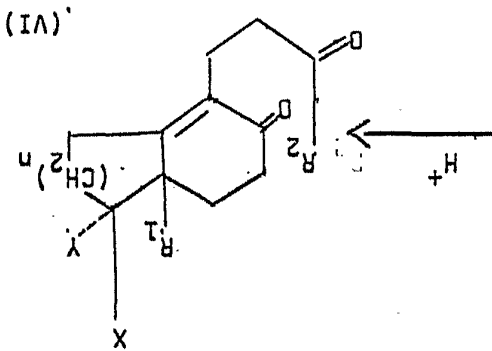
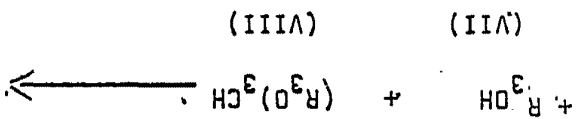
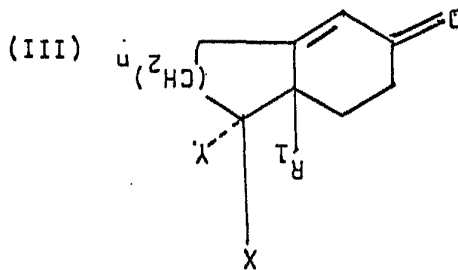
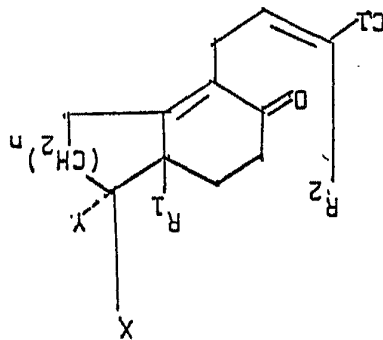
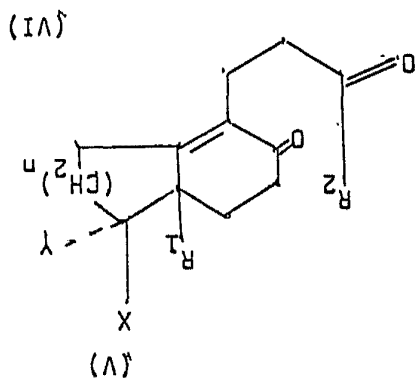
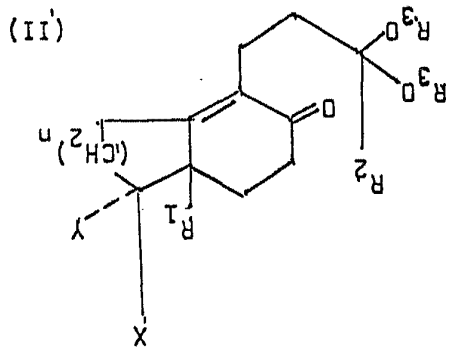
10

Si se hacen reaccionar de igual manera los compues-  
tos de la fórmula I, en los cuales n significa la cifra 2,  
se obtienen los correspondientes D-homo-esteroides.

15

Los compuestos de partida del procedimiento de acuer-  
do con el invento pueden ser sintetizados por ejemplo del si-  
guiente modo:





403645

- 9 403645



(En este esquema de fórmulas  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, Y y n poseen los mismos significados que en la fórmula I).

La preparación de compuestos de la fórmula VI se puede efectuar por ejemplo en las siguientes condiciones de reacción:

5 1,2 moles de ter-butilato de potasio son suspendidos en 1 litro de dimetoxietano absoluto y la mezcla es enfriada a 0°C bajo argón. Luego la mezcla es mezclada con una solución de 1 mol de compuesto III en 1 litro de dimetoxietano absoluto, se agita la mezcla durante 20 minutos a 0°C y se la mezcla con 1,25 moles de compuesto IV.

10 La mezcla de reacción es agitada durante 16 horas a 0°C, luego es vertida en agua helada, el producto V formado es extraído con cloruro de metileno y es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice.

15 1 mol de compuesto V es disuelto en 1 litro de cloruro de metileno, la solución es enfriada a -10°C y luego, bajo agitación, se añaden gota a gota 530 ml de ácido sulfúrico concentrado enfriado a 0°C.

20 A continuación se agita la mezcla de reacción durante 20 minutos más, se la vierte en agua helada, se extrae con acetato de etilo el compuesto VI formado y se la purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y/o por recristalización.

25 Los compuestos de la fórmula VI pueden ser catalizados con alcoholes inferiores para formar compuestos de la fórmula II.



La catalización de los compuestos de la fórmula VI se efectúa preferiblemente haciendo reaccionar estos compuestos con los alcoholes en presencia de catalizadores ácidos. Catalizadores ácidos apropiados son por ejemplo ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido perclórico, ácidos sulfónicos, tales como ácido metansulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido para-toluensulfónico, ácidos de Lewis, tales como trifluoruro de boro o fenoles, tales como para-nitrofenol o 2,4-dinitrofenol.

Se hace posible especialmente bien la catalización si a la mezcla de reacción se agrega, adicionalmente también un agente fijador de agua. Agentes fijadores de agua apropiado son, por ejemplo, sulfato de sodio anhidro, sulfato de magnesio anhidro o sulfato de calcio anhidro.

Por otro lado son muy bien apropiados en calidad de agentes fijadores de agua también los ortoésteres de ácido fórmico de los alcoholes que se utilizan para la catalización.

La catalización se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de reacción entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $+80^{\circ}\text{C}$ . La catalización se puede llevar a cabo por ejemplo del siguiente modo:

1 mol de compuesto VI es mezclado con 2,5 moles de ortoéster de ácido fórmico VIII y aproximadamente 8 a 10 moles de alcohol VII. Luego se añaden a la mezcla 3 ml de una solución alcohólica al 0,5% de ácido para-toluensulfónico y se deja reposar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 hasta 180 minutos.

La mezcla de reacción, que contiene el compuesto II,



puede ser utilizada en principio sin purificación adicional para la realización de la primera etapa de reacción del procedimiento de acuerdo con el invento. Esto es posible debido a que los compuestos de la fórmula II, bajo las condiciones de reacción existentes, se ciclisan; al tener una elevación de la temperatura de reacción o una prolongación del tiempo de reacción, para formar compuestos de la fórmula I en que -A-B- tiene el significado de  $\text{>C=CH-}$ . En este caso es conveniente eliminar por destilación en vacío el alcohol utilizado en calidad de disolvente y reemplazarlo eventualmente por un disolvente aprotónico, tal como por ejemplo benceno o tolueno.

Por otro lado, sin embargo, también se pueden aislar en forma de producto puro los compuestos de la fórmula II. Para ello, se vierte la mezcla de reacción, una vez terminada la reacción de catalización, en una solución de bicarbonato enfriada con hielo, se extrae con éter, se concentra en vacío la fase en éter y se purifica el residuo por cromatografía y/o por cristalización.

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

EJEMPLO 1

12,85 g de 7a-metil-4-(3',3'-dimetoxi-butil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona racémica (punto de fusión 97-100°C) son disueltos en 100 ml de benceno absoluto, son mezclados con 50 ml de ácido malónico, y se calienta con lenta separación por



destilación del metanol formado. Después de 90 minutos se enfría la mezcla de reacción, se la lava con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y se la concentra. Se obtienen 11,05 g de 3,6 $\alpha$ -dimetil-3-metoxi-2,3,5,6,6 $\alpha$ ,8-hexahidrociclopenta-[f][1]-benzopirán-7 (1H)-ona racémica en forma de aceite incoloro.

$$\epsilon_{249} = 18.300. \text{ Bandas de IR a } 5,78 \mu \text{ y } 6,1 \mu.$$

### EJEMPLO 2

19,8 g de (+)-7 $\alpha$  $\beta$ metil-4-(3',3'-dimetoxi-butil)-5,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidroindan-1,5-diona (punto de fusión 114-123°C con descomposición:  $[\alpha]_D^{21} = 212^\circ$ , en cloroformo) son hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejemplo 1, pero con utilización de 50 mg de para-nitrofenol en calidad de catalizador ácido.

Se obtienen 17,1 g de (-)-3,6 $\alpha$ -dimetil-3-metoxi-2,3,5,6,6 $\alpha$ ,8-hexahidrociclopenta-[f][1]-benzopirán-7 (1H)-ona en forma de aceite incoloro,  $[\alpha]_D^{21} = -203^\circ$  (en cloroformo; c = 0,5 %).

$$\epsilon_{250} = 17.950. \text{ Bandas de IR a } 5,78 \mu \text{ y } 6,09 \mu.$$

### EJEMPLO 3

7 $\alpha$  $\beta$ -metil-4-(3',3'-dietoxi-butil)-5,6,7,7 $\alpha$ -tetrahidroin

403645



5 dan-1,5-diona racémica (aceite incoloro;  $\epsilon_{249} = 11.100$ )  
es hecha reaccionar tal como se describe en el Ejemplo  
1 y se obtiene la 3,6 $\alpha$ -dimetil-3-etoxi-2,3,5,6,6a,8-  
hexahidrociclopenta-[f][1]-benzopirán-7(1H)-ona  
racémica en forma de aceite incoloro.

$$\epsilon_{250} = 18.100.$$

#### EJEMPLO 4

10 (+)-7 $\alpha$  $\beta$ -etil-4-(3',3'-dimetoxibutil)-5,6,7,7a-te-  
trahidroindan-1,5-diona (punto de fusión 88-91°C;  
 $[\alpha]_D^{21} = + 161^\circ$ , en cloroformo) es hecha reaccionar  
tal como se describe en el Ejemplo 2 con utilización de  
para-nitrofenil en calidad de catalizador ácido y se  
obtiene la (-)-3-metil-6 $\alpha$ -etil-3-metoxi-2,3,5,6,6a,8-  
hexahidrociclopenta-[f][1]-benzopirán-7 (1H)-ona  
15 en forma de aceite incoloro.

$$\epsilon_{251} = 17.500. \quad [\alpha]_D^{21} = - 155^\circ \text{ (en cloroformo).}$$

Bandas de IR a 5,77  $\mu$  y 6,12  $\mu$ .

#### EJEMPLO 5

20 11,75 g de 3,6 $\alpha$ -dimetil-3-metoxi-2,3,5,6,6a,8-  
hexahidrociclopenta-[f][1]-benzopirán-7 (1H)-ona  
racémica son disueltos en 90 ml de tetrahydrofurano



absoluto y son incorporados gota a gota bajo agitación en el espacio de 10 minutos en una suspensión enfriada con hielo de 1,2 g de hidruro de litio y aluminio en 80 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se deja reposar la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C, luego se mezcla con 1,2 ml de agua, con 1,2 ml de lejía de sosa acuosa al 15% y nuevamente con 3,6 ml de agua. A continuación se separan por filtración las sustancias sólidas separadas, se concentra la solución en vacío y se obtienen 11,35 g de 3,6α-dimetil-3-metoxi-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta-[f][1]-benzopiran-7 (1H)α-ol racémico en forma de aceite incoloro.

$\epsilon_{250} = 17.850$ . Bandas de IR a 6,11  $\mu$ .

#### EJEMPLO 6

(+)-3,6α-dimetil-3-metoxi-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta-[f][1]-benzopiran-7 (1H)-ona es hecha reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 5 se obtiene el (-)-3,6α-dimetil-3-metoxi-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta-[f][1]-benzopiran-7 (1H)α-ol en forma de aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{21} = -75^{\circ} \text{ (en cloroformo: } c = 0,5 \text{)}.$$

#### EJEMPLO 7

3,6α-dimetil-3-etoxi-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta-[f][1]-benzopiran-7(1H)-ona racémica es hecha reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 5 y se obtiene el 3,6α-dimetil-3-etoxi-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta-[f][1]-benzopiran-7 (1H)α-ol racémico en forma de aceite incoloro.



403645



de gel de sílice y recristalización en hexano-acetato de etilo. Se obtienen 9,3 g de des-A-17β-hidroxi-9-estren-5-ona racémica de punto de fusión 114-115,5°C.

EJEMPLO 10

5 a) (-)-3,6α-dimetil-3-metoxi-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta- $\frac{f}{f}$   $\frac{1}{1}$   $\frac{1}{1}$ -benzopiran-7(1H)α-ol es hecho reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 9a y se obtiene el 3,6α-dimetil-3-metoxi-2,3,5,6,6a,8,9,9aβ-octahidrociclopenta- $\frac{f}{f}$   $\frac{1}{1}$   $\frac{1}{1}$ -benzopiran-7(1H)α-ol.

10 b) El 3,6α-dimetil-3-metoxi-2,3,5,6,6a,8,9,9aβ-octahidrociclopenta- $\frac{f}{f}$   $\frac{1}{1}$   $\frac{1}{1}$ -benzopiran-7(1H)α-ol obtenido es hecho reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 9b y se obtiene la (-)-des-A-17β-hidroxi-9-estren-5-ona de punto de fusión 113-114°C.

15  $\frac{f}{\alpha} \frac{1}{D}^{21} = -46^{\circ}$  (en cloroformo; c = 1%).

EJEMPLO 11

20 a) 3,6α-dimetil-3-etoxi-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta- $\frac{f}{f}$   $\frac{1}{1}$   $\frac{1}{1}$ -benzopiran-7-(1H)α-ol racémico es hecho reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 9a y se obtiene el 3,6-dimetil-3-etoxi-2,3,5,6,6a,8,9,9aβ-octahidrociclopenta- $\frac{f}{f}$   $\frac{1}{1}$   $\frac{1}{1}$ -benzopiran-7(1H)α-ol en forma de aceite incoloro.

b) El 3,6α-dimetil-3-etoxi-2,3,5,6,6a,8,9,9aβ-octahidrociclopenta- $\frac{f}{f}$   $\frac{1}{1}$   $\frac{1}{1}$ -benzopiran-7(1H)α-ol obtenido es hecho reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 9b y se ob-

403645



tiene la des-A-17 $\beta$ -hidroxi-9-estren-5-ona racémica de punto de función 114-115,5°C.

EJEMPLO 12

5 a) (-)-3-metil-6 $\alpha$ -etil-3-metoxi-2,3,5,6,6a,8-hexahidro- $\left[ \frac{f}{f} \right] \left[ \frac{1}{1} \right]$ -benzopiran-7(1H) $\alpha$ -ol es hecho reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 9a y se obtiene el 3-metil-6 $\alpha$ -etil-3-metoxi-2,3,5,6,6a,8,9,9 $\beta$ -octahidrociclopenta- $\left[ \frac{f}{f} \right] \left[ \frac{1}{1} \right]$ -benzopiran-7(1H) $\alpha$ -ol en forma de aceite incoloro.

10 b) El 3-metil-6 $\alpha$ -etil-3-metoxi-2,3,5,6,6a,8,9,9 $\beta$ -octahidrociclopenta- $\left[ \frac{f}{f} \right] \left[ \frac{1}{1} \right]$ -benzopiran-7(1H) $\alpha$ -ol obtenido es hecho reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 9b y se obtiene la (-)-des-A-13 $\beta$ -etil-17 $\beta$ -hidroxi-9-gonen-5-ona de punto de fusión 151-153°C.

15  $\left[ \frac{\alpha}{\alpha} \right] \left[ \frac{D}{D} \right]^{21} = -69^{\circ}$  (en cloroformo).

EJEMPLO 13

20 20 g de 7a-metil-4-(3'-oxobutil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona racémica (punto de fusión 92-94°C) son disueltos en 200 ml de metanol y 10 ml de ortoéster trimetílico de ácido fórmico, son mezclados con 2,8 ml de una solución metanólica al 0,5% de ácido para-toluensulfónico y son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 45 minutos.

25 Luego, a la mezcla de reacción, que contiene 7a-metil-4-(3',3'-dimetoxibutil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona racémica, se añaden 400 ml de benceno y se la calienta de tal modo

403645



12

do que se separa por destilación metanol. Después de 30 minutos se deja enfriar la mezcla de reacción, se la trata tal como se describe en el Ejemplo 1 y se obtiene la 3,6 $\alpha$ -dimetil-3-metoxi-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta- $\alpha$ -7,1]-benzopirano-7(1H)-ona racémica en forma de aceite incoloro.

$$\epsilon_{249} = 18.300.$$

EJEMPLO 14

a) 50 g de 1 $\beta$ -benzoiloxi-7 $\alpha$  $\beta$ -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona (aceite incoloro de  $[\alpha]_D^{20} = + 94^\circ$ ) son disueltos en 300 ml de dimetoxietano absoluto y son añadidos gota a gota a 0°C en el espacio de 10 minutos a la suspensión de 25 g de ter-butolato de potasio en 300 ml de dimetoxietano. Después de 10 minutos se agregan a esto 25 ml de 1,3-dicloro-butano-2 destilado y se agita la mezcla durante 5 horas bajo argón a una temperatura del baño de 0°C. Luego se vierte la mezcla de reacción en agua helada, se extrae con cloruro de metileno, se concentra en vacío la fase en cloruro de metileno y se purifica el producto bruto obtenido por cromatografía sobre una columna de gel de sílice. Se obtienen 46,4 g de 1 $\beta$ -benzoiloxi-7 $\alpha$  $\beta$ -metil-4-(3'-cloro-buten-2'-il)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona (2) en forma de aceite incoloro.

IR: bandas a 5,81  $\mu$  y 6,02  $\mu$ .

UV:  $\lambda_{max}$  237 nm. ( $\epsilon = 18.500$ ), meseta a 249 nm.

$[\alpha]_D^{20} = + 49^\circ$  (1% en cloroformo).

b) 200 ml de cloruro de metileno destilado son mez-

403645



clados con 120 ml de ácido sulfúrico concentrado, son enfria-  
dos a  $-10^{\circ}\text{C}$ , son mezclados con 23,7 g de  $1\beta$ -benzoiloxi- $7\alpha\beta$ -  
metil-4-(3'-cloro-buten-2'-il)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona  
en 40 ml de cloruro de metileno y son mantenidos durante 20  
5 minutos a  $-5^{\circ}\text{C}$  bajo intensa agitación.

A continuación se vierte sobre 2 litros de agua he-  
lada y se extrae con acetato de etilo. El producto bruto es  
cristalizado en diisopropileter y se obtienen 16,9 g de  $1\beta$ -  
benzoiloxi- $7\alpha\beta$ -metil-4-(3'-oxo-butil)-5,6,7,7a-tetrahidroin-  
dan-5-ona de punto de fusión  $61-63^{\circ}\text{C}$  y  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 61^{\circ}$  (1% en  
10 benceno).

c) 5 g de  $1\beta$ -benzoiloxi- $7\alpha\beta$ -metil-4-(3'-oxo-butil)-  
5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son disueltos en 50 ml de meta  
nol absoluto y 5 ml de ortoéster trimetílico de ácido fórmico  
15 y son enfriados a  $0^{\circ}\text{C}$ . Luego se agregan 0,75 ml de solución  
metanólica al 0,5% de ácido paratoluensulfónico, se agita du-  
rante 2 horas a  $0^{\circ}\text{C}$  y se separa el disolvente por destilación  
en vacío.

d) La  $1\beta$ -benzoiloxi- $7\alpha\beta$ -metil-4-(3',3'-dimetoxi-bu  
til)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona bruta obtenida de  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} =$   
20  $+ 50^{\circ}$  ( $c = 1$ , en benceno) es disuelta en 100 ml de benceno abso  
luto y es puesta en ebullición bajo reflujo, retirándose en el  
espacio de 90 minutos 50 ml de destilado. Después de enfriar  
se vierte en solución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrae  
25 con cloruro de metileno, se concentra en vacío la fase en clo  
ruro de metileno y se obtienen 5,1 g de  $7\alpha$ -benzoiloxi-3,6 $\alpha$ -

403645



19/2

dimetil-3-metoxi-1,2,3,5,6,6a,7 $\beta$ ,8-octahidrociclopenta- $\overline{f}$   $\overline{f}$

$\overline{1}$   $\overline{1}$ -benzopirano en forma de aceite incoloro.

$\overline{\alpha}$   $\overline{f}_D^{20} = -13^\circ$  (c= 1, en benceno).

IR: bandas a 5,81  $\mu$  y 6,1  $\mu$ .

5 UV:  $\lambda_{\max}$  250 nm  $\epsilon = 17.500$ .

e) 5,4 g de 7 $\alpha$ -benzoiloxi-3,6 $\alpha$ -dimetil-3-metoxi-1,2,3,4,6,6a,7 $\beta$ ,8-octahidrociclopenta- $\overline{f}$   $\overline{f}$ / $\overline{1}$   $\overline{1}$ -benzopirano son disueltos en 60 ml de acetato de etilo y, después de añadir 0,6 g de Pd(al 10%) - carbón, son hidrogenados a la temperatura ambiente y a la presión normal. La absorción de hidrógeno está terminada en 1,5 horas. Después de separar por filtración el catalizador, concentrar en vacío el disolvente y cromatografiar el residuo sobre una columna de gel de sílice, se obtienen 5,1 g de 7 $\alpha$ -benzoiloxi-3,6 $\alpha$ -dimetil-3-metoxi-1,2,3,5,6,6a,7 $\beta$ ,8,9,9a $\beta$ -decahidrociclopenta- $\overline{f}$   $\overline{f}$ / $\overline{1}$   $\overline{1}$ -benzopirano en forma de aceite incoloro.

10

15

$\overline{\alpha}$   $\overline{f}_D^{20} = + 14,3^\circ$  (1% en benceno).

IR: banda a 5,82  $\mu$ .

#### EJEMPLO 15

20

a) 10 g de 1 $\beta$ -ter-butoxi-7a $\beta$ -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona ( $\overline{\alpha}$   $\overline{f}_D^{20} = + 109^\circ$ , c= 1, en benceno) son disueltos en 150 ml de dimetoxietano absoluto y, después de añadir 2 g de suspensión de hidruro de sodio (al 55%), son puestos en ebullición a reflujo durante 1,5 horas. A continuación se añade gota a gota una solución de 6 ml de 4-cloro-2-butanona en 50

25

403645



ml de dimetoxietano a 0°C en el espacio de 30 minutos, y se agita durante 15 horas bajo enfriamiento con hielo. Luego se elimina el disolvente en vacío, se trata el residuo del modo usual y se cromatografía el producto obtenido mediante gradientes de hexano-acetona sobre una columna de gel de sílice.

Como fracción primera se obtienen 5,3 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(3'-ceto-butil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

Espectro de IR: bandas a 5,85 μ y 6,05 μ.

Espectro de UV: λ<sub>max</sub> 249 nm; ε = 11.200.

$[\alpha]_D^{20} = + 60,6^\circ$  (c = 1, en benceno).

Y como fracción segunda se obtienen 3,8 g de 1β-ter-butiloxi-7aβ-metil-3-(3'-cetobutil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

Espectro de IR: bandas a 5,85 μ y 6,05 μ.

Espectro de UV: λ<sub>max</sub> 240 nm; ε = 10.900.

$[\alpha]_D^{20} = + 96^\circ$  (c = 1, en benceno).

b) 3,8 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-(3'-ceto-butil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona se disuelven en 40 ml de metanol absoluto y 4 ml de ortoéster trimetílico de ácido fórmico. Después de la adición de 0,2 ml de solución metanólica al 0,5% de ácido para-toluensulfónico se agita durante 3 horas bajo enfriamiento con hielo.

A continuación se vierte solución fría en bicarbonato de sodio, se extrae con cloruro de metileno, se concentra el extracto y se obtienen 3,8 g de 1β-ter-butoxi-7aβ-metil-4-



403645

(3',3'-dimetoxi-butil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

IR: bandas de 6,05  $\mu$ .

UV:  $\lambda_{\max}$  250 nm;  $\epsilon = 10.700$ .

5

$[\alpha]_D^{20} = + 62^\circ$  (c = 1, en benceno).

c) 4 g de 1 $\beta$ -ter-butoxi-7a $\beta$ -metil-4-(3',3'-dimetoxi-butil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona se disuelven en 100 ml de benceno absoluto y se agregan 5 mg de ácido melónico; luego se calienta a ebullición durante 1 hora, retirándose en el espacio de este tiempo 50 ml de destilado.

10

Después del enfriamiento, la mezcla de reacción es extraída por agitación con solución saturada de bicarbonato de sodio, es secada con sulfato de sodio y el disolvente es separado por destilación en vacío. Se obtienen 3,6 g de 7 $\alpha$ -ter-butoxi-3,6a $\alpha$ -dimetil-3-metoxi-1,2,3,5,6,6a,7 $\beta$ ,8-octahidrociclopenta- $\sqrt{f}$   $\sqrt{1}$   $\sqrt{7}$ -benzopirano en forma de aceite incoloro.

15

Espectro de IR: banda a 6,1  $\mu$ .

Espectro de UV:  $\lambda_{\max}$  249 nm,  $\epsilon = 12.000$ .

$[\alpha]_D^{20} = + 5,4^\circ$  (c = 1, en benceno).

20

d) 3,4 g de 7 $\alpha$ -ter-butoxi-3,6a $\alpha$ -dimetil-3-metoxi-1,2,3,5,6,6a,7 $\beta$ ,8-octahidrociclopenta- $\sqrt{f}$   $\sqrt{1}$   $\sqrt{7}$ -benzopirano son disueltos en 80 ml de acetato de etilo y son hidrogenados a la temperatura ambiente y a la presión normal después de añadirse 300 mg de Pd-carbón animal. La absorción de hidrógeno (260 ml) está terminada en el espacio de 2 horas. Se separa

25

403645



(2)

por filtración del catalizador, se elimina el disolvente en vacío y se obtienen 3,3 g de 7 $\alpha$ -ter-butoxi-3,6 $\alpha$ -dimetil-3-metoxi-1,2,3,5,6,6a,7 $\beta$ ,8,9,9a $\beta$ -decahidro-ciclopenta-[f][1]-benzopirano en forma de aceite incoloro de  $[\alpha]_D^{20} = +16,8^{\circ}$  (c - 1, en benceno).

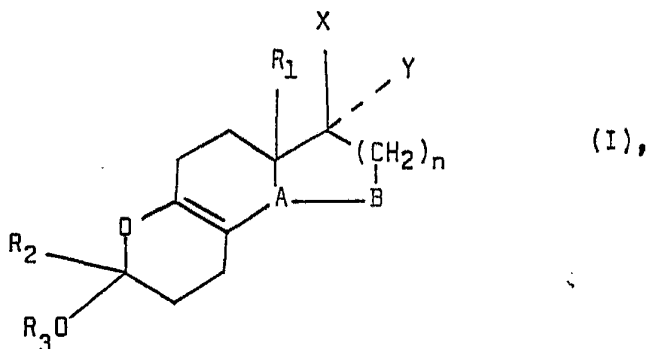
5

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

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

10



15

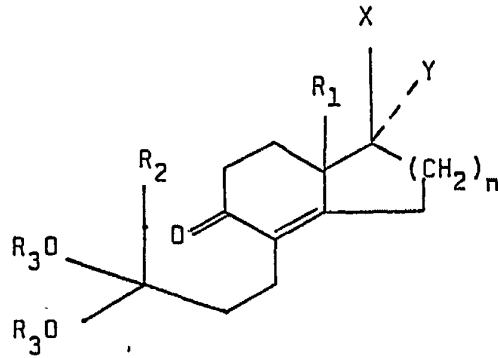
en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan en cada caso un grupo alcoholo inferior, n significa los números enteros 1 ó 2, -A-B- significa las agrupaciones  $>CH-CH_2-$  ó  $>C=CH-$ , X significa un grupo hidroxilo libre, esterificado o esterificado, e Y significa un átomo de hidrógeno, o X e Y significan conjuntamente un grupo oxo, caracterizado porque se cicliza en presencia de catalizadores ácidos un compuesto de la fórmula general II

20

403645



5



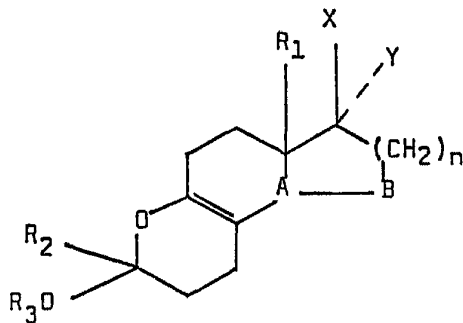
(II);

10

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Y y n poseen los mismos significados que en la fórmula I, en caso deseado se reduce el grupo ceto no conjugado, se hidrogena un doble enlace presente en -A-B- y/o se esterifica o eterifica un grupo hidroxilo libre X.

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

15



(I),

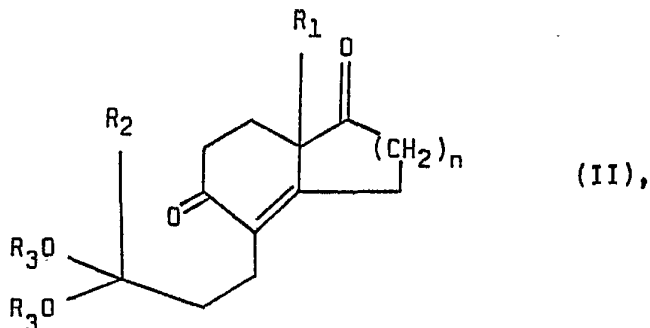
20

en que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> significan en cada caso un grupo alcohol inferior, n significa los números enteros 1 ó 2, X e Y significan conjuntamente un grupo carbonilo o X significa un grupo hidroxilo e Y significa un átomo de hidrógeno y -A-B- significa las agrupaciones >CH-CH<sub>2</sub>- ó >C=CH-, caracterizado porque se ciclise en presencia de catalizadores ácidos un compuesto de la fórmula general II

13



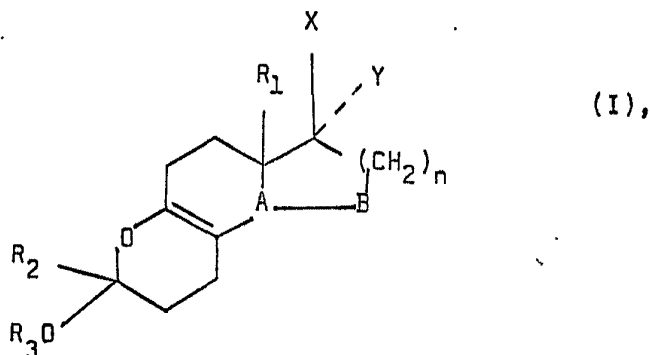
403645



5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  poseen los mismos significados que en la fórmula I, en caso deseado se reduce el grupo ceto no conjugado y/o se hidrogena un doble enlace presente en -A-B-.

3.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzopireno de la fórmula general I

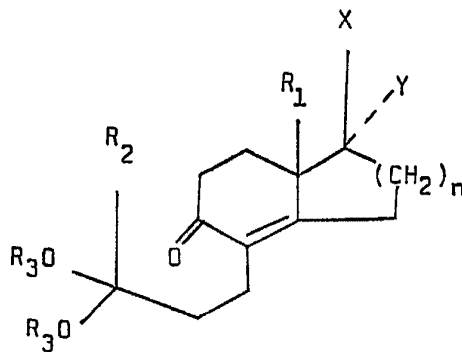
10



15 en que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  significan en cada caso un grupo alcoholo inferior, X significa un grupo acilo o un grupo alcoholo eventualmente sustituido por fenilo, Y significa un átomo de hidrógeno,  $n$  significa los números enteros 1 ó 2 y -A-B- significa las agrupaciones  $>CH-CH_2-$  ó  $>C=CH-$ , caracterizado  
20 porque se cicliza en presencia de catalizadores ácidos un compuesto de la fórmula general II

Re<sub>3</sub>

403645



(II),

5

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Y y n poseen los mismos significados que en la fórmula I, y en caso deseado se hidrogena un doble enlace presente en -A-B-.

10

4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de catalizadores ácidos se utilizan ácidos minerales, ácidos sulfónicos, ácidos de Lewis, ácidos carboxílicos o fenoles.

15

5.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque por cada mol de compuesto II se utilizan 0,001 moles hasta 0,1 moles de catalizador ácido.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la ciclización se lleva a cabo en un disolvente aprotónico.

20

7.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOPIRANO".

Tal como se describe y reivindica en la presente

R<sub>3</sub>

403645



1972

Memorie Descriptiva, que consta de veintisiete hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

*Handwritten mark*

Madrid, 18 JUN. 1972

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELA  
P.P.

*Handwritten signature*