

415671



F.E. 9-5-75

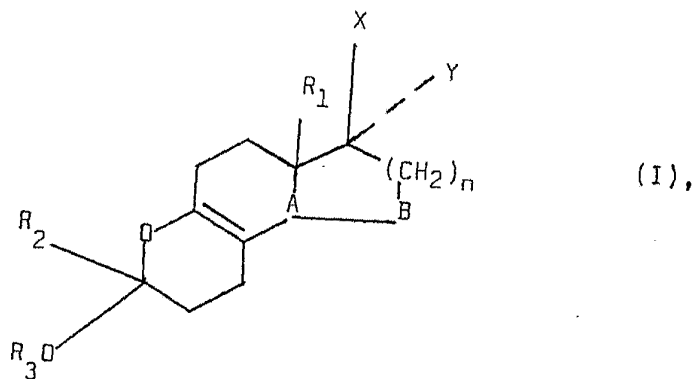
Int. Cl. ² : 007D

15671

MEMORIA DESCRIPTIVA
de un Certificado de 1ª Adición a nom-
bre de: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de
nacionalidad alemana, domiciliada en Berlin 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619
Bergkamen, Waldstrasse 14, (ALEMANIA); por:
"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA
PATENTE PRINCIPAL Nº 403.645 SOBRE PROCE-
DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE BENZOPIRANO".

-----ooo000ooo-----

En la solicitud de patente núm. 403.645 se describen
derivados de benzopirano de la fórmula general I



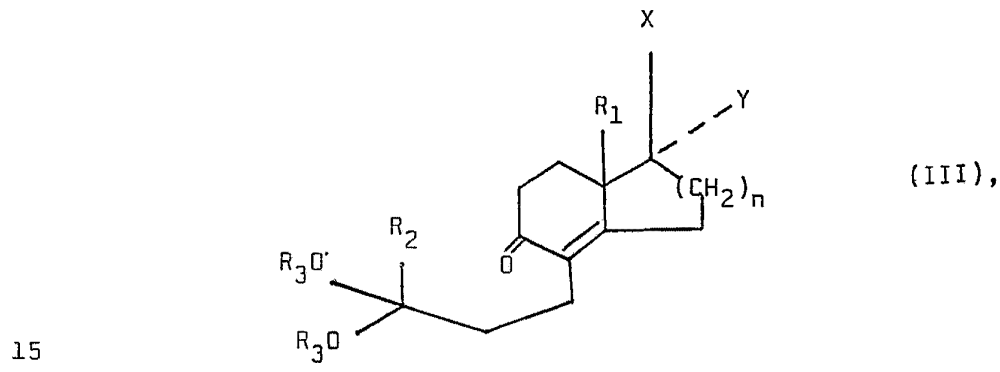
415671



1978

en donde R_1 , R_2 y R_3 significan en cada caso un grupo alcohol-
 lo inferior; n significa los números enteros 1 ó 2; $>A-B$ sig-
 nifica las agrupaciones $>CH-CH_2-$ o $>C=CH-$; X significa un
 grupo hidroxilo libre, esterificado o esterificado; e Y signi-
 5 fica un átomo de hidrógeno o X e Y significan conjuntamente un
 grupo oxo.

Además, en esta solicitud de patente se describe un
 procedimiento para la preparación de estos derivados de benzo-
 pirano, el cual está caracterizado porque se somete a cicliza-
 10 ción un compuesto de la fórmula general III



en la que R_1 , R_2 , R_3 , X , Y y n poseen los mismos significados
 que en la fórmula I, en presencia de catalizadores ácidos, en
 caso deseado se reduce el grupo ceto no conjugado, se hidroge-
 na un doble enlace presente en $-A-B-$ y/o se esterifica o ete-
 20 rifica un grupo hidroxilo libre X .

El presente invento constituye una mejora adicional
 del invento arriba citado.

Dicho presente invento concierne a nuevos derivados
 de benzopirano, que se diferencian de las sustancias de la pa-
 25 tente principal en que en lugar del sustituyente R_2 que repre-
 sente un grupo alcohol, llevan un sustituyente W , que represen

415671



1973

ta las agrupaciones $-(CH_2)_3-Z-R_4$, $-(CH_2)_2-\overset{\underset{V}{|}}{CH}=C-R_5$, $-(CH_2)_3COOR_6$ ó $-(CH_2)_3CN$, en que V significa un átomo de halógeno;

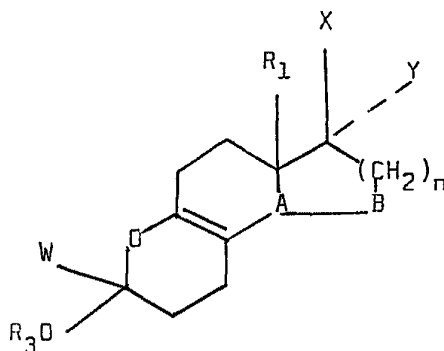
Z significa un grupo carbonilo cetalizado o un grupo hidroximetileno libre, esterificado o eterificado;

5 R_4 y R_5 significan un grupo alcoholo inferior; y

R_6 significa un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo.

Por consiguiente, el invento concierne a nuevos derivados de benzopirano de la fórmula general II

10



(II),

en donde R_1 , R_3 , n , X , Y y $-A-B-$ poseen los significados arriba citados y W representa las agrupaciones $-(CH_2)_3-Z-R_4$,

15

$-(CH_2)_2-\overset{\underset{V}{|}}{CH}=C-R_5$, $-(CH_2)_3COOR_6$ o $-(CH_2)_3CN$, en que

V significa un átomo de halógeno; Z significa un grupo carbonilo cetalizado o un grupo hidroximetileno libre, esterificado o eterificado; R_4 y R_5 significan un grupo alcoholo inferior; y R_6 significa un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo.

20

Como radicales alcoholo inferiores R_1 , R_3 , R_4 y R_5 entran en consideración de modo preferible radicales alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono. Radicales alcoholo apropiados son, por ejem



415671

plo: los radicales metilo, etilo, propilo o n-butilo. Radicales alcohilo especialmente preferidos son el radical metilo y el radical etilo.

5 Como grupo alcohilo, arilo o aralcohilo R_5 entran en consideración de modo preferible radicales con 1 a 10 átomos de carbono. Radicales R_6 apropiados son, por ejemplo : los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, fenilo, bencilo o fenetilo.

10 El grupo Z puede ser un grupo carbonilo cetalizado o un grupo hidroximetileno libre, esterificado o eterificado. Como grupos carbonilo cetalizados Z apropiados pueden citarse a modo de ejemplo : el grupo 1,2-etilendioxi-metileno, el grupo 1,3-propilendioxi-metileno, el grupo 2,3-butilendioxi-metileno, el grupo 2',2'-dimetil-1', 3'-propilendioxi-metileno, el grupo 2,4-pentilendioxi-metileno o el grupo 1,2-fenilendioxi-metileno.

15 Como grupos hidroximetileno esterificados Z pueden utilizarse preferiblemente los grupos cuyos radicales acilo poseen 1 a 10 átomos de carbono. Como radicales acilo apropiados pueden citarse a modo de ejemplo: los radicales acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, trimetilacetoxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, 20 heptanoiloxi, octanoiloxi o benzoiloxi.

25 Grupos hidroximetileno eterificados Z apropiados son preferiblemente grupos alcoximetileno o aralcoximetileno con 1 a 10 átomos de carbono en el radical alcoxi o aralcoxi. Como radicales alcoxi o aralcoxi apropiados pueden citarse a modo de ejemplo: los radicales metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, ter-butiloxi, isopropiloxi o benciloxi.

Como átomos de halógeno V son apropiados de modo preferente átomos de cloro o de bromo.

415671

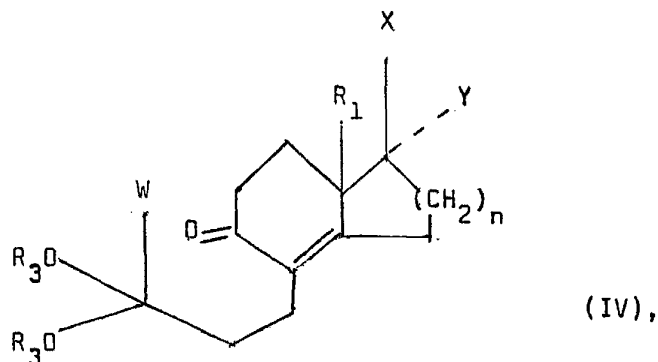


1973

5 Como 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 alcohiloxi con 1 a 10 átomos de carbono, que eventualmente pueden estar sustituidos por un radical fenilo. En calidad de radicales aciloxi pueden citarse a modo de ejemplo: los radicales acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, trimetilacetoxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi o benzoiloxi. Como radicales alcohiloxi eventualmen-
10 te sustituidos por fenilo pueden citarse a modo de ejemplo los radicales metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, ter-butiloxi o benciloxi.

15 Como mejora adicional del procedimiento de acuerdo con la solicitud de patente 403.645 el presente invento concierne además a un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados de benzopirano de la fórmula general II, que está caracterizado porque se somete a ciclización un compuesto de la fórmula general IV

20



en la que R_1 , R_3 , X, Y, W y n poseen los significados arriba citados, de acuerdo con el procedimiento de la patente principal,

415671



73

en presencia de catalizadores ácidos, 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 hidroxil libre X.

5 La ciclización de los compuestos de partida de la fórmula general IV 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 monofluoracético, ácido tricloroacético, ácido metoxiacético, ácido trimetilacético, ácido ciclopentilpropiónico, ácido benzoico, 10 ácido para-hidroxibenzoico, ácido paranitrobenzoico, ácido fenoxiacético, ácido fenilacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, fenol, orto-, meta- o para-cresol, orto-, meta- o 15 para-clorobenceno, resorcina, para-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol o 2,4,6-trinitrofenol.

No obstante, por otro lado, para la ciclización pueden utilizarse en calidad de catalizadores ácidos asimismo ácidos minerales, ácidos sulfónicos o ácidos de Lewis, tales como por 20 ejemplo cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido metánsulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido para-toluénsulfónico o trifluoruro de boro.

Los ácidos o fenoles utilizados para la ciclización son utilizados preferiblemente en cantidades catalíticas. Así, 25 por ejemplo, pueden utilizarse 0,1 moles a 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,

415671



éteres, tal como por ejemplo 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, como disolvente 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 el alcohol utilizado como disolvente o el alcohol que se libera durante la ciclización mediante destilación o destilación en vacío.

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

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

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 hidroxil. Esta reducción se puede llevar a cabo por ejemplo con hidruros metálicos complejos, tales como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, tri-ter-butoxi-hidruro de litio y aluminio o diisobutilhidruro de aluminio. Además, para la reducción puede utilizarse por ejemplo también el método de Meerwein-Ponndorf, haciendo

415671



1973

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 agentes reductores citados son apropiados especialmente para la preparación de los compuestos de la fórmula II en los cuales el grupo hidroxil formado se encuentra en posición α .

Los compuestos de la fórmula II, en los cuales -A-B- significa la agrupación $>C=CH-$, pueden ser hidrogenados en caso deseado para formar compuestos de la fórmula II en 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 metales pesados. Catalizadores apropiados son, por ejemplo: catalizadores de níquel Raney, de paladio, de rodio o de óxido de platino. En estos procedimientos de hidrogenación se forman los compuestos en los cuales el átomo de hidrógeno que penetra en el átomo de carbono terciario está orientado en posición β .

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

La esterificación del grupo hidroxil libre puede llevarse a cabo por ejemplo haciendo reaccionar los compuestos hidroxílicos de la fórmula general II 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 puede utilizarse por ejemplo el conocido procedimiento de esterificación de acuerdo con Williamson.



415671

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

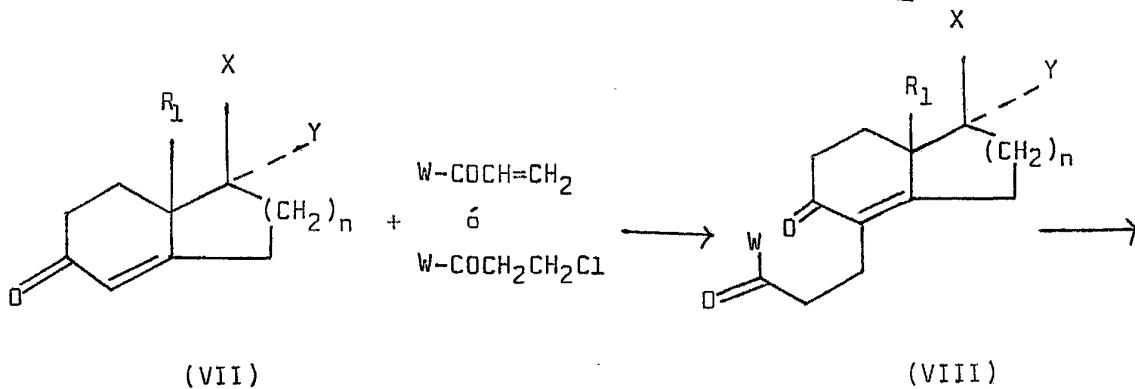
Así, por ejemplo, los 6 α -alcohol-3-alcoxi-2,3,5,6, 6 α ,8,9,9 β -octahidrociclopenta[*f*] [1]-benzopiran-7-[1H] α -oles sustituidos en la posición 3, que son preparados de acuerdo con el procedimiento del invento, pueden ser transformados por ca-
10 lentamiento con ácido clorhídrico en dioxano en las correspondientes des-A-17 β -hidroxi-13-alcohol-9-gonen-3-onas sustituidas en posición 10. Los ésteres y éteres de estos benzopiranoles pueden ser hidrolizados de manera de por sí conocida después de haberse efectuado la ciclización.

15 Las des-A-17 β -hidroxi-13-alcohol-9-gonen-5-onas sustituidas en posición 10, preparadas de este modo, pueden ser transformadas de manera conocida en esteroides farmacológicamente valiosos, tales como por ejemplo estrona, estradiol, 18-metil-estradiol, equilenina, testosterona, 18-metiltestosterona, 17 α -
20 etinil-19-nor-testosterona o 17 α -etinil-18-metil-19-nor-testosterona.

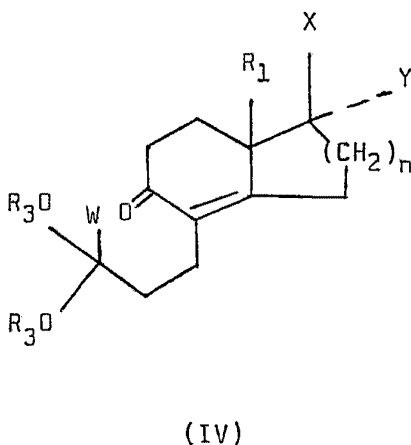
Si los compuestos de la fórmula II, en los cuales n significa la cifra 2, son hechos reaccionar de igual manera, se obtienen los correspondientes D-homo-esteroides.

25 Los compuestos de partida del procedimiento de acuerdo con el invento pueden ser sintetizados, por ejemplo, del siguiente modo :

415671



5



(En este esquema de fórmulas R_1 , R_3 , X, Y, W y n poseen los significados arriba citados).

La preparación de los compuestos de la fórmula IV puede efectuarse por ejemplo en las siguientes condiciones de reacción.

Un compuesto de la fórmula VII es disuelto en tetra-
 hidrofurano absoluto, es mezclado con 0,2 equivalentes de hi-
 druro de sodio y es calentado a reflujo hasta tanto que se ha-
 ya terminado la formación de hidrógeno. Luego la mezcla es en-
 friada a 10° hasta 30°C, es mezclada con una vinilcetona de la
 fórmula $WCOCH=CH_2$, se agita la mezcla durante 24 a 48 horas, se
 la trata del modo usual y se obtiene un compuesto de la fórmu-
 la VIII.

Otro procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula VIII es por ejemplo el siguiente:

415671



Un compuesto de la fórmula VII es disuelto en dimitoxietano absoluto, es mezclado con 1,2 equivalentes de hidruro de sodio y calentado a reflujo hasta tanto que se haya terminado el desprendimiento de hidrógeno. Luego la mezcla es enfriada a
5 -20°C hasta -50°C, es mezclada con una β -clorocetona de la fórmula $WCOCH_2CH_2Cl$, se agita la mezcla durante 1 a 5 horas a baja temperatura (-20°C hasta -50°C) y se trata la mezcla de reacción del modo usual.

Los compuestos de la fórmula VIII pueden ser catali-
10 zados con alcoholes inferiores en presencia de catalizadores ácidos para formar compuestos de la fórmula IV. Esta cetalización puede ser realizada, por ejemplo, del siguiente modo:

1 mol de compuesto VIII es mezclado con 2,5 moles de ortoéster de ácido fórmico y alrededor de 8 a 10 moles de alcohol.
15 Luego se agregan 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.

La mezcla de reacción, que contiene el compuesto IV, 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, dado que los
20 compuestos de la fórmula IV se ciclizan en las presentes condiciones de reacción, en el caso de una prolongación del tiempo de reacción, para formar compuestos de la fórmula II en que
25 -A-B- tiene el significado de $>C=CH-$. En este caso es conveniente eliminar mediante destilación en vacío el alcohol utilizado como disolvente y reemplazarlo eventualmente por un disolvente aprotónico, tal como por ejemplo benceno o tolueno.



415671

5 Por otro lado, no obstante, pueden aislarse también en forma de producto puro los compuestos de la fórmula IV. Para ello se vierte por ejemplo la mezcla de reacción, una vez terminada la reacción de catalización, en solución de bicarbonato enfriada con hielo, se extrae con éter, la fase en éter se concentra en vacío y el residuo se purifica por cromatografía y/o cristalización.

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

10 Ejemplo 1:

a) 162 g de 5-oxo-hexanonitrilo son disueltos en 1 litro de tolueno, son mezclados con 243 g de pirocatequina y 3g de ácido paratoluensulfónico y son calentados durante 24 horas en el separador de agua.

15 Se deja enfriar la mezcla de reacción, se la diluye con 1 litro de benceno y se lava la fase orgánica con lejía de sosa 1 N y con solución diluida de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío. El producto bruto obtenido es destilado en alto vacío y proporciona 246,5 g
20 de 5,5-orto-fenilendioxi-hexanonitrilo.

P. de eb. 0,1 torr = 106 - 110°C.

b) 183 g de 5,5-orto-fenilendioxi-hexanonitrilo son disueltos en 1.830 ml de tolueno, la solución es enfriada a -50°C, en el espacio de una hora se mezcla con 790 ml de una
25 solución al 20% de diisobutilhidruro de aluminio en tolueno y a continuación se agita durante una hora a -50°C.

Luego se acidifica la mezcla de reacción a pH 3 con ácido clorhídrico 4 N, se diluye con un litro de acetato de etilo,

415671  1973

se lava la fase orgánica con solución diluida de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío hasta sequedad.

El residuo es destilado en alto vacío y se obtienen
5 174 g de 5,5-orto-fenilendioxi-hexanol. P. de eb. 0,05 torr
= 90-92°C.

c) 40 g de virutas de magnesio son hechos reaccionar con cloruro de vinilo en 800 ml de tetrahidrofurano, la solución obtenida es enfriada a -30°C, es mezclada gota a gota con una
10 solución de 173 g de 5,5-orto-fenilendioxi-hexanal en 1.800 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción es conservada durante 3 horas a -30°C. Luego la mezcla es mezclada gota a gota con 260 ml de solución saturada de cloruro de amonio, es filtrada y la solución obtenida es concentrada en vacío.

15 El residuo es disuelto en 2.000 ml de acetona, la solución es enfriada a -10°C y es mezclada en el espacio de 30 minutos con 200 ml de reactivo de Jones (una solución acuosa, que contiene 267 g de óxido de cromo hexavalente y 230 ml de ácido sulfúrico concentrado por litro).

20 La mezcla se deja reposar durante una hora, es mezclada con 100 ml de metanol y 7.000 ml de cloruro de metileno, la fase orgánica es separada, se la lava con solución diluida de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío. El producto bruto obtenido es destilado en alto vacío
25 y se obtienen 172 g de 7,7-orto-fenilendioxi-1-octen-3-ona.
P. de eb. 0,002 torr = 88-92°C.

d) 23 g de 7,7-orto-fenilendioxi-1-octen-3-ona son disueltos en 150 ml de cloroformo y enfriados a alrededor de 0°C.

415671



1979

Luego, en el espacio de 30 minutos, se hace pasar cloruro de hidrógeno anhidro a través de la solución, se separa el cloroforno a una temperatura del baño de 20°C por destilación en vacío y se obtienen 23,9 g de 1-cloro-7,7-orto-fenilendioxi-octan-3-ona.

e) 17 g de 1β-ter-butoxi-7αβ-metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son disueltos en 200 ml de dimetoxietano absoluto y después de añadirse 2 g de hidruro de sodio son puestos en ebullición a reflujo durante 2 horas. A continuación la solución es enfriada a -20 hasta -30°C y en el espacio de una hora se añade gota a gota una solución de 21,5 g de 1-cloro-7,7-orto-fenilendioxi-octan-3-ona en 80 ml de dimetoxietano absoluto. Después de la adición se deja volver la solución de reacción a la temperatura ambiente en el transcurso de 3 horas. Tras haber transcurrido 3 horas más se agregan 50 ml de solución saturada de fosfato de sodio primario y se somete a tratamiento tal como allí se indica.

El producto bruto es purificado por cromatografía sobre gel de sílice mediante gradientes de hexano-acetona. Se obtienen 22,4 g de 1β-ter-butoxi-7αβ-metil-4-(7'7'-orto-fenilendioxi-3'-ceto-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona como aceite incoloro. Bandas de IR a 5,86 μ; 6,00 μ; 6,72 μ y 8,1 μ. $[\alpha]_D^{20} = + 46^{\circ}$ (c = 1, en benceno).

f) 10,3 g de 1β-ter-butiloxi-7αβ-metil-4-(7', 7'-orto-fenilendioxi-3'-ceto-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son disueltos en 100 ml de metanol absoluto y 10,3 ml de ortoéster trimetílico de ácido fórmico. Luego se enfría a 0°C y se agregan 1,5 ml de solución metanólica al 0,5% de ácido para-toluen-

415671



sulfónico, y se agita durante 4 horas a 0°C. Después se vierte la solución de reacción en 500 ml de solución diluida enfriada con hielo de bicarbonato de sodio y se extrae con cloruro de metileno, la solución se lava con solución semisaturada de cloruro de sodio, se la seca con sulfato de sodio, se separa el disolvente por destilación y se recrystaliza en éter.

Se obtienen 9,95 g de 1β-ter-butiloxi-7αβ-metil-4-(3',3'-dimetoxi-7',7'-orto-fenilendioxi-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión 132-134°C. $[\alpha]_D^{21} = + 42,5^\circ$ (c = 1, en benceno).

g) 11,3 g de 1β-ter-butiloxi-7αβ-metil-4-(3',3'-dimetoxi-7',7'-orto-fenilendioxi-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona se disuelven en 200 ml de benceno absoluto y se agregan 100 mg de ácido malónico. Luego se calienta a reflujo, retirándose en el espacio de una hora 100 ml de producto destilado. La solución enfriada es mezclada luego con 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y es tratada de modo normal. Se obtienen 10,3 g de 3-metoxi-7α-ter-butiloxi-6αα-metil-3-(4',4'-orto-fenilendioxi-pentil)-1,2,3,5,6,6a,7β,8-octahidrociclopenta- $\left[\frac{f}{1} \right]$ -benzopirano en forma de aceite incoloro.

Bandas de I.R. a 6,0 μ , 6,75 μ y 8,1 μ . $[\alpha]_D^{21} = + 1,8^\circ$ (c = 1,01, en benceno).

h) 10,1 g de 3-metoxi-7α-ter-butiloxi-6αα-metil-3-(4',4'-orto, fenilendioxi-pentil)-1,2,3,5,6,6a,7β,8-octahidrociclopenta- $\left[\frac{f}{1} \right]$ -benzopirano se disuelven en 150 ml de acetato de etilo, y después de haber añadido 0,6 g de paladio (al 10%) sobre carbón se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión normal. Después de 2,5 horas está terminada la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se eli-



415671

mine el disolvente en vacío. La purificación del producto bruto se efectúa por cromatografía sobre gel de sílice y se obtienen 9,45 g de 3-metoxi-7 α -ter-butiloxi-6 α -metil-3-(4',4'-orto-fenilendioxi-pentil)-1,2,3,5,6,6a,8,9,9a β -decahidrociclopenta- $\left[\frac{f}{l} \right]$ -
 5 benzopirano en forma de aceite incoloro.

Bandas de IR a 6,75 μ y 8,1 μ . $\left[\frac{\alpha}{D} \right]_D^{21} = + 16,6^{\circ}$
 (c = 1, en benceno).

Ejemplo 2.

a) 12 g de 1 β -ter-butiloxi-7a β -etil-5,6,7,7a-tetrahidro-
 10 indan-5-ona racémica se disuelven en 150 ml de tetrahydrofurano absoluto y se agregan 400 mg de hidruro de sodio. Bajo argón como gas protector se pone luego en ebullición a reflujo hasta el final del desprendimiento de hidrógeno, a continuación se enfría la solución a 0°C. Bajo agitación se añade luego gota a gota en
 15 el espacio de 30 minutos la solución de 13 g de 7,7-orto-fenilendioxi-1-octen-3-ona en 50 ml de tetrahydrofurano absoluto y se agita a 0°C durante 30 horas más. El producto bruto que resulta del tratamiento usual es purificado por cromatografía sobre gel de sílice y se obtienen 10,5 g de 1 β -ter-butiloxi-7a β -etil-4-
 20 (7',7'-orto-fenilendioxi-3'-ceto-octil)-5,6,7,7a-tetrahydroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

Bandas de I.R. a 5,85 μ , 6,05 μ , 6,75 μ y 8,1 μ .

b) 3,8 g de 1 β -ter-butiloxi-7a β -etil-4-(7',7'-orto-fenilendioxi-3'-ceto-octil)-5,6,7,7a-tetrahydroindan-5-ona racémica son hechos reaccionar a 0°C, igual que en el Ejemplo 1f con metanol y ortoéster trimetílico de ácido fórmico, son tratados tal como allí se indica, y se obtienen 3,81 g de 1 β -ter-butiloxi-7a β -etil-4-(3',3'-dimetoxi-7'-7'-orto-fenilendioxi-octil)-



415671

5,6,7,7a-tetrahidro-indan-5-ona en forma de aceite incoloro.

Bandas de IR a 6,06 μ , 6,75 μ y 8,1 μ .

c) 3,81 g de 1 β -ter-butiloxi-7a β -etil-4-(3',3'-dimetoxi-7',7'-fenilendioxi-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona racémica son hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 g, son sometidos a tratamiento tal como allí se indica y se obtienen 3,34 g de 3-metoxi-7 α -ter-butiloxi-6a α -etil-3-(4',4'-orto-fenilendioxi-pentil)-1,2,3,5,6,6a,7 β ,8-octahidrociclopenta-[f]/[1]-benzopirano en forma de aceite incoloro.

10 Bandas de IR a 6,0 μ , 6,75 μ y 8,1 μ .

d) 3,25 g de 3-metoxi-7 α -ter-butiloxi-6a α -etil-3-(4',4'-orto-fenilendioxi-pentil)-1,2,3,5,6,6a,7 β ,8-octahidrociclopenta-[f]/[1]-benzopirano son hidrogenados y tratados tal como se describe en el Ejemplo 1h. Se obtienen 2,91 g de 3-metoxi-7 α -ter-butiloxi-6a α -etil-3-(4',4'-orto-fenilendioxi-pentil)-1,2,3,5,6,6a,7 β ,8,9,9a β -decahidrociclopenta-[f]/[1]-benzopirano en forma de aceite.

I.R.: bandas a 6.75 μ y 8,1 μ .

Ejemplo 3.

20 a) 15,8 g de 7-cloro-1,6-octadien-3-ona son disueltos en 150 ml de cloroformo absoluto y enfriados a 0°C. Luego se hace pasar por la mezcla, a lo largo de 30 minutos, cloruro de hidrógeno anhidro, la solución se concentra en vacío hasta sequedad y se obtienen 16,5 g de 1,7-dicloro-6-octen-3-ona en forma de aceite incoloro.

I.R.: bandas a 5,86 μ y 5,97 μ .

b) 11 g de trimetilacetoxi-7a β -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona racémica son disueltos en 100 ml de dimetil-



415671

formamida y 50 ml de benceno, y después de añadirse 1,3 g de hidruro de sodio son calentados a 60-70°C bajo argón.

Después de 3 horas está terminado el desprendimiento de hidrógeno. Se enfría a -10°C y en el espacio de 45 minutos se añade gota a gota una solución de 8,9 g de 1,7-dicloro-6-octen-3-ona. Tras la adición se continúa agitando durante 15 horas a 0°C. A continuación se procede como en el Ejemplo 1e y se obtienen 9,7 g de 1β-trimetilacetoxi-7αβ-metil-4-(7'-cloro-3'-ceto-6'-octenil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

IR : bandas a 5,85 μ, 6,00 μ y 5,79 μ.

c) 3,2 g de 1β-trimetilacetoxi-7αβ-metil-4-(7'-cloro-3'-ceto-6'-octenil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona racémica son hechos reaccionar a 0°C, bajo catálisis con ácido para-toluén sulfónico, igual que en el Ejemplo 1f, con 3,5 ml de ortoéster de ácido fórmico y 30 ml de metanol absoluto, son tratados tal como en ese ejemplo se indica, y se obtienen 3,12 g de 1β-trimetilacetoxi-7αβ-metil-4-(7'-cloro-3',3'-dimetoxi-6'-octenil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

IR : bandas a 5,77 μ y 6,07 μ.

d) 3,8 g de 1β-trimetilacetoxi-7αβ-metil-4-(7'-cloro-3',3'-dimetoxi-6'-octenil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-ona son hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1g con para-nitrofenol en lugar de con ácido malónico, son tratados como allí se indica, y se obtienen 3,35 g de 3-metoxi-7α-trimetilacetoxi-metil-3-(4'-cloro-3'-pentenil)-1,2,3,5,6,6a,7β,8-octahidrociclopenta-[f][1]-benzopirano en forma de aceite incoloro.

IR: bandas a 5,78 μ, 6,0 μ y 6,1 μ.

415671



e) 2,3 g de 3-metoxi-7 α -trimetilacetoxi-6 $\alpha\alpha$ -metil-3-(4'-cloro-3'-pentenil)-1,2,3,5,6,6 α ,7 β ,8-octahidrociclopenta[f][1]-benzopirano son disueltos en 30 ml de acetato de etilo y 3 ml de trietilamina; después de haberse añadido 300 mg de rodio (al 5%) sobre carbón se hidrogena a la presión normal y a la temperatura ambiente, absorbiéndose la cantidad teórica de hidrógeno en el espacio de 5 horas. El producto bruto, obtenido después de separar por filtración el catalizador y evaporar el disolvente, es purificado sobre una columna de gel de sílice. Se obtienen 1,2 g de 3-metoxi-7 α -trimetilacetoxi-6 $\alpha\alpha$ -metil-3-(4'-cloro-3'-pentenil)-1,2,3,5,6,6 α ,7 β ,8,9,9 $\alpha\beta$ -decahidro-ciclopenta[f][1]-benzopirano en forma de aceite incoloro.

I.R.: bandas a 5,79 μ y 6,1 μ .

Ejemplo 4.:

a) 5,2 g de 1-trimetilacetoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona racémica son calentados a 60°C con 0,63 g de hidruro de sodio en 50 ml de dimetilformamida y 50 ml de benceno hasta el final del desprendimiento de hidrógeno. Luego se enfría a -10°C y se añade gota a gota una solución de 4,3 g de éster metílico de ácido 7-cloro-5-cetoheptanoico en 10 ml de benceno absoluto en el espacio de 20 minutos y se deja reposar durante 16 horas a 0°C. El producto bruto obtenido después de tratamiento usual es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtiene la 1 β -trimetilacetoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4-(3'-ceto-6'-metoxi-carbonil-hexil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

IR: bandas a 5,78 μ y 6,05 μ .

b) 6,4 g de 1 β -trimetilacetoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4-(3'-ceto-6'-carbonil-hexil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona racémica son

415671



1973

disueltos en 50 ml de tolueno y 10 ml de 2,2-dimetoxipropano,
son enfriados a 0°C y mezclados con 3 mg de ácido para-toluen-
sulfónico. Después de un tiempo de reacción de 16 horas a 0°C
se efectúa el tratamiento de modo normal, se recristaliza en
5 éter el producto bruto y se obtienen 6,1 g de 1β-trimetilacetoxi-
7aβ-metil-4-(3',3'-dimetoxi-6'-metoxicarbonil-hexil)-5,6,7,7a-
tetrahidroindan-5-ona de punto de fusión 101 a 103°C.

c) 5,9 g de 1β-trimetilacetoxi-7aβ-metil-4-(3',3'-
dimetoxi-6'-metoxicarbonil-hexil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-5-
10 ona racémica son hechos reaccionar tal como se indica en el Ejem-
plo 1g, son tratados tal como allí se indica, y se obtienen 5,31g
de 3-metoxi-7α-trimetilacetoxi-6α-metil-3-(3'-metoxicarbonil-
propil)-1,2,3,5,6,6a,7β,8-octahidro-ciclopenta-[f]/[1]-benzopirano
en forma de aceite incoloro.

15 IR: bandas a 5,77 μ y 6,05 μ.

d) 1,83 g de 3-metoxi-7α-trimetilacetoxi-6α-metil-3-
(3'-metoxicarbonil-propil)-1,2,3,5,6,6a,7β,8-octahidro-ciclopenta-
[f]/[1]-benzopirano racémico son hidrogenados tal como se describe
en el Ejemplo 1h, son tratados tal como allí se indica, y se ob-
20 tienen 1,65 g de 3-metoxi-7α-trimetilacetoxi-6α-metil-3-(3'-
metoxi-carbonil-propil)-1,2,3,5,6,6a,7β,8,9,9aβ-decahidrociclo-
penta-[f]/[1]-benzopirano en forma de aceite incoloro.

IR: bandas a 5,78 μ.

Ejemplo 5.

25 a) 23 g de 1β-ter-butiloxi-7aβ-metil-5,6,7,7a-tetra-
hidroindan-5-ona son puestos en ebullición a reflujo durante 5
horas bajo argón en 250 ml de tetrahidrofurano absoluto con 2,5 g
de hidruro de sodio.



415671

Luego se enfría a -30°C , en el espacio de una hora se añaden gota a gota 22 g de éster etílico de ácido 7-cloro-5-ceto-heptanoico en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto, se deja reposar la mezcla durante 2 horas a -30°C y luego, en el transcurso de 16 horas, se deja volver a la temperatura ambiente. Se trata la mezcla del modo que se describe en el Ejemplo 5 le y se obtienen 20,4 g de 1β -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4-(3'-ceto-6'-etoxicarbonil-hexil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro. $[\alpha]_D^{21} = +49^{\circ}$ (c = 1, en benceno).

10 b) 5 g de 1β -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4-(3'-ceto-6'-etoxi-carbonil-hexil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona se hacen reaccionar, de acuerdo con el Ejemplo 1f, con metanol y ortoéster trimetílico de ácido fórmico y con cantidades catalíticas de ácido para-toluensulfónico a 0°C , se somete a tratamiento tal como allí se indica y se obtiene 1β -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4-(3',3'-dimetoxi-6'-etoxicarbonil-hexil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona en forma de aceite incoloro.

15 IR : bandas a 5,76 μ y 6,04 μ . $[\alpha]_D^{21} = +44^{\circ}$
(c = 1, en benceno).

20 c) 4,6 g de 1β -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4-(3',3'-dimetoxi-6'-etoxicarbonil-hexil)-5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona se disuelven en 100 ml de benceno y se pone en ebullición con 100 mg de ácido malónico del modo que se describe en el Ejemplo 1g, se somete a tratamiento tal como allí se indica y se obtienen 4,22g de 3-metoxi-7 α -ter-butiloxi-6 $\alpha\alpha$ -metil-3-(3'-etoxicarbonil-propil)-1,2,3,5,6,6 α ,7 β ,8-octahidrociclopenta- $\left[\frac{f}{\Delta} \right]$ -benzopirano.

25 IR : bandas a 5,75 μ y 6,02 μ . $[\alpha]_D^{21} = +2,6^{\circ}$
(c = 1, en benceno).



415671

d) 5,9 g de 3-metoxi-7 α -ter-butiloxi-6 α -metil-3-(3'-etoxicarbonil-propil)-1,2,3,5,6,6 α ,7 β ,8-octahidro-ciclopenta-
[f]/[1]-benzopirano son hidrogenados análogamente al Ejemplo 1h.
Después de purificación por cromatografía sobre una columna de
5 gel de sílice se obtienen 5,35 g de 3-metoxi-7 α -ter-butiloxi-6 α -metil-3-(3'-etoxicarbonil-propil)-1,2,3,5,6,6 α ,7 β ,8,9,9 $\alpha\beta$ -decahidrociclopenta-
[f]/[1]-benzopirano.

IR :bandas a 5,76 μ . $\int_{\alpha}^{\beta} \frac{21}{D} = + 18,9^{\circ}$ (c = 1, en benceno).

10 Ejemplo 6.

a) 132 g de 5-oxo-hexanonitrilo son disueltos en 700 ml de benceno, mezclados con 150 g de 2,2-dimetil-propandiol y 2g de ácido para-toluensulfónico, y calentados durante 24 horas en el separador de agua. Luego se deja enfriar la mezcla, ésta es
15 mezclada con 150 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y es tratada del modo usual.

El producto bruto obtenido es purificado por destilación en alto vacío y se obtienen 207 g de 5,5-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-hexanonitrilo. P. de eb._{0,1 torr} = 93-94°C.

20 b) 75 g de 5,5-(2',2'-dimetil-propilendioxi)hexanonitrilo son disueltos en 750 ml de tolueno absoluto, la solución es enfriada a -50°C y mezclada gota a gota con 315 ml de una solución al 20% de diisobutil-hidruro de aluminio en tolueno. La mezcla se agita durante una hora más a -50°C, en el espacio
25 de 10 minutos se agregan 500 ml de solución saturada de dihidrógeno-fosfato sódico, se agita durante 5 horas más a la temperatura ambiente y se la trata del modo usual. El producto bruto obtenido es purificado sobre una columna de óxido de aluminio.



415671

y se obtienen 57,3 g de 5,5-(2',2'-dimetilpropilendioxi)-hexanol en forma de aceite incoloro.

IR : bandas a 5,8 μ .

5 c) 23 g de 5,5-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-hexanal son hechos reaccionar con cloruro de vinilmagnesio tal como se describe en el Ejemplo 1c, párrafo 1. Luego, el producto bruto obtenido se disuelve en 500 ml de cloruro de metileno absoluto, la solución se mezcla con 200 mg de hidroquinona y 300 g de dióxido de manganeso activo y se agita la mezcla durante 8 horas.
10 Se filtra, se concentra la solución en vacío, se purifica el producto bruto obtenido mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se obtienen 17,3 g de 7,7-(2',2'-dimetil-propilendioxi)-1-octen-3-ona en forma de aceite incoloro.

IR : bandas a 5,97 μ .

15 d) 5 g de 1 β -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-5,6,7,7 α -tetrahydroindan-5-ona son disueltos en 50 ml de dimetoxietano absoluto y son mezclados con una solución de 100 mg de sodio en 5 ml de isopropanol. 15 minutos después de la adición se añade gota a gota en el espacio de 60 minutos una solución de 5,8 g de 7,7-(2',2'-
20 dimetil-propilendioxi)-1-octen-3-ona en 20 ml de dimetoxietano absoluto y se agita a continuación durante 40 horas a la temperatura ambiente. Tras la adición de 10 ml de solución saturada de hidrógenofosfato sódico primario se somete a tratamiento tal como se indica en el Ejemplo 1f, y se purifica el producto bruto
25 por cromatografía sobre gel de sílice mediante gradientes de hexano-acetona. Se obtienen 3,75 g de 1 β -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4- $\overline{7}$ ' , 7'-(2'',2''-dimetil-propilendioxi)-3'-ceto-octil $\overline{7}$ -5,6,7,7 α -tetrahydroindan-5-ona.



415671

IR : bandas a 5,86 μ y 6,03 μ . $\alpha_D^{20} = + 47,5^\circ$

(c = 1, en benceno).

e) 7,8 g de 1 β -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4- $\overline{7'}$,7'-(2",2"-
 5 dimetil-propilendioxi)-3'-ceto-octil $\overline{7}$ -5,6,7,7 α -tetrahidroindan-
 5-ona se disuelven en 80 ml de etanol absoluto y 10 ml de orto-
 éster trimetílico de ácido fórmico. Luego se enfría a 0°C y se
 añaden 5 mg de paranitrofenol. Después de un tiempo de reacción
 de 7 horas a 0°C se vierte en 500 ml de solución diluída de bi-
 carbonato de sodio y se trata del modo usual. Se obtienen 7,95 g
 10 de 1 β -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4- $\overline{3'}$,3'-dietoxi-7',7'-(2",2"-dimetil-
 -propilendioxi)-octil $\overline{7}$ -5,6,7,7 α -tetrahidroindan-5-ona en forma
 de aceite incoloro.

IR : bandas a 6,05 μ . $\alpha_D^{21} = + 42^\circ$ (c = 1, en benceno)

f) 1,9 g de 1 β -ter-butiloxi-7 $\alpha\beta$ -metil-4- $\overline{3'}$,3'-dietoxi
 15 -7',7'-(2",2"-dimetil-propilendioxi)-octil $\overline{7}$ -5,6,7,7 α -tetrahidro-
 indan-5-ona son hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1g
 en benceno con 50 mg de 2,4-dinitrofenol, luego son tratados de
 modo normal, y se obtienen 1,62 g de 3-etoxi-7 α -ter-butiloxi-
 6 $\alpha\alpha$ -metil-3- $\overline{4'}$ -(2",2"-dimetil-propilendioxi)-pentil $\overline{7}$ -1,2,3,5,
 20 6,6 α ,7 β ,8-octahidrociclopenta \overline{f} / $\overline{1}$ -benzopirano en forma de
 aceite incoloro.

IR: bandas a 6,02 μ . $\alpha_D^{21} = + 2,1^\circ$ (c = 1, en benceno)

g) 1,35 g de 3-etoxi-7 α -ter-butiloxi-6 $\alpha\alpha$ -metil-3-
 25 $\overline{4'}$ -(2",2"-dimetil-propilendioxi)-pentil $\overline{7}$ -1,2,3,5,6,6 α ,7 β ,8-
 octahidro-ciclopenta- \overline{f} / $\overline{1}$ -benzopirano se hidrogenan de modo
 análogo al Ejemplo 1h. El producto bruto de hidrogenación es pu-
 rificado mediante cromatografía sobre óxido de aluminio y se ob-
 tienen 0,98 g de 3-etoxi-7 α -ter-butiloxi-6 $\alpha\alpha$ -metil-3- $\overline{4'}$ -(2",2"



415671

-dimetil-propilendioxi)-pentil-1,2,3,5,6,6a,7β,8,9,9aβ-decahidrociclopenta-7,7'-benzopirano en forma de aceite incoloro. $\Delta_{\alpha}^{21} = + 17,5^{\circ}$ (c = 1, en benceno)

Ejemplo 7.

5 a) 33,5 g de 7a -metil-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona racémica son disueltos en 450 ml de dimetoxietano absoluto, la solución es mezclada con 5,1 g de hidruro de sodio y es agitada en una atmósfera de argón durante 5 horas a 50-55°C. Luego se enfría a -10°C, en el espacio de 30 minutos se añade gota a

10 gota una solución de 57 g de 7,7-orto-fenilendioxi-1-cloro-octan-3-ona en 300 ml de dimetoxietano absoluto y se agita durante 6 horas a 0°C. Después, la mezcla de reacción es mezclada con 100 ml de solución de dihidrógenofosfato de sodio y la mezcla de reacción resultante es sometida a tratamiento. El producto bruto

15 obtenido es purificado mediante gradientes de hexano-acetona a través de una columna de gel de sílice y se obtienen 34,95 g de 7a-metil-4-(7',7'-orto-fenilendioxi-3'-ceto-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona racémica en forma de aceite de color amarillo claro.

20 IR: bandas a 5,73 μ , 5,86 μ , 6,07 μ , 6,73 μ y 8,1 μ .

b) 32,1 g de 7a-metil-4-(7',7'-orto-fenilendioxi-3'-ceto-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona racémica son disueltos en 300 ml de metanol y 32,1 ml de ortoéster de ácido fórmico, la solución es enfriada a 0°C, es mezclada con 4 ml de una solución metanólica al 5% de ácido para-toluensulfónico y es conservada a 0°C durante 4 horas. Luego la mezcla de reacción es vertida en 1 litro de solución de bicarbonato de sodio enfriada

25



415671

con hielo, se extrae con cloruro de metileno, la fase en cloruro de metileno se lava con solución al 15% de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío. Se obtienen 31,2 g de 7a-metil-4-(3',3'-dimetoxi-7',7'-orto-fenilendioxi-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona racémica en forma de aceite amarillo.

IR : bandas a 5,74 μ , 6,07 μ , 6,73 μ y 8,09 μ .

c) 31,2 g de 7a-metil-4-(3',3'-dimetoxi-7',7'-orto-fenilendioxi-octil)-5,6,7,7a-tetrahidroindan-1,5-diona racémica se disuelven en 600 ml de benceno absoluto, se mezcla con 200 mg de ácido malónico y se calienta a ebullición durante 90 minutos, retirándose 300 ml de producto destilado. La solución enfriada es mezclada luego con 100 ml de solución de bicarbonato de sodio y la mezcla es sometida a tratamiento. El producto bruto obtenido es purificado sobre una columna de gel de sílice y proporciona 29,3 g de 3-metoxi-6a-metil-3-(4',4'-orto-fenilendioxi-pentil)-2,3,5,6,6a,8-hexahidro-ciclopenta- $\left[\frac{f}{1} \right]$ -benzopiran-7 $\left[\frac{1H}{1} \right]$ -ona racémica.

IR: bandas a 5,75 μ , 6,01 μ , 6,75 μ y 8,1 μ .

d) 25,6 g de 3-metoxi-6a-metil-3-(4',4'-orto-fenilendioxi-pentil)-2,3,5,6,6a,8-hexahidrociclopenta- $\left[\frac{f}{1} \right]$ -benzopiran-7 $\left[\frac{1H}{1} \right]$ -ona racémica son disueltos en 250 ml de tetrahidrofurano absoluto, luego, en el espacio de 20 minutos, se incorpora gota a gota en una suspensión enfriada con hielo de 1,5 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto de manera tal que la temperatura de reacción no excede de 10°C. Se deja reposar la mezcla de reacción durante 60 minutos más, bajo enfriamiento con hielo, luego se incorporan gota a gota en la



415671

solución 1,5 ml de agua, 1,5 ml de lejía de sosa acuosa al 15%
 y nuevamente 4,5 ml de agua, se separan por filtración las sus-
 tancias sólidas y se lavan dos veces cada vez con 50 ml de éter
 absoluto. Las soluciones reunidas son concentradas en vacío y
 5 se obtienen 24,7 g de 3-metoxi-6 α -metil-3-(4',4'-orto-fenilen-
 dioxi-pentil)-2,3,5,6,6 α ,8-hexahidrociclopenta-[f][1]-benzopiran-
 7[1H] α -ol racémico en forma de aceite casi incoloro.

IR : bandas a 6,1 μ , 6,73 μ y 8,09 μ .

e) 23,1 g de 3-metoxi-6 α -metil-3-(4',4'-orto-fenilen-
 10 dioxi-pentil)-2,3,5,6,6 α ,8-hexahidrociclopenta-[f][1]-benzopiran-
 7[1H] α -ol racémico son disueltos en 400 ml de acetato de etilo,
 son mezclados con 3 g de paladio sobre carbón y son hidrogenados
 a la temperatura ambiente con hidrógeno bajo la presión normal
 hasta la absorción de algo más de la cantidad teóricamente nece-
 15 saria. Luego se separa el catalizador por filtración, se concen-
 tra la solución en vacío, se purifica el residuo por cromatogra-
 fía sobre una columna de gel de sílice, y se obtienen 19,7 g de
 3-metoxi-6 α -metil-3-(4',4'-orto-fenilendioxi-pentil)-2,3,5,6,
 6 α ,8,9,9 α -octahidrociclopenta-[f][1]-benzopiran-7[1H] α -ol racé-
 20 mico en forma de aceite incoloro.

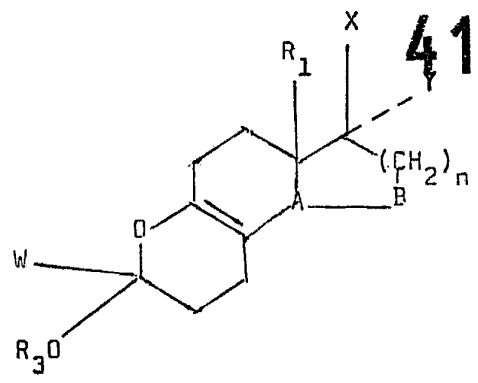
IR : bandas a 6,73 μ y 8,1 μ .

--- N O T A ---

1. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal
 nº 403.645 sobre procedimiento para la preparación de derivados
 25 de benzopirano de la fórmula general II

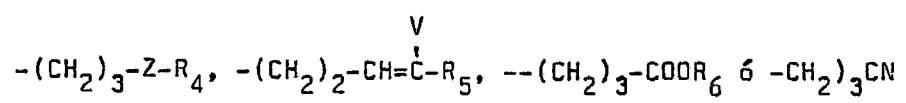
ME

415671 -7

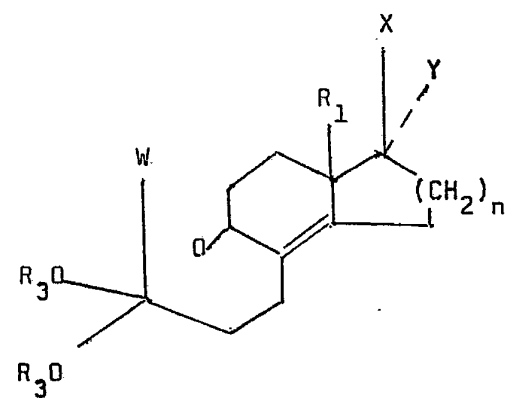


(II),

en donde 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 $\text{>CH-CH}_2\text{-}$ o >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 y W significa las agrupaciones



en donde V significa un átomo de halógeno, Z significa un grupo carbonilo catalizado o un grupo hidroximetileno libre, esterificado o eterificado, R_4 y R_5 significan un grupo alcoholo inferior y R_6 significa un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo, caracterizadas porque se somete a ciclización un compuesto de la fórmula general IV



(IV),

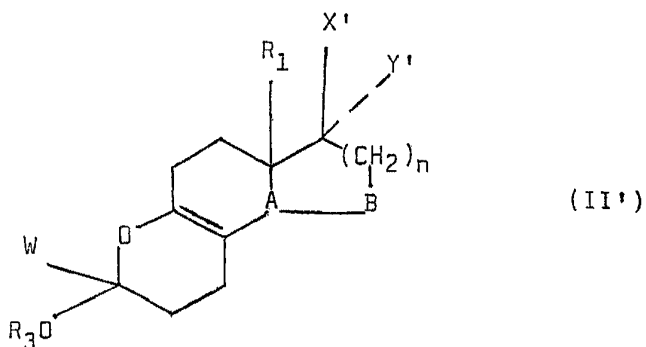
mce

415671

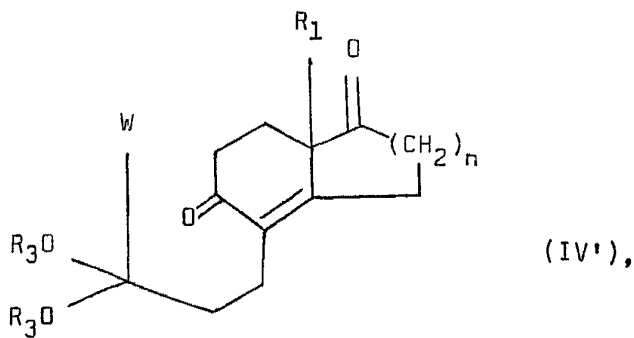


en la que R_1 , R_3 , X, Y, W y n poseen los mismos significados que en la fórmula I, de acuerdo con el procedimiento de la patente principal, en presencia de catalizadores ácidos, en caso deseado se reduce el grupo ceto no conjugado, se hidrogena un doble enlace presente en -A-B- y/o se esterifica o eterifica un grupo hidroxilo libre X.

2.- Mejoras según reivindicación anterior, caracterizadas porque para la preparación de derivados de benzopirano de la fórmula general II'



en donde R_1 , R_3 , n y W poseen los mismos significados que en la reivindicación 1ª y X' e Y' significan conjuntamente un grupo oxo o X' significa un grupo hidroxilo e Y' significa un átomo de hidrógeno, se somete a ciclización un compuesto de la fórmula general IV'



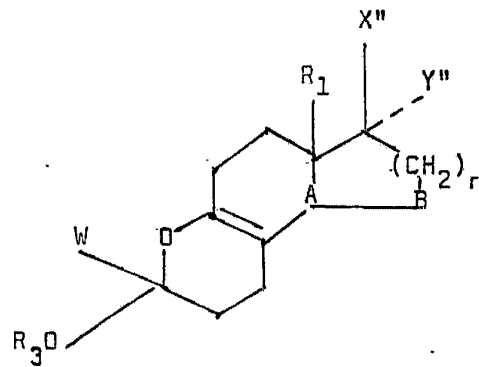
me

415671^{ET}

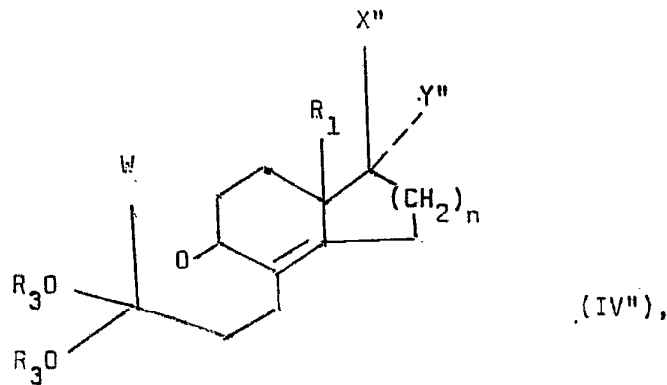


en la que R_1 , R_3 , W y n poseen los mismos significados que en la fórmula II', en presencia de catalizadores ácidos, en caso deseado se reduce el grupo ceto no conjugado y/o se hidrogena un doble enlace presente en -A-B-.

- 5 3. Mejoras según reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque para la preparación de derivados de benzopirano de la fórmula II''



- 10 en donde R_1 , R_3 , W y n poseen los mismos significados que en la reivindicación 1, X'' significa un grupo aciloxi o un grupo alcoxi eventualmente sustituido por fenilo e Y'' significa un átomo de hidrógeno, se somete a ciclización un compuesto de la fórmula general IV''



Handwritten signature or initials.



415671

en la que R_1 , R_3 , W, X", Y" y n poseen los mismos significados que en la fórmula I, en presencia de catalizadores ácidos, y en caso deseado se hidrogena un doble enlace presente en -A-B-.

4. Mejoras según reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque en calidad de catalizadores ácidos se utilizan ácidos minerales, ácidos sulfónicos, ácidos de Lewis, ácidos carboxílicos o fenoles.

5. Mejoras según las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque por cada mol de compuesto de fórmula II se utilizan 0,01 moles a 0,1 moles de catalizador ácido.

6. Mejoras según las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque la ciclización se lleva a cabo con un disolvente aprotónico.

7. MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 403.645 SOBRE PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOPIRANO.

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

Madrid, 7 JUN 1973

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELA
P.P.

ME