



ESPAÑA

10 ES	11 456243	10 A1
21	FECHA DE PRESENTACION	
22	24-2-77	

P.- 65.021

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76/05.234	25-2-76	Francia
CADUCADO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D;A6AK	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE AMINOALCOXI-4-(2H)-PIRANONA-2, SUSTITUIDOS EN POSICION 3 Y CONDENSADOS EN POSICION 5,6".

71 SOLICITANTE (S)
LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
115, avenue Lacassagne, Lyon, Francia

72 INVENTOR (ES)
Philippe BRIET, Jean-Jacques BERTHELON y Jean-Claude DEPIN.

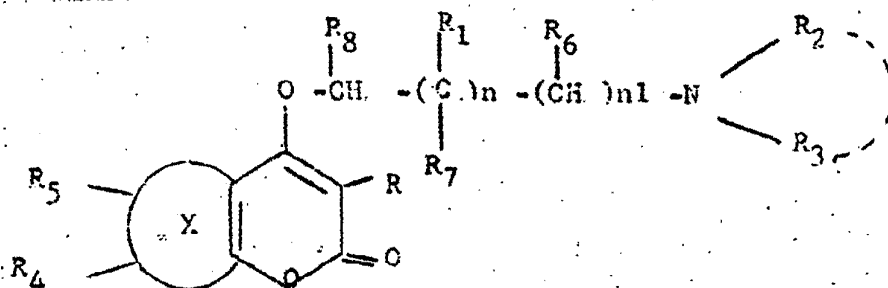
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

P.- 65.021

1 La presente invención se refiere a nuevos com-
 puestos de aminoalcoxi-4(2H)piranona-2 sustituidos en posi-
 ción 3 y condensados en posición 5,6, a sus derivados y a
 productos intermedios, a sus procedimientos de preparación
 5 y a sus aplicaciones.

Los nuevos compuestos están representados por la
 fórmula



15 en la que $n = 0$ ó 1 , $n_1 = 0$ ó 1 ;

R está seleccionado del grupo constituido por radicales al-
 cohilo inferior, fenilo, fenilo sustituido por al menos un
 halógeno o un grupo alcoxi inferior, y el radical bencilo;

20 R₁ está seleccionado del grupo constituido por hidrógeno,
 radicales hidroxilo, alcoholo inferior y trialcoxi-3,4,5-ben-
 zoiloxilo, o forma un ciclo saturado con R₂ y el átomo de
 nitrógeno adyacente cuando $n = 1$ y $n_1 = 0$;

25 R₂ está seleccionado del grupo constituido por radicales al-
 cohilo inferior eventualmente ramificados, o forma un hete-
 rociclo con R₃ y el átomo de nitrógeno adyacente, o un ci-
 clo saturado con R₁ y el átomo de nitrógeno adyacente cuan-
 do $n = 1$ y $n_1 = 0$;

30 R₃ está seleccionado del grupo constituido por hidrógeno,
 radicales alcoholo inferior, o forma un heterociclo con R₂

1 y el átomo de nitrógeno adyacente;

X representa un radical cíclico simple o condensado formado con el ciclo pirónico adyacente benceno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclododeceno, naftaleno, dihidronaftaleno, fenil-2-indeno, difenilo;

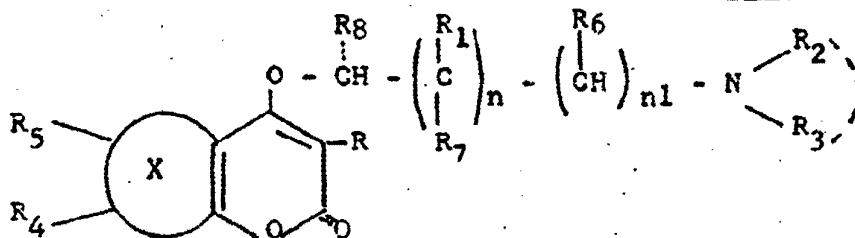
5 R4 está seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, un halógeno, radicales hidroxilo, alcoholo inferior eventualmente ramificados, alcoxi inferior, morfolinoalcoxi y ari-
lo;

10 R5 está seleccionado del grupo que consta de radicales hidroxilo, alcoholo inferior eventualmente ramificados, alcoxi inferior y morfolinoalcoxi;

R6, R7 y R8 son hidrógeno o un radical alcoholo inferior.

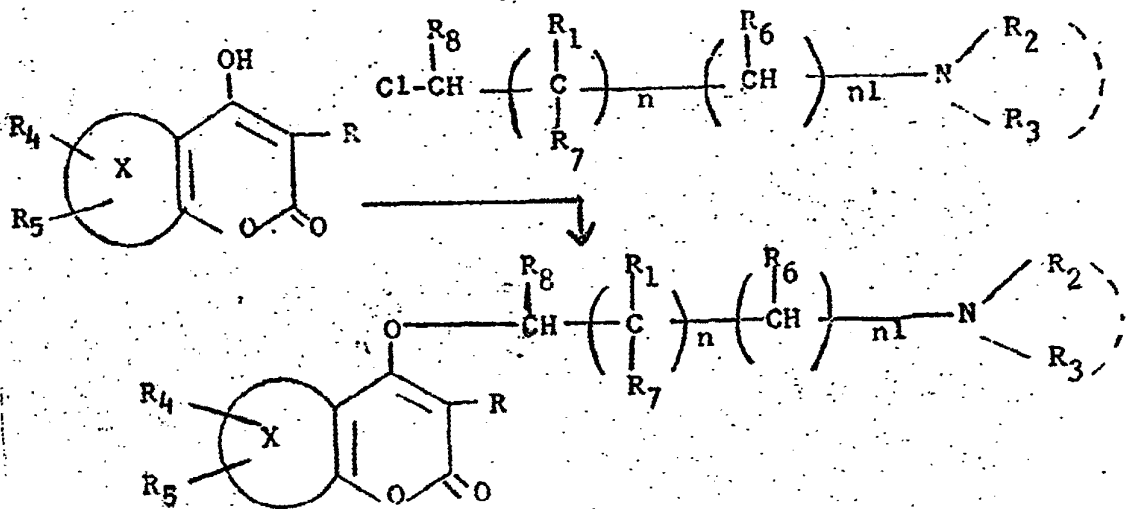
15 Estos compuestos poseen notables propiedades farmacológicas que los hacen interesantes en medicina humana; y sus sales en forma de adición con ácidos minerales y orgánicos aceptables en terapéutica humana forman parte de la invención.

20 El principio activo de este nuevo medicamento está representado por la fórmula



1 en la que los sustituyentes X, n, n1, R1 a R8 tienen los significados dichos.

5 La preparación de los compuestos de la presente invención se efectúa según la secuencia escrita a continuación, en la que R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 tienen el significado dado anteriormente:



20 La reacción se efectúa en presencia de una base como el bicarbonato de sodio o de potasio. Se emplea como disolvente una cetona de alto punto de ebullición. La metil-isobutil-cetona se ha mostrado como un disolvente ventajoso. Se efectúa la reacción a temperatura de reflujo y se aísla el producto de alcoholación por procedimientos muy conocidos por los expertos.

25

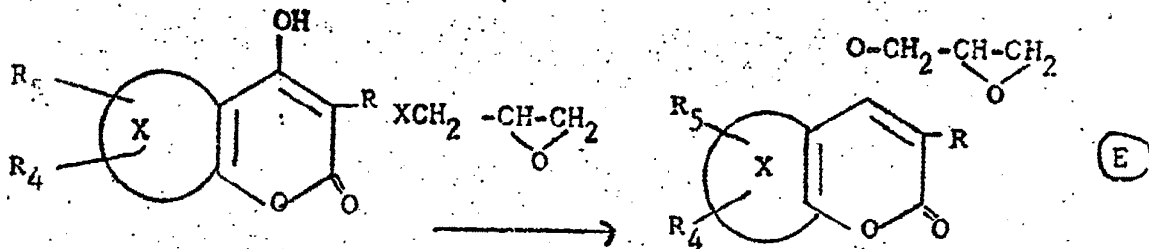
La alcoholación de los radicales R4 y/o R5 requiere el empleo de una base más fuerte que un bicarbonato. Un hidróxido, un alcoholato, un hidruro alcalino, por ejemplo, permiten esta operación.

30 Los compuestos en los que R1 es OH se preparan

1

pasando por el epóxido (E) obtenido sustituyendo, en la secuencia anterior, la amina clorada por epiclorhidrina o epibromhidrina:

5



10

La reacción de E con una amina $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{R}_2 \\ \diagdown \text{R}_3 \end{matrix}$ por procedimientos conocidos permite la obtención de ciertos compuestos de la invención.

15

A veces es ventajoso, para obtener los compuestos de la invención en que R1 es OH, alcoholar la hidroxipirona adecuada con aminoepoxipropano (A), por calentamiento en una cetona de alto punto de ebullición.

20

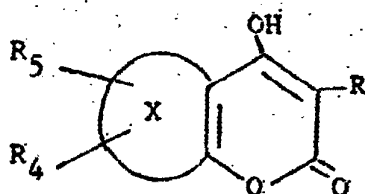


25

Este epóxido se obtiene por acción directa de epiclorhidrina sobre la amina $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{R}_2 \\ \diagdown \text{R}_3 \end{matrix}$ en presencia de agua.

Los productos intermedios de fórmula

30



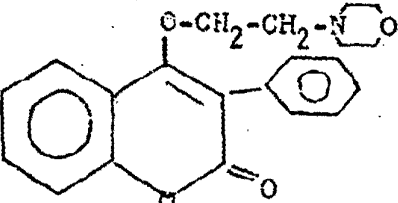
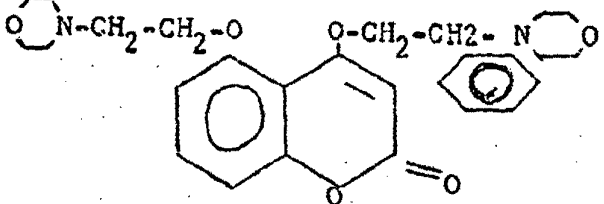
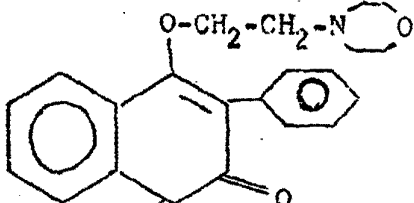
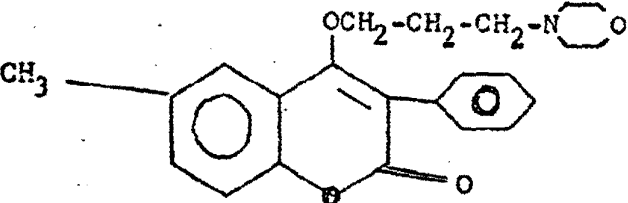
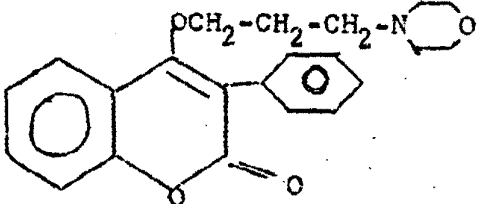
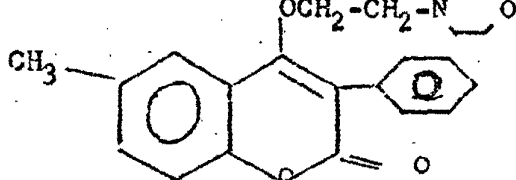
en la que R es un radical fenilo, dicloro-3,4-fenilo o fluoro-4-fenilo; X forma, con el ciclo pirónico adyacente, benceno, clorobenceno, ciclohexeno, fenilciclohexeno, terc-butil-6-ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, dihidronaftaleno y fenil-2-indeno. La [epoxi-(2',3')propoxi]-4-fenil-3-cumarina es también un producto intermedio nuevo necesario particularmente en la preparación de la (isopropilamino-3'-hidroxi-2'-propoxi)-4-fenil-3-cumarina,

Los nuevos compuestos de aminoalcoxi-4[2H]pirazona-2, sustituidos en 3 y condensados en 5,6 poseen notables propiedades que los hacen medicamentos vasodilatadores, hipotensores, antiisquémicos y antitusivos extremadamente interesantes. El estudio farmacológico de estos compuestos se ha efectuado del modo que sigue.

A nivel coronario, los compuestos de la invención se han mostrado potentes dilatadores. Se ha medido el caudal de la arteria coronaria intraventricular con ayuda de un caudalímetro electromagnético, en perros anestesiados.

Los diferentes productos administrados por vía venosa han causado importantes aumentos del caudal, como se indica en la tabla 1 (el patrón es la (2,6 bis-(dietilamino)-4,8-dipiperidino)-pirimido(5,4-d)-pirimidina, conocida con la denominación de "Dipyridamol").

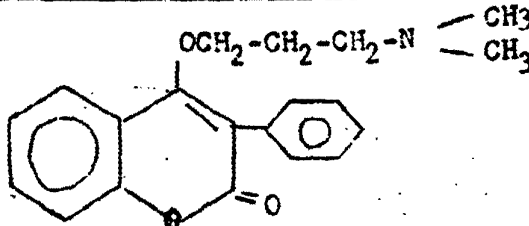
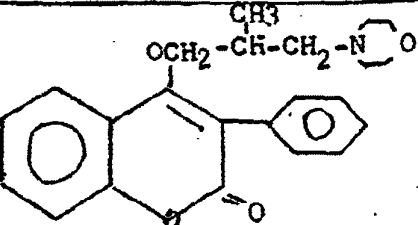
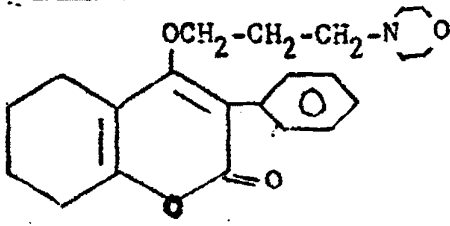
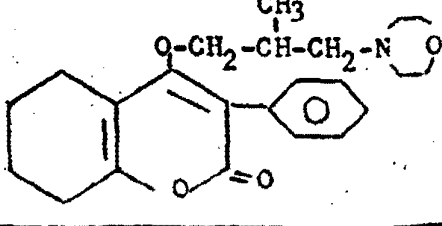
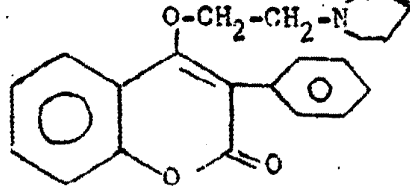
TABLA I

Compuestos	Coeficiente con relación al Dipyridamol
Dipyridamol	100
	150
	300
	150
	100
	250
	150

Los compuestos de la invención son inhibidores potentes de la fosfodiesterasa del AMP cíclico (EC 31.41).

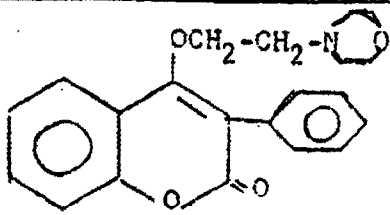
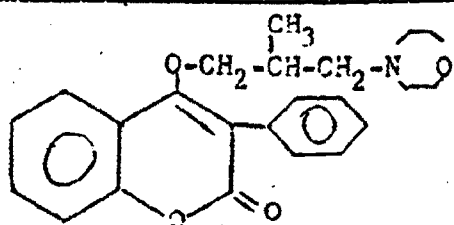
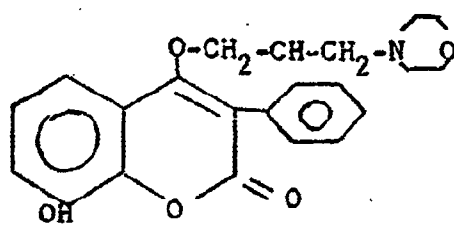
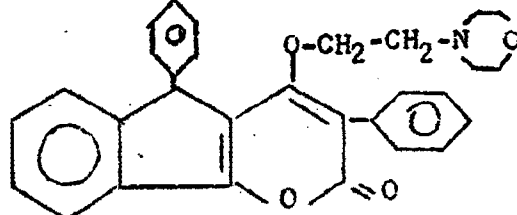
La tabla II da los índices de inhibición 50, medidos in vitro, para algunos compuestos de la invención.

TABLA II

COMPUESTOS	Índice de inhibición 50
Papaverina	
<p>10</p>  <p>Chemical structure: A benzomorphan core with a benzene ring at position 6, a carbonyl group at position 7, and a propyl chain at position 3. The propyl chain is terminated by a dimethylamino group: $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$.</p>	150
<p>15</p>  <p>Chemical structure: A benzomorphan core with a benzene ring at position 6, a carbonyl group at position 7, and a propyl chain at position 3. The propyl chain is terminated by a methylpiperazine group: $\text{OCH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{)}_2$.</p>	600
<p>20</p>  <p>Chemical structure: A benzomorphan core with a cyclohexene ring at position 6, a carbonyl group at position 7, and a propyl chain at position 3. The propyl chain is terminated by a piperazine group: $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{)}_2$.</p>	200
<p>25</p>  <p>Chemical structure: A benzomorphan core with a cyclohexene ring at position 6, a carbonyl group at position 7, and a propyl chain at position 3. The propyl chain is terminated by a methylpiperazine group: $\text{O-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{)}_2$.</p>	600
<p>30</p>  <p>Chemical structure: A benzomorphan core with a benzene ring at position 6, a carbonyl group at position 7, and a propyl chain at position 3. The propyl chain is terminated by a piperazine group: $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_2\text{)}_2$.</p>	150

Se ha encontrado una actividad antihipertensora en los productos de la invención. En ratas hechas hipertensas por la técnica de Goldblatt (M. GOLDBLATT, J. LUNCH, R. F. MANZAL y W.W SUMMERVILLE, J. of Exper. Med. 1934, 59, 347-379) se han registrado disminuciones de la hipertensión tras la administración de los productos por vía oral. Como ejemplo, en la tabla III se dan los descensos obtenidos con algunos compuestos.

TABLA III

COMPUESTOS	Disminución de la hipertensión en mm Hg 3 a 5 h después de la administración
	-34 (HS)
	-18 (S)
	-44 (HS)
	-49 (HS)

1 Los compuestos según la invención tienen una actividad vasodilatadora notable, puesta de manifiesto por medida, con ayuda de un caudalímetro electromagnético, del caudal de una arteria femoral en perros anestesiados con 5 "Pentobarbital", denominación común del etil-metil-butíl-barbiturato de sodio.

Los coeficientes que se dan en la tabla IV se expresan con relación a la papaverina, que recibe el coeficiente 1, para la dilatación femoral que provoca en condiciones similares. 10

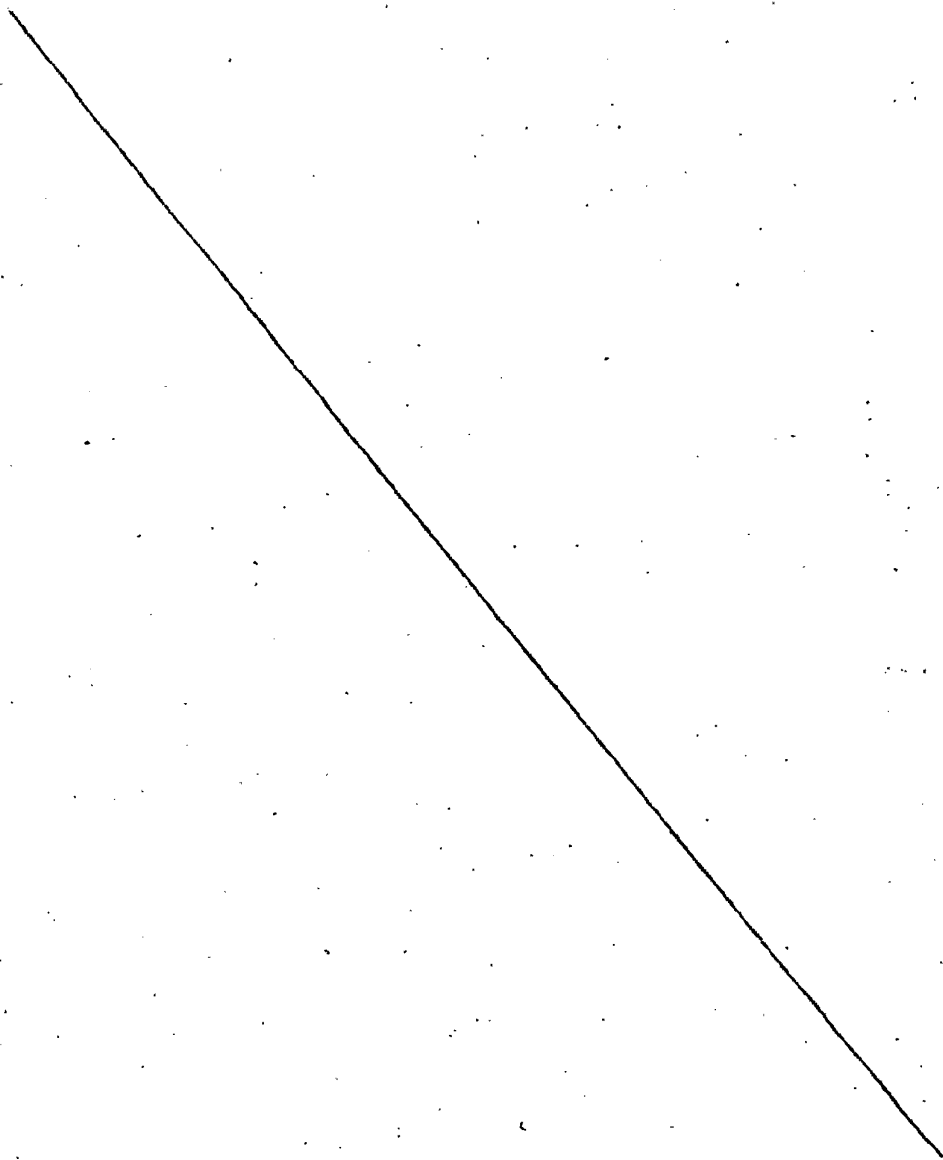
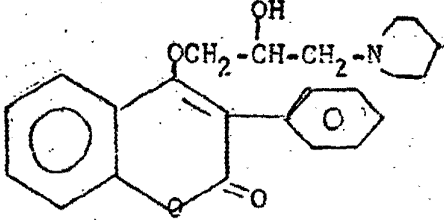
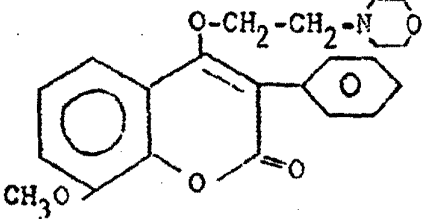
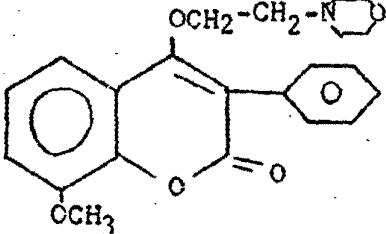
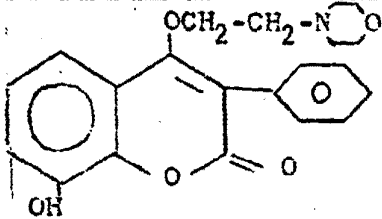
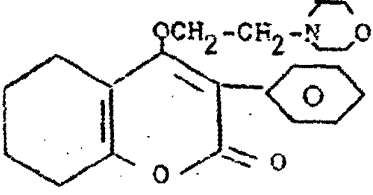
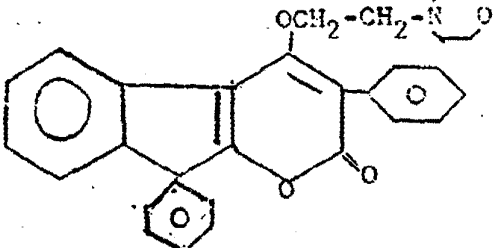
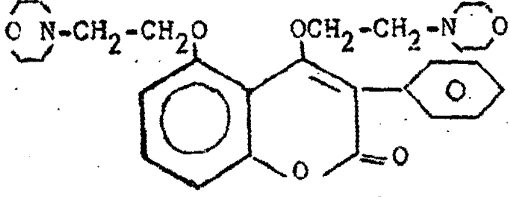
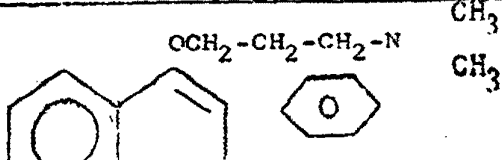


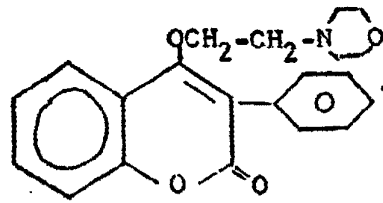
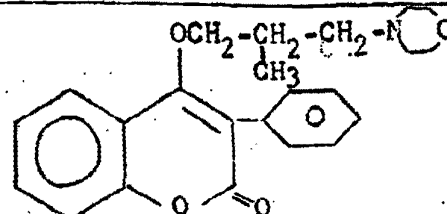
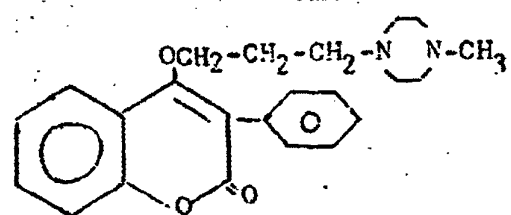
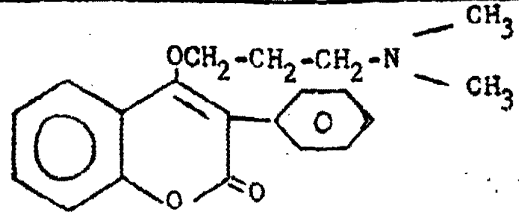
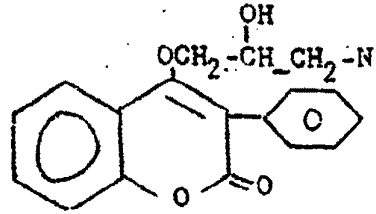
TABLA IV

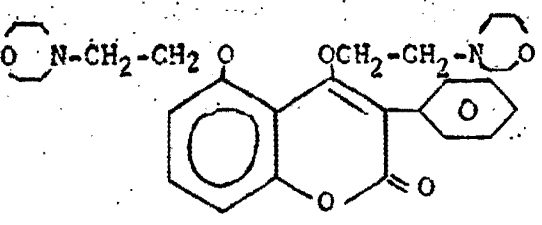
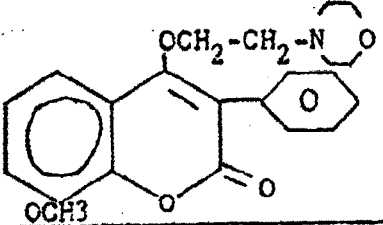
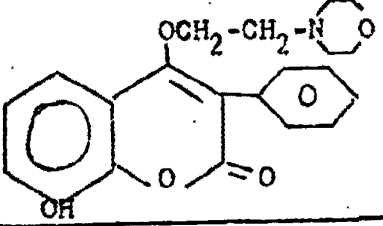
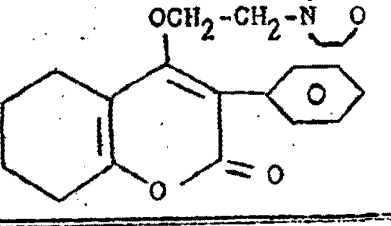
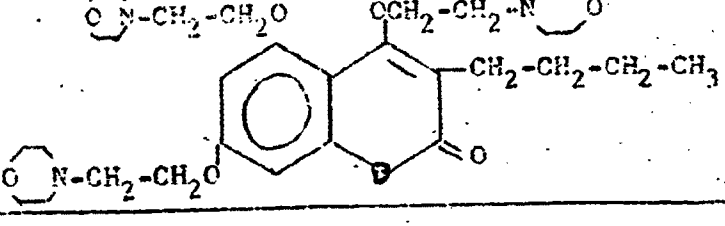
	Coeficiente/ papaverina
	12
	12
	13
	8
	12
	60
	6
	60

1

Igualmente, la vasodilatación producida por los compuestos de la invención se pone de manifiesto por el caudal vertebral en perros anestesiados. Se han reunido en la tabla V, como ejemplo, algunos resultados.

TABLA V

COMPUESTOS	Coeficiente/ papaverina
Papaverina	1
	2
	3
	3
	6
	9

1		4,5
5		5
10		10
15		5,5
20		2

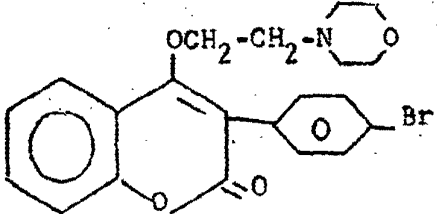
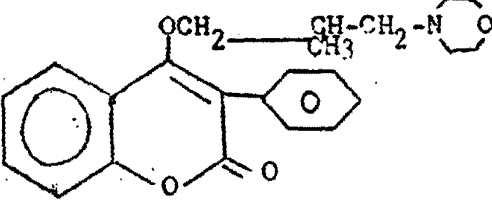
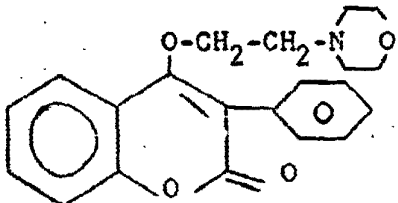
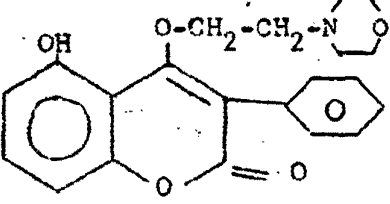
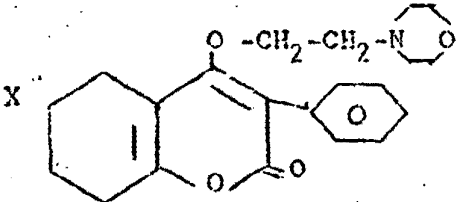
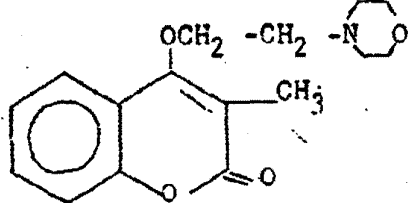
25

Junto a la actividad vasodilatadora, se ha encontrado en los compuestos de la invención una potente actividad protectora contra los efectos de la anoxia. Como ejemplos no limitativos, en la tabla VI se da, en tanto por ciento, el aumento del tiempo de supervivencia provocado por administración oral de algunos compuestos a ratones situados en un recinto limitado.

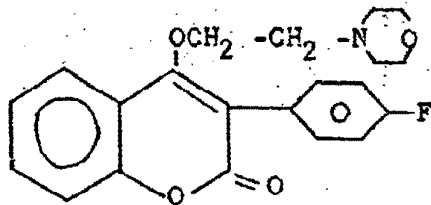
30

TABLA VI

1

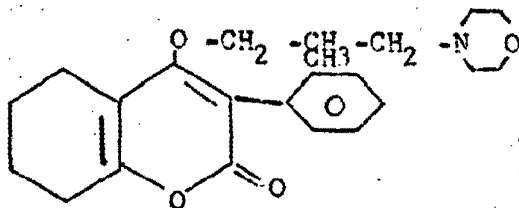
COMPUESTOS	Aumento, %, del tiempo de supervivencia
5 	+ 50
10 	+ 46
15 	+ 41
20 	+ 65
25 	+ 50
30 	+ 30

1



+ 45

5



+ 40

10

Se ha comprobado que los compuestos de la invención están dotados de propiedades antitusivas notables, puestas de manifiesto, por ejemplo, por medio del ensayo del aerosol de ácido cítrico en cobayas (CHARLIER, Arch, Int. Pharmacodynamie 134, 306-327, 1961).

15

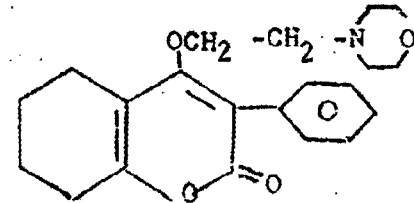
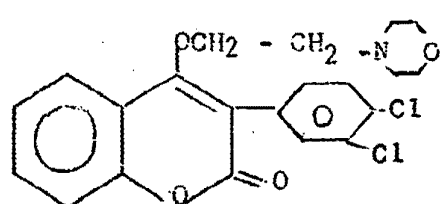
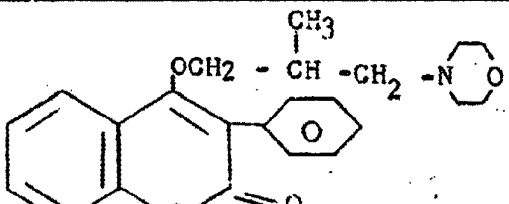
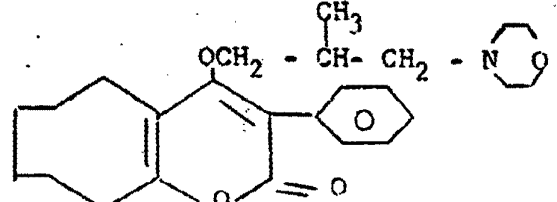
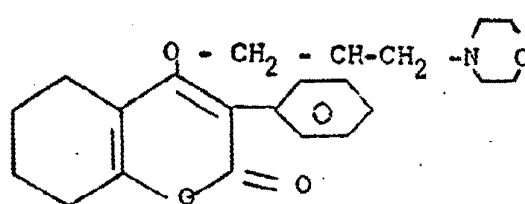
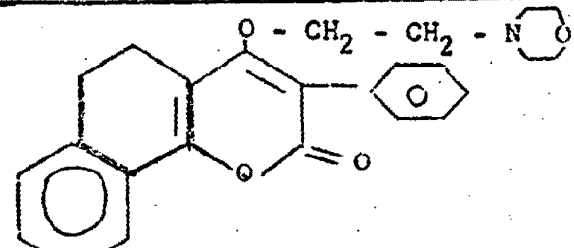
Se han comparado los productos de la invención con la codeína. En la tabla VII se dan algunos ejemplos no limitativos.

20

25

30

TABLA VII

COMPUESTOS (administrados PO a dosis equitóxica)	% de inhibición media del nº de tosidos
Codeína	55
	85
	47
	64
	60
	52
	48

1 Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un compuesto de la invención, bien en forma de base, bien en forma de sal orgánica o mineral correspondiente, pueden estar en forma de comprimidos, tabletas, cápsulas de gelatina, grageas, suspensiones acuosas, 5 disoluciones inyectables, aerosoles, jarabes y similares.

Los comprimidos pueden hacerse eventualmente gastroresistentes por lacado con un derivado celulósico.

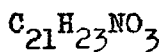
10 Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un compuesto de la invención y un soporte o diluyente farmacéutico sólido o líquido y fisiológicamente aceptable, permiten la administración diaria de dosis de principio activo comprendidas entre 10 mg y 1 g.

15 Los compuestos de la invención que presentan un carbono asimétrico sobre la cadena de aminoalcoxi pueden separarse en sus isómeros ópticos por procedimientos conocidos por los expertos, es decir cristalización fraccionada de sales formadas a partir de ácidos ópticamente activos. Ha de entenderse que la presente invención comprende las mezclas inactivas y los compuestos ópticamente activos correspondientes representados por cada una de las estructuras cuando ello es posible. 20

Se dan a continuación ejemplos que ilustran la invención de modo no limitativo.

25 Ejemplo I

(Dietilamino-2'-etoxi)-4-fenil-3-cumarina.



P.M. = 373,5

En un reactor seco se colocan 11,9 g (0,05 moles) de fenil-3-hidroxi-4-cumarina, 8,3 g (0,06 moles) de carbo-

1 nato de potasio anhidro, y 200 ml. de metilisobutilcetona. La mezcla se somete a agitación una hora a 70°C. Se añaden a continuación 0,5 g. de yoduro de potasio, y después, gota a gota, una disolución de 8,8 g (0,065 moles) de dietil

5 amino-2-cloro-1-etano en 20 ml de metilisobutilcetona.

Después se lleva a reflujo durante 8 horas. Se filtra en caliente el material insoluble y el filtrado se evapora a vacío. Se obtienen 16 g. de un aceite amarillo que no se puede cristalizar. Rend.= 84% (Rend. teor.= 19 g).

10 I.R. (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

Clorhidrato: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$ P.M. = 410

Se solubiliza el aceite en 200 ml. de isopropanol y se fija la cantidad teórica de HCl gaseoso a 0°C.

Por adición de éter precipita un aceite espeso.

15 Se mantiene una noche a -20°C, bajo éter, se filtra con succión el precipitado y se recristaliza en acetona y después en isopropanol.

P. de f. = 154°C.

	<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
20	Calculado	67,46	6,47	3,74
	Encontrado	67,58	6,48	3,72

RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación al TMS

6 H a 1,4 (triplete, J = 7 cps)

6 H de 2,8 a 3,4 (multiplete)

25 2 H a 4,3 (triplete, J = 7 cps)

9 H de 7,2 a 8,1 (multiplete)

1 H de 12,2 a 12,8 (macizo culminante en 12,5)

Ejemplo 2

(Morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-cumarina

30

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ P.M. = 351,29

1 Haciendo reaccionar 100 g (0,42 moles) de fenil-
-3-hidroxi-4-cumarina y 86,8 g (0,55 moles) de morfolino-2-
-cloro-1-etano según el ejemplo 1, se obtienen 119 g de un
sólido blanco de p. de f. = 97°C (isopropanol). Rend = 80%
5 (Rend. teor. = 147 g). I.R. (KBr) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación a TMS

6H de 2,2 a 2,8 (multiplete)

6H de 3,5 a 3,95 (multiplete)

9H de 7,2 a 8,2 (multiplete)

10 Maleato: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_8$ P.M. = 467,47

Preparado tratando la base, en disolución en ace-
tona, con la cantidad teórica de ácido maleico. P. de f. =
162°C (metanol).

<u>Análisis</u>	% C	% H	% N
15 Calculado	64,23	5,39	2,99
Encontrado	64,13	5,32	2,95

Ejemplo 3

(Piperidino-2'-etoxi)-4-fenil-3-cumarina.

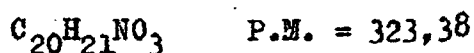
$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ P.M. = 349,44

20 Se hacen reaccionar 10 g (0,042 moles) de fenil-
-3-hidroxi-4-cumarina con 10,1 g (0,55 moles) de clorhidra-
to de piperidino-2-cloro-1-etano según el ejemplo 1. Se ob-
tienen 10,8 g de un aceite amarillo que no se puede crista-
lizar. Ren. = 73% (Rend. teor. = 14,7 g). I.R. (película)
25 ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

Oxalato: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_7$ P.M. = 439,45

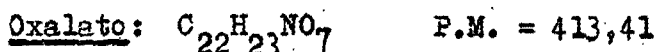
Se obtiene tratando la base, en disolución en ace-
tona, con la cantidad teórica de ácido oxálico. P. de f. =
171°C (metanol).

1	<u>Análisis:</u>	%C	%H	%N
	Calculado	65,58	5,74	3,19
	Encontrado	65,39	5,92	3,21

Ejemplo 45 (Dimetilamino-3'-propoxi)-4-fenil-3-cumarina.

Tratando, según el ejemplo 1, 10 g (0,042 moles) de fenil-3-hidroxi-4-cumarina con 87 g (0,055 moles) de clorhidrato de dimetilamino-3-cloro-1-propano, se obtienen 8,1 g de un aceite amarillo que no se puede cristalizar. Rend. = 59% (Rend. teor. = 13,6 g). I.R. (película) \checkmark (C=O) = 1715 cm^{-1} .

10



Se obtiene como se ha indicado en el ejemplo 3.

15

P. de f. = 191°C (dimetilformamida-etanol: 4/6).

<u>Análisis:</u>	%C	%H	%N
Calculado	63,92	5,60	3,39
Encontrado	63,90	5,60	3,39

Ejemplo 520 Butil-3-tri(morfolino-2'-etoxi)-4,5,7-cumarina.

Se tratan, según el ejemplo 1, 7,5 g (0,03 moles) de butil-3-trihidroxi-4,5,7-cumarina con 17,5 g (0,117 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Se obtiene un sólido beige. P. de f. = 131°C (etanol). Peso = 7,7 g. Rend. = 45% (Rend. teor. = 17,7 g). I.R. (KBr) \checkmark (C=O) = 1710 cm^{-1}

25

RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) con relación al TMS.

7H de 0,8 a 1,8 (macizo alargado)

20H de 2,4 a 3 (multiplete)

30

18H de 3,6 a 4,35 (multiplete)

1 2H de 6,35 a 6,55 (multiplete)

Trioxalato: $C_{37}H_{53}N_3O_{20}$ P.M. = 859,82

Se obtiene como se ha indicado en el ejemplo 3.

P. de f. = 131°C (metanol)

5	<u>Análisis:</u>	%C	%H	%N
	Calculado	51,68	6,21	4,89
	Encontrado	51,78	6,56	4,70

Ejemplo 6

Fenil-3-(morfolino-2'-etoxi)-4-benzo(7-8)-cumarina.

10

$C_{25}H_{23}NO_4$ PM = 411,44

8,7 g (0,03 moles) de fenil-3-hidroxi-4-benzo(7-8)-

-cumarina se tratan según el ejemplo 1 con 5,83 (0,039 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Se obtienen 10 g. de un sólido beige. P. de f. = 140°C (acetona). Rend. = 89,4%

15

(Rend. teor. = 12,3 g). I.R. (KBr) ν (C=O) = 1700 cm^{-1} .

RMN (DMSO_d₆) δ (ppm) con relación al TMS

6H de 2,2 a 2,6 (multiplete)

6H de 3,4 a 3,95 (multiplete)

11H de 7,4 a 8,9 (multiplete)

20

Clorhidrato: $C_{25}H_{24}ClNO_4$ P.M. = 437,91

La base se solubiliza en la cantidad teórica de HCl acuoso a ebullición, se enfría a temperatura ambiente, y se filtra con succión. P. de f. = 190°C (MeOH)

25

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	68,57	5,52	8,10
Encontrado	68,68	5,57	7,96

Ejemplo 7

(Bromo-4'-fenil)-3-(morfolino-2"-etoxi)-4-cumarina.

$C_{21}H_{20}BrNO_4$

30

Se tratan, según el ejemplo 1, 5,2 g (0,0164 mo-

1 les) de (bromo-4'-fenil)-3-hidroxi-4-cumarina con 3,2 g
 (0,0214 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Después de
 evaporar metilisobutilcetona, el sólido se recoge en 200
 5 ml de una disolución al 5% de bicarbonato de sodio, a ebu-
 llición. Se filtra y se recrystaliza. Peso: 3,2 g. Rend.
 = 45% (Rend. teor. = 7,1 g). P. de f. = 151°C (MIBC) I.R.
 (KBr) ν (C=O) = 1700 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación al TMS

6H de 2,25 a 2,75 (multiplete)

10 6H de 3,5 a 4 (multiplete)

8H de 7,25 a 8,15 (multiplete)

Clorhidrato: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrClNO}_4$ P.M. = 466,77

15 Se solubiliza la base en cloroformo. Se añade a
 0°C una disolución alcohólica de HCl hasta pH = 1. Los di-
 solventes se evaporan bajo vacío, y se recrystaliza. P. de
 f. = 178-180°C (metanol).

<u>Análisis:</u>	%C	%H	%N	%Cl
Calculado	54,04	4,54	3,00	7,60
Encontrado	54,16	4,46	3,06	7,54

20 Ejemplo 8

(Pirrolidino-2'-etoxi)-4-fenil-3-cumarina

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ PM = 335,39

25 Según el ejemplo 1, se hacen reaccionar 10 g
 (0,042 moles) de fenil-3-hidroxi-4-cumarina y 9,3 g (0,055
 moles) de pirrolidino-2-cloro-1-etano. Después de la evapo-
 ración de la metilisobutilcetona, el residuo pastoso se re-
 coge en caliente en 150 ml de una disolución de bicarbonato
 de sodio al 5%, se enfría y se somete a extracción con clo-
 roformo. Se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el cloroformo ba-
 30 jo vacío. Se obtiene un aceite pardo. Peso = 6,5 g. Rend. =

1 46% (Rend. teor. = 14,1 g). I.R. (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

Maleato: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_7$ P.M. = 451,46. P. de f. = 125-130°C
(metanol)

5	<u>Análisis:</u>	%C	%H	%N
	Calculado	66,51	5,58	3,10
	Encontrado	66,66	5,40	3,08

RMN (DMSO-d_6) δ (ppm) con relación al TMS

4H de 1,65 a 2 (macizo)

10 6H de 2,9 a 3,5 (multiplete)

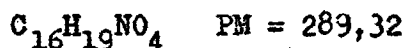
2H de 3,7 a 4 (macizo)

2H a 6,05 (singulete).

11H a 7,1 a 8,2 (multiplete).

Ejemplo 9

15 Metil-3-(morfolino-2'-etoxi)-4-cumarina.



Se solubilizan 8,8 g (0,05 moles) de metil-3-hidroxi-4-cumarina en 200 ml. de metilisobutilcetona a 80°C, se añaden a esta temperatura 8,3 g (0,06 moles) de carbonato de potasio anhidro y 0,5 g de yoduro de potasio. Se deja una hora a 80°C en agitación. Se añade, en una hora, una disolución de 9,8 g (0,065 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano en 50 ml de metilisobutilcetona. Se mantiene después durante 8 horas a reflujo. Se filtra en caliente y se evapora bajo vacío. El aceite obtenido se recoge en caliente en 200 ml de una disolución de bicarbonato de sodio al 5%, y después se enfría y se somete a extracción con 3 x 100 ml. de éter. Se seca sobre Na_2SO_4 y después se evapora el éter bajo vacío. Se obtiene un aceite pardo que no se puede cristalizar. Peso = 10 g. Rend. = 67% (Rend. teor.

20

25

30

1 = 14,9 g) I.R. (película) ✓ (C=O) = 1710 cm^{-1} .

Oxalato $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_8$ P.M. = 379,36

Se obtiene como se ha indicado en el ejemplo 3.

P. de f. = 164-167°C (metanol)

5	<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
	Calculado	56,99	5,58	3,69
	Encontrado	56,94	5,51	3,42

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

3H a 2,1 (singulete)

10 6H de 2,65 a 3,2 (multiplete)

4H de 3,55 a 3,7 (multiplete)

2H a 4,4 (triplete)

4H de 7,3 a 8,1 (macizo)

2H de 10,2 a 10,4 (macizo)

15 Ejemplo 10

(Dicloro-3',4'-fenil)-3-(morfolino-2"-etoxi)-4-cumarina

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ P.M. = 420,28

La preparación se efectúa a partir de los compuestos intermedios siguientes:

20 a) (Dicloro-3',4'-fenil)-3-hidroxi-4-cumarina.

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}_4$ P.M. = 307,12

25 En un reactor de 1 litro se colocan 33,8 g (0,21 moles) de hidroxi-4-cumarina, 140 ml de acetona, 40 g. de acetato de sodio y 6,6 g de cloruro cuproso. La mezcla se lleva a una temperatura inferior a 5°C. Después se añade gota a gota una disolución de cloruro de diazonio de dicloro-3,4-anilina, preparada a partir de 32,4 g (0,2 moles) de dicloro-3,4-anilina, 80 ml. de ácido clorhídrico concentrado, 120 ml. de agua y 20 g (0,33 moles) de nitrito de sodio. Se observa un débil desprendimiento de nitrógeno. Se

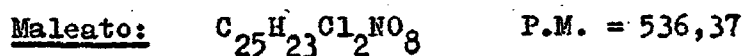
1 deja una hora a entre -8° y -5°C , y después se lleva una hora a 50°C . Después se evapora la acetona bajo vacío. Se lleva a $\text{pH} = 1$. El precipitado marrón obtenido se recoge en caliente en 2 litros de una disolución de bicarbonato de sodio al 5%, se filtra y el filtrado se acidifica con HCl. Se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se recristaliza en la mezcla etanol-agua (70-30). Se obtiene un producto marrón. Peso: 9,8 g Rend. = 16% (Rend. teor. = 61,4 g). P. de f. = 262°C . I.R. (KBr) ν (C=O) = 1670 cm^{-1} .

10	<u>Análisis</u>	%C	%H	%Cl
	Calculado	58,80	2,81	22,92
	Encontrado	58,65	2,63	23,09

b) (Dicloro-3',4'-fenil)-3-(morfolino-2"-etoxi)-4-cumarina.



15 Se hacen reaccionar, según el ejemplo 9, 9 g (0,03 moles) de (dicloro-3',4'-fenil)-3-hidroxi-4-cumarina, y 6 g (0,04 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Se obtienen 10 g de un aceite amarillo, que no se puede cristalizar. Rend. : 79% (Rend. teor. = 12,6 g). IR (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .



Se obtiene como se ha indicado en el ejemplo. P. de f. = $157-159^{\circ}\text{C}$ (etanol).

25	<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
	Calculado	55,99	4,32	2,61
	Encontrado	55,96	4,39	2,88

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

6 H de 2,8 a 3,4 (multiplete)

6 H de 3,6 a 4,2 (multiplete)

30 2 H a 6,2 (singulete)

- 1 7 H de 7,3 a 8,2 (multiplete)
2 H de 11,7 a 12,8 (macizo que culmina en 12,25)

Ejemplo 11(Fluoro-4'-fenil)-3-(morfolino-2"-etoxi)-4-cumarina.

- 5 $C_{21}H_{20}FNO_4$ P.M. = 369,38
6 g (0,023 moles) de (fluoro-4'-fenil)-3-hidroxi-
-4-cumarina se tratan, según el ejemplo 8, con 4,55 g
(0,030 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Después de la
evaporación del cloroformo, el residuo se recristaliza en
10 etanol. Peso: 4 g. Rend = 47% (Rend. teór. = 8,5 g). P. de
f. = 108°C (etanol). IR (KBr) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

RMN (CDCl₃) δ (ppm) con relación al TMS

- 6 H de 2,2 a 2,65 (multiplete)
6 H de 3,5 a 3,9 (multiplete)
15 8 H de 7 a 8,1 (multiplete)

Maleato: $C_{25}H_{24}FNO_8$ P.M. = 485,45

Se obtiene como se ha indicado en el ejemplo 2.

P. de f. : 166-168°C (metanol)

- | <u>Análisis</u> | %C | %H | %F | %N |
|-----------------|-------|------|------|------|
| 20 Calculado | 61,86 | 4,98 | 3,91 | 2,89 |
| Encontrado | 61,86 | 4,96 | 3,98 | 2,90 |

RMN (DMSO d₆) δ (ppm) con relación al TMS

- 6 H de 2,75 a 3,4 (multiplete)
6 H de 3,55 a 4,2 (multiplete)
25 2 H a 6,2 (singulete)
8 H de 7,2 a 8,25 (multiplete)
2 H de 11 a 13,2 (macizo alargado)

Ejemplo 12Metil-6-(morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-cumarina.

- 30 $C_{22}H_{23}NO_4$ P.M. = 365,41

1 Preparado según el ejemplo 8, a partir de 19,4 g (0,077 moles) de metil-6-hidroxi-4-fenil-3-cumarina, y 16,1 g (0,1 mol) de morfolino-2-cloro-1-etano. Peso = 21,7 g. Rend. = 77% (Rend. teor. = 28,2 g). P. de f. = 96°C.

5 I.R. (KBr) ν (C=O) = 1710 cm^{-1}

RMN (CCl_4) δ (ppm) con relación al TMS

9 H de 2,15 a 2,6 (multiplete)

6 H de 3,35 a 3,8 (multiplete)

8 H de 7,1 a 7,75 (multiplete)

10 Maleato $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_8$ P.M. = 481,41

Se obtiene como se ha indicado en el ejemplo 2.

P. de f. = 157-159°C (metanol).

<u>Análisis:</u>	%C	%H	%N
Calculado	64,85	5,65	2,91
15 Encontrado	64,95	5,64	2,87

RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) con relación al TMS

3 H a 2,45 (singulete)

6 H de 2,75 a 3,35 (multiplete)

6 H de 3,55 a 4,1 (multiplete)

20 2 H a 6,2 (singulete)

8 H de 7,4 a 7,9 (multiplete)

2 H de 11,4 a 13,8 (macizo alargado).

Ejemplo 13

25 (Morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-cicloheptano/1,2-b 7piran-
(2H)-ona-2

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ P.M. = 369,49

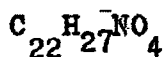
ETAPA A: Hidroxi-4-fenil-3-cicloheptano/1,2-b 7piran(2H)-
-ona-2

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ P.M. = 256,3

30 Preparado por condensación térmica entre ciclohep

1 tanona y fenil-malonato de etilo, en el seno de éter difen-
nílico. P. de f. = 146°C. Rend. = 50%. I.R. (KBr) ν (C=O)
= 1680 cm^{-1} .

ETAPA B: (Morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-cicloheptano \square 1,2-b \square
5 piran (2H)-ona-2



Preparada según el ejemplo 9, a partir de 12 g
(0,047 moles) de hidroxí-4-fenil-3-cicloheptano \square 1,2-b \square pi-
ran (2H)-ona-2. El producto es un aceite claro que no se
10 puede cristalizar.

Oxalato ácido: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{N}$ P.M. = 459,51

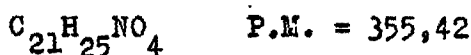
Se obtiene como se ha indicado en el ejemplo 3.

P. de f. = 165-166°C.

<u>Análisis:</u>	%C	%H	%N
15 Calculado	62,73	6,36	3,05
Encontrado	62,74	6,25	3,18

Ejemplo 14

(Morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina.



20 La preparación se hace a partir de los compuestos
intermedios siguientes:

ETAPA A: Hidroxí-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina.



25 29,4 g (0,3 moles) de ciclohexanona, 70,9 g (0,3
moles) de fenilmalonato de dietilo y 120 g. de éter difeni-
lico se calientan progresivamente a 225°C. Después se man-
tiene durante 10 horas la temperatura entre 225 y 260°C,
destilando el alcohol etílico formado. A continuación se
enfria el medio y después se diluye con 100 ml. de éter
30 diisopropílico. Se filtra el sólido obtenido y se recrista-

1 liza en etanol. P. de f. 168°C. Peso: 39,5 g. Rend. = 54,2%
(Rend. teor. = 72,7 g). I.R. (KBr) ν (C=O) = 1680 cm⁻¹

<u>Análisis</u>	%C	%H
Calculado	74,15	6,01
5 Encontrado	74,36	5,83

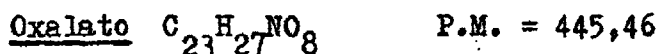
ETAPA B : (Morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,
8-cumarina



10 Preparada según el ejemplo 9 a partir de 14,5 g
(0,06 moles) de fenil-3-hidroxi-4-tetrahidro-5,6,7,8-cuma-
rina y 11,7 g (0,078 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano.
P. de f. = 115°C (etanol). Peso: 15,1 g (Rend. = 71%. Rend.
teór. = 21,3 g).

RMN (CDCl₃) δ (ppm) con relación al TMS

15 4H de 1,65 a 2,1 (macizo)
10 H de 2,2 a 2,8 (multiplete)
6 H de 3,45 a 3,8 (multiplete)
5 H de 7,25 a 7,6 (macizo)



20 Se obtiene como se indica en el ejemplo 3. P. de
f. 179-181°C (metanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	62,01	6,11	3,15
Encontrado	61,98	6,06	3,21

25 Ejemplo 15

(Cloro-3'-fenil)-3-(morfolino-2"-etoxi)-4-cumarina.



30 Se prepara según el ejemplo 8 a partir de 6 g
(0,024 moles) de (cloro-3'-fenil)-3-hidroxi-4-cumarina y
4,8 g. (0,032 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Se ob-

1 tienen 7 g de un aceite que no se puede cristalizar. Rend. = 75% (Rend. teor. = 9,25 g). I.R. (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1}

Maleato: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClNO}_8$ P.M. = 501,91

5 Se obtiene como se indica en el ejemplo 2, pero trabajando en etanol. P. de f. = 143-146°C (etanol).

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	59,92	4,82	2,79
Encontrado	60,05	5,05	2,88

10 Ejemplo 16

(Morfolino-3'-propoxi)-4-fenil-3-cumarina.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ P.M. = 365,41

15 Se obtiene como se indica en el ejemplo 8, a partir de 14,3 g (0,06 moles) de hidroxil-4-fenil-3-cumarina y 15,6 g (0,078 moles) de clorhidrato de morfolino-3-cloro-1-propano. Se aíslan 15,6 g de un cuerpo blanco. Rend. = 71% (Rend. teor. = 21,9 g). P. de f. = 82°C (isopropanol).

RMN (CDCl_3) \int (ppm) con relación al TMS

2 H de 1,55 a 2 (macizo)
20 6 H de 2,1 a 2,45 (multiplete)
6 H de 3,45 a 3,85 (multiplete)
9 H de 7,1 a 7,95 (multiplete).

Clorhidrato. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$ P.M. = 401,88

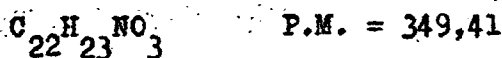
25 Se obtiene como se indica en el ejemplo 13. P. de f. = 173-177°C (metanol).

<u>Análisis:</u>	%C	%H	%N
Calculado	65,75	6,01	3,49
Encontrado	65,90	5,96	3,43

Ejemplo 17

30 \square (Metil-1'-piperidinil-2')metoxi-7-4-fenil-3-cumarina.

1



Se prepara según el ejemplo 8 a partir de 23,8 g (0,1 mol) de hidroxí-4-fenil-3-cumarina y 19,2 g (0,13 moles) de clorometil-2-metil-1-piperidina. Se obtienen 19,4 g de un sólido blanco. P. de f. = 108°C (éter diisopropílico). Rend. = 55,5% (Rend. teor. = 34,9 g). I.R. (KBr) \checkmark (C=O) = 1710 cm^{-1} .

5

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	75,62	6,63	4,01
Encontrado	75,89	6,88	3,79

10

Ejemplo 18

(Morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-cicloheptano

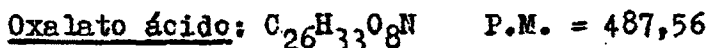
[1,2-b]píren-(2H)-ona-2.



15

Se prepara según el ejemplo 13 a partir de 12 g (0,047 moles) de hidroxí-4-fenil-3-cicloheptano [1,2-b]píran-(2H)-ona-2, y 10,7 g (0,061 moles) de morfolino-3-metil-2-cloro-1-propano. El producto es un aceite claro que no se puede cristalizar.

20



Se prepara según el ejemplo 3, y se aísla un sólido blanco. P. de f. = 171-173°C.

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	64,05	6,82	2,87
Encontrado	63,89	6,62	3,05

25

Ejemplo 19

(Morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-cumarina.



Se prepara según el ejemplo 8 a partir de 14,3 g (0,06 moles) de hidroxí-4-fenil-3-cumarina y 16,7 g (0,078

30

- 1 moles) de clorhidrato de morfolino-3-metil-2-cloro-1-propa-
no. Tras la recristalización en etanol, se obtienen 18,8 g.
Rend. = 82,5% (Rend. teór. = 22,8 g). P. de f. = 113°C. I.
R. (KBr) ν (C=O) = 1705 cm^{-1}
- 5 RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación al TMS
3 H de 0,85 a 1,05 (doblete)
7 H de 2 a 2,45 (multiplete)
6 H de 3,5 a 3,8 (multiplete)
9 H de 7,15 a 8,15 (multiplete)
- 10 Clorhidrato: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4$ P.M. = 415,91. P. de f. = 186-
189°C (isopropanol)
- | <u>Análisis:</u> | %C | %H | %N |
|------------------|-------|------|------|
| Calculado | 66,42 | 6,30 | 3,37 |
| Encontrado | 66,16 | 6,20 | 3,06 |
- 15 Ejemplo 20
Metoxi-7-(morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-cumarina.
 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ P.M. = 381,41
Se prepara según el ejemplo 8 a partir de 24,2
g (0,09 moles) de fenil-3-hidroxi-4-metoxi-7-cumarina, y
20 17,5 g (0,117 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Tras
recristalización en mezcla de éter diisopropílico-acetato
de etilo (70-30) se obtienen 24,3 g de un sólido blanco.
P. de f. 95-96°C. Rend. = 70,8% (Rend. teór. = 34,3 g). I.
R. (KBr) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .
- 25 RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación al TMS
6 H de 2,2 a 2,7 (multiplete)
9 H de 3,45 a 4 (multiplete)
8 H de 6,75 a 8,05 (multiplete)
Clorhidrato: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$ P.M. = 417,88
- 30 Se obtiene como se ha indicado en el ejemplo 13,

1 pero empleando metanol como disolvente, P. de f. = 192-194°C (metanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	63,23	5,79	3,35
5 Encontrado	63,56	5,95	3,16

Ejemplo 21

Metoxi-8-(morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-cumarina.



10 Se prepara según el ejemplo 8, a partir de 45,6 g (0,17 moles) de fenil-3-hidroxi-4-metoxi-8-cumarina y 30,5 g (0,24 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Tras recristalización en isopropanol se aíslan 48 g. P. de f. = 90-91°C. Rend. = 74% (Rend. teor. = 65,0 g). I.R. (KBr) \checkmark (C=O) = 1710 cm^{-1}

15 RMN (CDCl₃) \int (ppm) con relación al TMS

6 H de 2,25 a 2,75 (multiplete)

9 H de 3,5 a 4,15 (multiplete)

8 H de 7 a 8 (multiplete)

Clorhidrato: $C_{22}H_{24}ClNO_5$ P.M. = 417,88

20 Se obtiene como se ha indicado en el ejemplo 13.

P. de f. = 186-189°C (metanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	63,23	5,79	3,35
Encontrado	63,44	6,04	3,01

25 Maleato $C_{26}H_{27}NO_4$ P.M. = 497,88

Se obtiene como se indica en el ejemplo 2. P. de f. = 126-130°C (metanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	62,77	5,47	2,82
30 Encontrado	63,14	5,50	2,98

1 RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

6 H de 2,65 a 3,35 (macizo)

9 H de 3,45 a 4,2 (macizo)

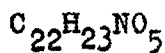
2 H a 6,2 (singulete)

5 8 H de 7,2 a 7,7 (macizo)

2 H de 9,8 a 11,6 (macizo alargado)

Ejemplo 22

(Morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-metoxi-6-cumarina.



P.M. = 381,41

10

Se obtiene según el ejemplo 8 a partir de 12,1 g (0,045 moles) de metoxi-6-fenil-3-hidroxi-4-cumarina y 10,9 g (0,057 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Tras recristalización en isopropanol se obtienen 11,3 g de un sólido beige. P. de f. = 118°C. Rend. = 67,5% (Rend. teor. = 16,7 g). I.R. (KBr) ν (C=O) = 1690 cm^{-1}

15

RMN (CDCl₃) δ (ppm) con relación al TMS

6 H de 2,25 a 2,75 (multiplete)

9 H de 3,45 a 4 (multiplete)

8 H de 7,1 a 7,65 (multiplete)

20

Oxalato. $C_{24}H_{25}NO_9$ P.M. = 471,45

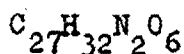
Se prepara como se indica en el ejemplo 3. P. de f. = 183-184°C (metanol-agua 90:10).

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	61,14	5,37	2,97
Encontrado	61,17	5,31	2,94

25

Ejemplo 23

Bis(morfolino-2'-etoxi)-4,5-fenil-3-cumarina.



P.M. = 480,55

a) Aislamiento de la dihidroxi-4,5-fenil-3-cumarina

30

Se condensan a 235°C, durante 2 h y media, 165 g

- 1 (1,5 moles) de resorcina y 354 g (1,5 moles) de fenilmalonato de etilo en 600 g de éter difenílico. Después de enfriar hasta unos 70°C y diluir con éter diisopropílico, se obtienen 296 g. de un producto que funde a 256-265°C. Se
- 5 recristaliza en 8 litros de dioxano y se deja 78 horas para que vuelva a la temperatura ambiente. Se filtra con succión y se seca. Peso: 201,5 g. Rend. = 52,8% (Rend. teor. = 381 g). P. de f. = 264-266°C.

RMN (DMSO d₆) δ (ppm) con relación al TMS

- 10 2 H de 6,65 a 7,05 (multiplete)
6 H de 7,2 a 7,7 (macizo)
2 H de 9,4 a 9,8 (macizo que culmina a 9,6)

- Como en el curso de la reacción puede formarse igualmente el isómero dihidroxi-4,7-fenil-3-cumarina, se
- 15 hizo una cromatografía en capa fina de los productos obtenidos:

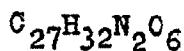
Placa de gel de sílice GF 254

Depósito 100

Eluyente: metiletilcetona

- 20 El producto no da más que una sola mancha, con ausencia de mancha al R_f correspondiente al isómero dihidroxilado en 4,7 (habiéndose preparado éste de modo unívoco por desmetilación de metoxi-7-hidroxi-4-fenil-3-cumarina). En las aguas madres de cristalización se ha demostrado la presencia de dihidroxi-4,7-fenil-3-cumarina.
- 25

b) Bis(morfolino-2'-etoxi)-4,5-fenil-3-cumarina.



P.M. = 480,55

- Se prepara como se indica en el ejemplo a partir de 508 g (2 moles) de fenil-3-dihidroxi-4,5-cumarina y 780
- 30 g (5,2 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Tras recrista-

1 lización en etanol, se obtienen 568,5 g. de un sólido blanco. P. de f. = 117°C. Rend. = 59,4% (Rend. teor. = 960 g).
I.R. (KBr) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación al TMS

5 12 H de 1,95 a 3 (multiplete)
12 H de 3,3 a 4,35 (multiplete)
8 H de 6,65 a 7,6 (macizo)

Análisis.	%C	%H	%N
Calculado	68,48	6,71	5,83
Encontrado	67,76	7,06	5,66

10

Maleato: $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{14}$ P.M. = 712,69. P. de f. = 118-123°C
(etanol)

Análisis:	%C	%H	%N
Calculado	58,98	5,66	3,93
Encontrado	59,36	5,89	3,79

15

Ejemplo 24

Bis(morfolino-3'-propoxi)-4,5-fenil-3-cumarina.

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ P.M. = 508,60

20

Se obtiene según el ejemplo 8, a partir de 9,77 g (0,034 moles) de dihidroxi-4,5-fenil-3-cumarina, y 20 g (0,1 mol) de clorhidrato de morfolino-3-cloro-1-propano. Tras recristalización en isopropanol se obtienen 9,3 g de un sólido blanco. P. de f. = 90°C. Rend. = 48,5% (Rend. teor. = 19,2 g). I.R. (KBr) ν (C=O) = 1810 cm^{-1} .

25

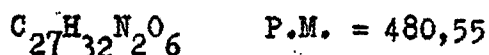
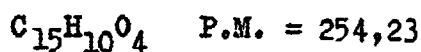
RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación al TMS

16 H de 1,35 a 2 (macizo)
12 H de 3,3 a 4,35 (macizo)
8 H de 6,6 a 7,7 (macizo)

Dioxalato: $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{14}$ P.M. = 688,67. P. de f. = 191-193°C (metanol)

30

1	<u>Análisis</u>	%O	%H	%N
	Calculado	57,55	5,86	4,07
	Encontrado	57,20	5,60	3,74

Ejemplo 255 Bis(morfolino-2'-etoxi)-4,8-fenil-3-cumarina.ETAPA A : dihidroxi-4,8-fenil-3-cumarina.

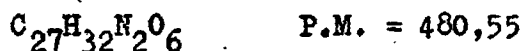
10 Se someten a reflujo, durante una hora, 37,6 g (0,14 moles) de metoxi-8-hidroxi-4-fenil-3-cumarina en una mezcla de ácido bromhídrico al 62%, 750 ml., ácido acético glacial 375 ml, anhídrido acético 375 ml. Se vierte sobre 5,3 kg de hielo, se filtra con succión y se seca. Se obtienen 25,3 g de un sólido que se recristaliza en una mezcla

15 de dioxano-éter diisopropílico (50/50). Peso: 13 g. Rend. = 38,1% (Rend. teor. = 34,2 g). P. de f. = 220°C.

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

8H de 7,1 a 7,65 (macizo)

2 H de 9,6 a 10,8 (macizo alargado)

20 ETAPA B : bis(morfolino-2'-etoxi)-4,8-fenil-3-cumarina

25 Se obtiene según el ejemplo 8, a partir de 10,2 g (0,04 moles) de dihidroxi-4,8-fenil-3-cumarina y 18,6 g (0,104 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Tras recristalización en etanol, se aísla un sólido blanco. P. de f. = 103°C. Peso: 7,9 g. Rend. = 41,2% (Rend. teor. = 19,2 g)

I.R. (KBr) ν (C=O) = 1705 cm^{-1}

RMN (CDCl₃) δ (ppm) con relación a TMS

12 H de 2,1 a 3,3 (multiplete)

30 12 H de 3,45 a 4,5 (multiplete)

1 8 H de 7 a 7,8 (macizo)

Dioxalato: $C_{31}H_{36}N_2O_4$ P.M. = 560,62. P. de f. = 122-124°C
(metanol)

	<u>Análisis:</u>	%C	%H	%N
5	Calculado	56,36	5,49	4,24
	Encontrado	56,01	5,55	3,90

Ejemplo 26

Bis(morfolino-2'-etoxi)-4,6-fenil-3-cumarina

$C_{27}H_{32}N_2O_6$ P.M. = 480,55

10 ETAPA A : Dihidroxi-4,6-fenil-3-cumarina.

$C_{15}H_{10}O_4$ P.M. = 254,23

Se prepara como en el ejemplo 27, etapa A, a partir de 37,6 g (0,14 moles) de metoxi-6-hidroxi-4-fenil-3-cumarina, 375 ml. de ácido acético glacial, 750 ml. de ácido bromhídrico al 62% y 375 ml. de anhídrido acético.
15 Peso: 12,2 g Rend. = 33,7% (Rend. teor. = 35,6 g) P. de f. = 261-263°C (Dioxano-éter diisopropílico: 50-50).

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación a TMS

8 H de 7 a 7,6 (macizo)

20 2 H de 9,2 a 10,4 (macizo alargado)

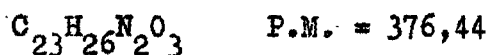
ETAPA B: Bis(morfolino-2'-etoxi)-4,6-fenil-3-cumarina

$C_{27}H_{32}N_2O_6$ P.M. = 480,55

10,2 g (0,04 moles) de dihidroxi-4,6-fenil-3-cumarina se tratan como se ha indicado en el ejemplo 8 con
25 15,6 g (0,104 moles) de morfolino-2-cloro-1-propano. Después de evaporar el cloroformo, se aíslan 17 g de un aceite que no se puede cristalizar. Rend. = 88% (Rend. teor. = 19,2 g). I.R. (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

Diclorhidrato: $C_{27}H_{34}Cl_2N_2O_6$ P.M. = 553,47. P. de f. =
30 159-162°C (etanol)

1	<u>Análisis:</u>	%C	%H	%Cl	%N
	Calculado	58,59	6,19	12,81	5,06
	Encontrado	58,19	6,13	13,17	5,09

Ejemplo 275 Metil-4"-piperazin-11-1")-3-propoxi 7-4-fenil-3-cumarina

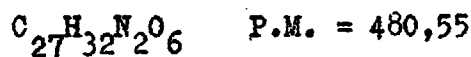
Se prepara según el ejemplo 8 tratando 11,9 g (0,05 moles) de N-metil-N'-(γ -cloropropil)-piperazina. Después de evaporar el cloroformo se obtienen 13,8 g. de un aceite que no se puede cristalizar. Rend. = 88% (Rend. teor. = 18,6 g). IR (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

10

Diclorhidrato: $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O_3$ P.M. = 451,38. P. de f. = 116-126°C (metanol)

15

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N	%Cl
Calculado	61,20	6,25	6,21	15,71
Encontrado	61,30	6,10	6,35	15,78

Ejemplo 28Bis(morfolino-2'-etoxi)-4,7-fenil-3-cumarina.

20

10,2 g (0,04 moles) de dihidroxi-4,7-fenil-3-cumarina (preparada por desmetilación de metoxi-7-hidroxi-4-fenil-3-cumarina según el ejemplo 25, etapa A), se tratan, según el ejemplo 8, con 15,6 g (0,104 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Después de evaporar el cloroformo, se obtiene un aceite que no se puede cristalizar. Peso: 15 g. Rend. = 78% (Rend. teor. = 19,2 g). IR (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

25

RMN (CDCl₃) δ (ppm) con relación a TMS

12 H de 2,15 a 3 (multiplete)

30

12 H de 3,2 a 4,4 (multiplete)

1 2 H de 6,7 a 7 (macizo)

6 H de 7,2 a 8 (macizo)

Dioxalato: $C_{31}H_{36}N_2O_{14}$ P.M. = 660,62 P. de f. = 169-170°C
(metanol)

5

<u>Análisis:</u>	%C	%H	%N
Calculado	56,36	5,49	4,24
Encontrado	56,02	5,86	4,47

Ejemplo 29. (Isopropilamino-3'-hidroxi-2'-propoxi)-4-fenil-
-3-cumarina

10 $C_{21}H_{23}NO_4$ P.M. = 353,40

ETAPA A : (epoxi-(2',3')propoxi 7-4-fenil-3-cumarina.

$C_{18}H_{14}NO_4$ P.M. = 294,29

15 Se someten a reflujo, durante 14 horas, 31 g
(0,13 moles) de fenil-3-hidroxi-4-cumarina, 21,5 g (0,156
moles) de carbonato de potasio seco, y 18,1 g (0,195 moles)
de epiclorhidrina, en 140 ml. de metilisobutilcetona. Se
filtra en caliente y se evapora el filtrado bajo vacío. El
residuo pastoso (22 g) se recristaliza en metanol y se ob-
tienen 12,2 g de un sólido blanco. Rend. = 31,8% (Rend.
teór. = 38,3 g). P. de f. = 134°C. IR (KBr) \checkmark (C=O) =
20 1710 cm^{-1} .

RMN (CDCl₃) δ (ppm) con relación a TMS

5 H de 1,85 a 3,65 (macizo)

9 H de 6,75 a 7,65 (macizo)

25 ETAPA B : (Isopropilamino-3'-hidroxi-2'-propoxi)-4-fenil-
-3-cumarina. $C_{21}H_{23}NO_4$. P.M. = 353,40

30 11,8 g (0,04 moles) de (epoxi-(2',3')propoxi-4-
-fenil-3-cumarina se solubilizan en 170 ml. de isopropanol.
Después se añaden, a temperatura ambiente, 9,4 g (0,16 mo-
les) de isopropilamina. Después se somete 3 horas a reflu-

1 jo. Se evaporan los disolventes y el exceso de amina bajo vacío, y se obtienen 11,5 g. de un aceite que no se puede cristalizar. Rend. = 81,7% (Rend. teór. = 14,1 g) IR (película) ν (C=O) = 1705 cm^{-1} . ν (OH) = 3360 cm^{-1}

5 Clorhidrato: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4$ P.M. = 389,87 P. de f. : 191-194°C (metanol-éter 50/50).

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación a TMS

6 H a 1,25 (doblete J = 7 cps)

6 H de 2,75 a 4,2 (macizo)

10 1 H de 5,7 a 6 (macizo que culmina a 5,85)

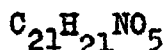
9 H de 7,3 a 8,35 (macizo)

2H de 8,5 a 9,8 (macizo alargado)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%Cl	%N
Calculado	64,69	6,21	9,09	3,59
15 Encontrado	64,76	6,09	9,20	3,39

Ejemplo 30

(Morfolino-2'-etoxi)-4-hidroxi-5-fenil-3-cumarina.



20 76,3 g (0,3 moles) de dihidroxi-4,5-fenil-3-cumarina (Ejemplo 23a), 25,2 g (0,3 moles) de bicarbonato de sodio, 3 g. de yoduro de potasio y 800 ml. de metilisobutilcetona se calientan durante una hora a 80°C. Se enfría a continuación a 60°C y se añaden gota a gota 48,4 g (0,324 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano, y después se lleva

25 8 horas a 100°C. Se deja después a la temperatura ambiente durante una noche, y se filtra. El precipitado formado se recoge en 1 litro de cloroformo. Se filtra la ligera cantidad de insolubles y se evapora el cloroformo bajo vacío. El

30 residuo obtenido se recrystaliza en 700 ml. de metilisobutilcetona. Se aíslan 50 g. de un producto blanco. P. de f.

1 = 206°C. Rend. = 44,5% (Rend. teor. = 110,2 g).

RMN (CDCl₃) δ (ppm) con relación a TMS

6 H de 2,4 a 3 (multiplete)

4 H de 3,6 a 3,9 (multiplete)

5 2 H a 4,35 (tripleto)

8 H de 6,75 a 10,8 (macizo que culmina en 10,6)

Como en el curso de la reacción puede formarse igualmente bis(morfolino-2'-etoxi)-4,5-fenil-3-cumarina (ejemplo 23), se ha hecho una cromatografía en capa delgada (C.C.D.) del producto obtenido:

placa de gel de sílice GF 254

Depósito: 100

eluyente: acetato de etilo 5 partes

metiletilcetona 3 partes

ácido fórmico 1 parte

agua 1 parte

15 Clorhidrato: C₂₁H₂₂ClNO₃ . P.M. = 408,86, P. de f. = 178-180°C (metanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%Cl	%N
20 Calculado	62,45	5,49	3,47	8,78
Encontrado	62,08	5,40	3,25	8,39

Ejemplo 31

Metoxi-5-(morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-cumarina.

C₂₂H₂₃NO₅ P.M. = 381,41

25 18,4 g (0,05 moles) de (morfolino-2'-etoxi)-4-hidroxi-5-fenil-3-cumarina (ejemplo 30), 9,7 g (0,07 moles) de carbonato de potasio, 0,5 g de yoduro de potasio, y 250 ml. de metilisobutilcetona, se calientan a 80°C una hora. La temperatura se lleva a continuación a 60°C, y se añaden gota a gota, en 20 minutos, 7,6 g (0,06 moles) de

30

1 sulfato de dimetilo recién destilado. Se somete 8 horas a
 reflujo. Después de enfriar sobre un filtro, el filtrado
 se evapora bajo vacío después de lavar con bicarbonato de
 sodio, con agua, y extraer con cloroformo, se obtienen,
 5 tras la evaporación, 4,8 g de un aceite que no se puede
 cristalizar. Rend. = 25,2%. (Rend. teór. = 19,1 g). IR
 (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

Oxalato: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_9$ P.M. = 471,45. P. de f. 181-185°C
 (metanol)

10 RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación a TMS

15 H de 2,8 a 4,7 (macizo)

2 H de 5,9 a 6,1 (macizo que culmina en 6)

8 H de 7 a 7,8 (macizo)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
15 Calculado	61,14	5,38	2,97
Encontrado	61,01	5,64	2,85

Ejemplo 32

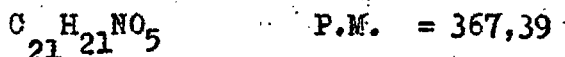
(Morfolino-3'-hidroxi-2'-propoxi)-4-fenil-3-cumarina.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ P.M. = 381,41

20 Se prepara como se ha indicado en el ejemplo 29,
 etapa B, a partir de 17,6 g (0,06 moles) de (epoxi-2',3'-
 -propoxi)-4-fenil-3-cumarina (ejemplo 29, etapa A) y 22
 g (0,25 moles) de morfolina. Después de evaporar se obtie-
 nen 18 g de un aceite que no se puede cristalizar. Rend.
 25 = 79% (Rend. teór. = 22,8 g). IR (película) ν (C=O) =
 1710 cm^{-1} .

Clorhidrato: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClNO}_5$ P.M. = 417,88. p. de f. = 209-
 211°C (metanol-agua)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
30 Calculado	63,23	5,79	3,35
Encontrado	63,42	5,68	3,01

1 Ejemplo 33(Morfolino-2'-etoxi)-4-hidroxi-7-fenil-3-cumarina.

5 Se tratan, como se indica en el ejemplo 30, 30,5 g (0,12 moles) de fenil-3-dihidroxi-4,7-cumarina con 19,5 g (0,13 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Se obtienen 34 g. de un aceite que no se puede cristalizar. Rend. = 77,6% (Rend. teor. = 44,7 g). I.R. (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

10 Clorhidrato: $\text{C}_{21}^{\text{H}}_{22}\text{ClNO}_5$ P.M. = 403,86. P. de f. = 206-236°C (metanol-agua)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%Cl	%N
Calculado	62,45	5,49	8,78	3,47
Encontrado	62,31	5,48	8,89	3,40

15 RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

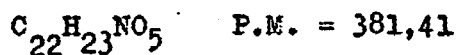
12 H de 2,8 a 4,4 (macizo)

8 H de 6,75 a 8 (macizo)

2 H de 10,4 a 11,4 (macizo alargado)

Ejemplo 34

20 Metoxi-8-(morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-cumarina.



25 Se tratan, como en el ejemplo 8, 45,6 g (0,17 moles) de metoxi-8-hidroxi-4-fenil-3-cumarina con 30,5 g (0,20 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Después de evaporar el cloroformo y recristalizar en isopropanol, se obtienen 48 g de un sólido beige. P. de f. = 90-91°C. Rend. = 76% (Rend. teor. = 63 g).

RMN (CDCl₃) δ (ppm)

6 H de 2,25 a 2,75 (multiplete)

30 6 H de 3,5 a 3,95 (multiplete)

- 1 3 H a 4,05 (singulete)
8 H de 7,05 a 7,7 (macizo)

Maleato: $C_{26}H_{27}NO_9$ P.M. = 497,49. P. de f. = 126-130°C
(etanol)

5

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	62,77	5,47	2,82
Encontrado	63,17	5,50	2,98

Clorhidrato: $C_{22}H_{24}ClNO_5$ P.M. = 417,88. P. de f. =
186-189°C (metanol)

10

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	63,23	5,79	3,35
Encontrado	63,44	6,04	3,01

Ejemplo 35

Hidroxi-8-(morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-cumarina.

15 $C_{21}H_{21}NO_5$ P.M. = 367,39

Se prepara como en el ejemplo 30, a partir de 45,9 g (0,18 moles) de fenil-3-dihidroxi-4,8-cumarina y 31,5 g (0,21 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Tras recristalización en etano se obtienen 39,8 g. de un cuerpo blanco. P. de f. = 190-191°C. Rend. = 60,2% (Rend. teor. = 66 g). I.R. \checkmark (C=O) = 1705 cm^{-1}

20 RMN (CDCl₃) δ (ppm) con relación al TMS

6 H de 2,45 a 2,90 (multiplete)

6 H de 3,65 a 4,05 (multiplete)

25 1H de 6,4 a 7 (macizo alargado)

8H de 7,2 a 7,7 (macizo)

Clorhidrato monohidrato: $C_{21}H_{22}ClNO_5 \cdot H_2O$. P.M. = 421,87
P. de f. = 200-208°C (metanol-agua 5:1).

<u>Análisis</u>	%C	%H	%Cl	%N
Calculado	59,78	5,73	8,41	3,32
Encontrado	59,60	6,13	8,22	3,28

30

1 Ejemplo 36(Morfolino-2'-etoxi-4-(metoxi-4'-fenil)-3-cumarina.

5 Se obtiene según el ejemplo 8 a partir de 12,1 g (0,045 moles) de (metoxi-4'-fenil)-3-hidroxi-4-cumarina y 8,7 g (0,058 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Tras recristalización en etanol, se obtienen 14,7 g de un producto beige. P. de f. = 104°C. Rend. = 82,5% (Rend. teor. = 17,1 g). I.R. (KBr) \checkmark (C=O) = 1705 cm^{-1} .

10 RMN (CDCl₃) δ (ppm) con relación al TMS

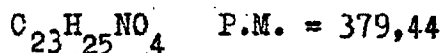
6 H de 2,20 a 2,70 (multiplete)

9 H de 3,40 a 3,95 (multiplete)

8 H de 6,95 a 8,15 (macizo)

15 Clorhidrato: $C_{22}H_{24}ClNO_5$ P.M. = 417,88. P. de f. : 167-170°C (etanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	63,23	5,79	3,35
Encontrado	62,59	6,12	3,64

20 Ejemplo 37(Piperidino-3'-hidroxi-2'-propoxi)-4-fenil-3-cumarina.

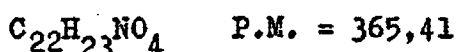
25 Se prepara según el ejemplo 29, etapa B, a partir de 11,8 g (0,04 moles) de fenil-3-(epoxi-2',3'-propoxi)-4-cumarina (ejemplo 29 etapa A) y 13,6 g (0,16 moles) de piperidina. Tras evaporación de los disolventes se obtienen 10,5 g de un aceite que no se puede cristalizar. Rend. = 69% (Rend. teor. = 15,2 g). I.R. (película) \checkmark (C=O) = 1710 cm^{-1} .

30 Clorhidrato: $C_{23}H_{26}ClNO_4$ P.M. = 415,91. P. de f. = 202-204°C (metanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	66,42	6,30	3,37
Encontrado	66,29	6,30	3,49

Ejemplo 38

5 (Pirrolidino-3'-hidroxi-2'-propoxi)-4-fenil-3-cumarina.



Se prepara según el ejemplo 29, etapa B, a partir de 11,8 g (0,04 moles) de fenil-3-(epoxi-2',3'-propoxi)-4-cumarina (ejemplo 29 etapa A) y 11,4 g (0,16 moles) de pirrolidina. Se obtienen 9,6 g. de un aceite que no se puede cristalizar. Rend. = 65%. (Rend. teor. = 14,6 g).

10

I.R. (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

Clorhidrato: $C_{22}H_{24}ClNO_4$ P.M. = 401,88. P. de f. = 204-207°C (metanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	65,75	6,02	3,49
Encontrado	65,39	6,04	3,25

15

Ejemplo 39

20 Fenil-3-(trimetoxi-3",4",5"-benzoiloxi)-2'-morfolino-3'-propoxi 7-4-cumarina



Se colocan 14,2 g (0,034 moles) de clorhidrato de (morfolino-3'-hidroxi-2'-propoxi)-4-fenil-3-cumarina (ejemplo 32) en 130 ml. de cloroformo que contienen 3,4 g (0,034 moles) de trietilamina. Después se añade, en dos horas y media, una disolución de 7,83 g (0,034 moles) de cloruro de (trimetoxi-3,4,5)-benzoilo en 20 ml de cloroformo. Se lleva después 2 horas a 40-50°C. Se enfría, se filtra el material insoluble, se lava el filtrado con una disolución de bicarbonato de sodio, se seca sobre Na_2SO_4 . El

25

30

1 disolvente se evapora bajo vacío y se obtienen 14,3 g de un aceite que no se puede cristalizar. Rend. = 73,4% (rend. teór. = 19,5 g). IR (película) \checkmark (C=O) = 1695 y 1725 cm^{-1} .

Clorhidrato $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClO}_9$ P.M. = 612,06 P. de f. =

5 185-189°C (metanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%Cl	%N
Calculado	62,79	5,60	5,79	2,29
Encontrado	62,61	5,76	5,68	2,29

Ejemplo 40

10 Bencil-3-(morfolino-2'-etoxi)-4-cumarina.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ P.M. = 365,3

Se prepara como se indica en el ejemplo 8, a partir de 13,7 g (0,54 moles) de bencil-3-hidroxi-4-cumarina 10,6 g (0,071 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Tras la evaporación del cloroformo, se obtienen 17 g. de un aceite que no se puede cristalizar Rend. = 88,5% (Rend. teór. = 19,2 g) I.R. (película) \checkmark (C=O) = 1715 cm^{-1} .

15

RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación a TMS

6 H de 2,4 a 3,1 (multiplete)

20 8 H de 3,55 a 4,5 (multiplete)

9 H de 6,9 a 8 (macizo)

Oxalato: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_8$ P.M. = 455,45. P. de f. = 93-100°C

(acetona)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	63,29	5,53	3,08
Encontrado	63,25	5,48	3,20

25

Ejemplo 41

(Morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-terc-butil-6-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina

30 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ P.M. = 411

1 ETAPA A: Hidroxi-4-fenil-3-terc-butil-6-tetrahidro-5,6,7,8-
-cumarina.



5 Se prepara según el ejemplo 14, etapa A, a partir
de 30,85 g (0,2 moles) de terc-butil-4-ciclohexano y 47,3 g
(0,2 moles) de fenilmalonato de dietilo. Tras recristaliza-
ción en acetato de etilo se obtienen 28,8 g. de un cuerpo
blanco. P. de f. = 195°C. Rend. = 48,3% (Rend. teor. = 59,6
g). I.R. (KBr) ν (C=O) = 1660 cm^{-1}

10 ETAPA B: (morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-terc-butil-6-tetra-
hidro-5,6,7,8-cumarina.



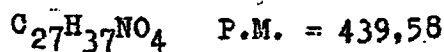
15 Se obtiene según el ejemplo 14, etapa B, tratan-
do 14,2 g (0,05 moles) de hidroxi-4-fenil-3-terc-butil-6-
-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina con 9,7 g (0,065 moles) de
morfolino-2-cloro-1-etano. Tras la evaporación del cloroformo
se obtienen 17 g de un aceite que no se puede cristali-
zar. Rend. = 84,6%. (Rend. teor. = 20,35 g) I.R. (película)
 ν (C=O) = 1700 cm^{-1} .

20 Oxalato: $C_{27}H_{35}NO_6$ P.M. = 501,56 P. de f. : 196°C (etanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	64,65	7,03	2,79
Encontrado	64,27	6,93	2,40

Ejemplo 42

25 (Morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-ciclododeceno/1,2-b 7piran-
2H 7-ona-2



ETAPA A: hidroxi-4-fenil-3-ciclododecen/1,2-b 7piran/2H 7-
-ona-2 $C_{21}H_{26}O_3$ P.M. = 326

30 Se prepara como se indica en el ejemplo 14, etapa

1 A, a partir de 36,4 g (0,2 moles) de ciclododecanona y
 47,3 g (0,2 moles) de fenilmalonato de dietilo. Tras re-
 cristalización en mezcla de acetato de etilo-hexano, se
 obtienen 31,2 g. de un sólido amarillo pálido. P. de f. =
 5 140°C. Rend. = 43,8% (Rend. teor. = 65,2 g) I.R. (KBr))
 (C=O) = 1670 cm⁻¹.

ETAPA B: (morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-ciclododeceno-

∠1,2-b∮piran∠2H∮ona-2



10 Se obtiene según el ejemplo 14, etapa B, a par-
 tir de 13 g (0,04 moles) de hidroxil-4-fenil-3-ciclododece-
 no∠1,2-b∮piran∠2H∮ona-2 y 7,75 g (0,032 moles) de mor-
 folino-2-cloro-1-etano. Por recristalización en éter diiso-
 propílico se obtienen 6,1 g de un cuerpo blanco. P. de f.
 15 = 109-112°C. Rend. = 35%. (Rend. teor. = 17,2 g) IR. (KBr)
) (C=O) = 1700 cm⁻¹

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	73,77	8,49	3,19
Encontrado	73,51	8,37	3,29

20 Ejemplo 43

(Dietilamino-2'-etoxi)-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cuma-
rina. $C_{21}H_{27}NO_3$ P.M. = 341,2

Se prepara como se indica en el ejemplo 14, etapa
 B, a partir de 12,1 g (0,05 moles) de hidroxil-4-fenil-3-te-
 25 trahidro-5,6,7,8-cumarina (ejemplo 14, etapa A) y 8,8 g
 (0,065 moles) de dietilamino-2-cloro-1-etano. Se obtienen
 13,2 g de un aceite que no se puede cristalizar. Rend. =
 68,7% (Rend. teor. = 19,2 g). I.R. (película)) (C=O) =
 1690 cm⁻¹.

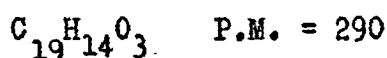
Oxalato: $C_{23}H_{29}NO_7$ P.M. = 491,48. P. de f. = 153-154°C
 (etanol)

1	<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
	Calculado	64,02	6,77	3,25
	Encontrado	64,38	6,59	3,19

Ejemplo 44

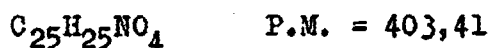
5 (Morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-dihidro-5,6-benzo[h]cuma-
rina. C₂₅H₂₅O₄ P.M. = 403,41

ETAPA A: (Hidroxi-4-fenil-3-dihidro-5,6-benzo[h]cumarina.



10 Se obtiene según el ejemplo 14, etapa A, a partir
 de 29,2 g (0,2 moles) de α -tetralona y 47,2 g (0,2 moles)
 de fenilmalonato de dietilo. Se obtienen 32,1 g. P. de f.
 = 204°C. Rend. = 55,5% (Rend. teor. = 58 g). IR (KBr) ν
 (C=O) = 1655 cm⁻¹.

15 ETAPA B: (morfolino-2'-etoxi)-4-fenil-3-dihidro-5,6-benzo-
[h]cumarina.



20 Se prepara como en el ejemplo 14, etapa B, a par-
 tir de 14,5 g (0,05 moles) de hidroxil-4-fenil-3-dihidro-
 -5,6-benzo[h]cumarina y 9,7 g (0,065 moles) de morfolino-
 -2-cloro-1-etano. Se obtienen 11,6 g. P. de f. = 126°C
 (isopropanol). Rend. = 58% (Rend. teor. = 20,15 g).

Clorhidrato. C₂₅H₂₆ClNO₄ P.M. = 439,93. P. de f. = 183-
184°C (etanol-éter diisopropílico).

25	<u>Análisis.</u>	%C	%H	%N
	Calculado	68,25	5,96	3,18
	Encontrado	68,42	6,17	2,96

Ejemplo 45

30 (Morfolino-2'-etoxi)-4-difenil-3,9-indeno[2,1-b]piran[2H]-
ona-2.



1 ETAPA A: Hidroxi-4-difenil-3,9-indeno/2,1-b/piran/2H/7-

ona-2. $C_{24}H_{16}O_3$ P.M. = 352,37

5 Se hacen reaccionar, como en el ejemplo 14, etapa A, 41,6 g (0,2 moles) de fenil-3-indan-ona-1 y 47,2 g (0,2 moles) de fenilmalonato de etilo. Se obtiene una pasta que recogida en acetato de etilo, da un sólido marrón claro. Peso: 9,1 g. P. de f. = 235°C. Rend. = 13% (Rend. teor. = 70,4 g).

10 ETAPA B: (Morfolino-2'-etoxi)-4-difenil-3,9-indeno/2,1-b/7

piran/2H/7ona-2.

$C_{30}H_{27}NO_4$ P.M. = 465,1

15 Se obtiene haciendo reaccionar, según el ejemplo 14, etapa B, 14,9 g (0,042 moles) de hidroxi-4-difenil-3,9-indeno/2,1-b/7piran/2H/7ona-2 y 8,15 g (0,054 moles) de morfolino-2-cloro-1-etano. Tras recristalización en acetato de etilo, se obtienen 11,1 g de un sólido amarillo. P. de f. = 198°C. Rend. = 57%. (Rend. teor. = 19,5 g).

Clorhidrato: $C_{30}H_{28}ClNO_4$. P.M. = 502,00. P. de f. = 201-202°C (etanol)

20 <u>Análisis</u>	%C	%H	%Cl	%N
Calculado	71,77	5,62	7,06	2,79
Encontrado	71,80	5,80	7,15	2,70

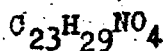
Metanosulfonato: $C_{31}H_{31}NO_7S$ P.M. = 561,63. P. de f. = 186-188°C (etanol-éter diisopropílico).

25 <u>Análisis</u>	%C	%H	%N	%S
Calculado	66,29	5,56	2,49	5,71
Encontrado	66,62	5,45	2,47	5,77

Ejemplo 46

30 (Morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-tetrahidro-
-5,6,7,8-cumarina

1



P.M. = 380,5

5

Se prepara como se indica en el ejemplo 14, etapa B, a partir de 29 g (0,12 moles) de hidroxil-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina y 27,3 g (0,156 moles) de morfolino-3-metil-2-cloro-1-propano. Se obtienen 38,2 g de un aceite que no se puede cristalizar. Rend. = 83,5%. (Rend. teor. = 45,6 g). I.R. (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1} .

Oxalato: $C_{25}H_{31}NO_8$ P.M. = 473,51 P. de f. = 175-177°C
(metanol)

10

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	63,41	6,60	2,96
Encontrado	63,47	6,40	3,34

Ejemplo 47

(Morfolino-3'-propoxi)-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina. $C_{22}H_{27}NO_4$ P.M. = 369,4

15

Se obtiene haciendo reaccionar como se indica en el ejemplo 14, etapa B, 14,5 g (0,06 moles) de hidroxil-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina con 15,6 g (0,078 moles) de morfolino-3-cloro-1-propano. Se aíslan 10,1 g de una pasta que se puede cristalizar. Rend. = 45,7% (Rend. teor. = 22,1 g). I.R. (película) ν (C=O) = 1705 cm^{-1} .

20

Oxalato $C_{24}H_{29}NO_8$ P.M. = 459,48 P. de f. = 183-184°C
(metanol)

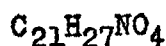
25

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	62,73	6,36	3,05
Encontrado	62,91	6,14	3,13

Ejemplo 48

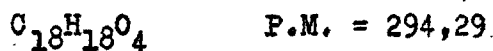
(Isopropilamino-3'-hidroxil-2'-propoxi)-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina

30



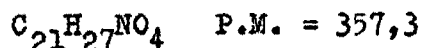
P.M. = 357,3

1 ETAPA A: (epoxi-2',3'-propoxi)-4-fenil-3-tetrahidro-
-5,6,7,8-cumarina



5 Se tratan, como en el ejemplo 29, etapa A, 42 g
(0,173 moles) de fenil-3-hidroxi-4-tetrahidro-5,6,7,8-cuma-
rina, con 18,1 (0,26 mol) de cloro-1-epoxi-2,3-propano. Se
obtienen 41 g de un aceite que no se puede cristalizar.
Rend. = 80,5% (Rend. teor. = 51 g). I.R. (película) \checkmark
(C=O) = 1710 cm^{-1} .

10 ETAPA B: (Isopropilamino-3'-hidroxi-2'-propoxi)-4-fenil-3-
-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina



15 15 g (0,051 moles) de epoxi-2',3'-propoxi)-4-fe-
nil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina se tratan como en el ejem-
plo 29, etapa B, con 30 g. (0,51 moles) de isopropilamina.
Tras la evaporación de los disolventes se obtienen 12,6 g.
de un aceite que no se puede cristalizar. Rend. = 69,2%
(Rend. teor. = 18,2 g). I.R. (película) \checkmark (C=O) = 1710 cm^{-1} .

20 Oxalato. $C_{23}H_{29}NO_8$ P.M. = 447,47 P. de f. = 189-190°C
(metanol)

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

6 H en 1,25 (doblete)

4 H de 1,6 a 2,1 (macizo)

11 H de 2,3 a 4,2 (macizo)

25 8H de 7,05 a 7,7 (macizo)

<u>Análisis</u>	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Calculado	61,75	6,53	3,13
Encontrado	61,73	6,51	3,22

Ejemplo 49

30 (Dibutilamino-3'-propoxi)-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cu-
marina

1 $C_{26}H_{37}NO_3$ P.M. = 411,56

Se hacen reaccionar, como en el ejemplo 14, etapa B, 14,5 g (0,06 moles) de hidróxi-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina y 16,2 g (0,078 moles) de cloro-1-dibutilamino-3-propano. Se obtienen 19,8 g de un aceite que no se puede cristalizar. Rend. = 80,5% (Rend. teor. = 24,6 g)

5 I.R. (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1}

Oxalato. $C_{28}H_{39}NO_7$ P.M. = 501,60 P. de f. = 74-77°C

Análisis: %C %H %N

10 Calculado 67,04 7,84 2,79

Encontrado 66,68 8,06 3,11

Ejemplo 50

(Morfolino-2'-etoxi)-4-difenil-3,8-cumarina.

$C_{27}H_{25}NO_4$ P.M. = 427,48

15 ETAPA A: Hidróxi-4-difenil-3,8-cumarina

$C_{21}H_{14}O_3$ P.M. = 314,32

Se lleva durante 4 horas y media a 250-260°C una mezcla de 102 g (0,6 moles) de fenil-2-fenol y 141,8 g (0,6 moles) de fenilmalonato de dietilo. Después de enfriar el sólido, se recristaliza en 1,7 litros de etanol. Se obtienen 94,3 g. P. de f. = 211°C. Rend. = 50% (Rend. teor. = 188,8 g). I.R. (KBr) ν (C=O) = 1640 cm^{-1}

20

ETAPA B: (Morfolino-2'-etoxi)-4-difenil-3,8-cumarina.

$C_{27}H_{25}NO_4$ P.M. = 427,48

25 15,7 g (0,05 moles) de hidróxi-4-difenil-3,8-cumarina se tratan, como en el ejemplo 8, con 9,7 g (0,065 moles) de cloro-1-morfolino-2-etano. Tras recristalización en isopropanol se obtienen 16 g. P. de f. = 106-108°C. Rend. = 75% (Rend. teor. = 21,3 g)

30 RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) con relación a TMS

1 6 H de 2,05 a 2,55 (multiplete)

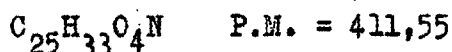
6 H de 3,3 a 3,75 (multiplete)

13 H de 7,05 a 8 (macizo)

Ejemplo 51

5 (Morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-ciclooctano-

1,2-b 7piran (2H) ona-2.



ETAPA A: Hidroxi-4-fenil-3-ciclooctano/1,2-b 7piran(2H)-

ona-2. $C_{17}H_{18}O_3$ P.M. = 270,39

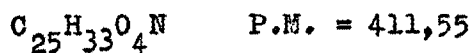
10

Se prepara según el ejemplo 14, etapa A, por condensación térmica en el seno de éter difenílico entre ciclooctanona y fenilmalonato de etilo. P. de f. = 154°C. Rend. = 50% I.R. (KBr) ν (C=O) = 1680 cm^{-1} .

ETAPA B: (Morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-ciclooc-

15

tano/1,2-b 7piran(2H)ona-2



Se prepara según el ejemplo 13. El producto es un aceite que no se puede cristalizar.

Oxalato ácido. $C_{27}H_{35}O_8N$ P.M. = 501,59

20

Se prepara según el ejemplo 3 y se aísla un sólido blanco. P. de f. = 159-160°C.

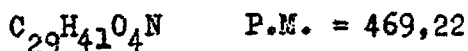
<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	64,65	7,03	2,79
Encontrado	64,56	6,92	2,63

25

Ejemplo 52

Morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-ciclododeceno/1,2-b 7

piran(2H)ona-2.



30

Se prepara según el ejemplo 42, etapa B, por alcoholación de hidroxi-4-fenil-3-ciclododeceno/1,2-b 7piran-

1 --(2H)-ona-2 con cloro-1-metil-2-morfolino-3-propano. Se aísla un aceite que no se puede cristalizar.

Oxalato ácido $C_{31}H_{43}O_8N$ P.M. = 558,79 P. de f. = 72°C
(pastoso) (acetona).

5	<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
	Calculado	66,64	7,94	2,51
	Encontrado	66,85	7,72	2,53

Ejemplo 53

(Morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-hidroxi-8-cumarina.

10 $C_{23}H_{25}NO_5$ P.M. = 395,44

Se prepara según el ejemplo 30 por alcoholación de dihidroxi-4,8-fenil-cumarina con cloro-1-metil-2-morfolino-3-propano. Tras recristalización en etanol se obtiene un sólido blanco. P. de f. = 136°C. Rend. = 60,7%.

15 RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) con relación al TMS

3 H en 1 (doblete, J=7 cps)

7 H de 2 a 2,65 (macizo)

6 H de 3,5 a 3,9 (macizo)

1 H de 6,35 a 6,5 (macizo que culmina en 6,45)

20 8 H de 7,1 a 7,6 (macizo)

Clorhidrato: $C_{23}H_{26}ClNO_5$ PM = 431,91. P. de f. =
208-210°C (metanol)

25	<u>Análisis</u>	%C	%H	%Cl	%N
	Calculado	63,96	6,07	8,21	3,24
	Encontrado	64,13	6,16	8,09	3,35

Ejemplo 54

(Morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-tercbutil-6-tetra-
hidro-5,6,7,8-cumarina

30 $C_{27}H_{37}NO_4$ PM = 439,60

Se prepara según el ejemplo 9, a partir de 12,8 g

1 (0,043 moles) de hidróxi-4-fenil-3-terc-butil-6-tetrahidro-
-5,6,7,8-cumarina y 10,7 g (0,061 moles) de morfolino-3-me-
til-2-cloro-1-propano. El producto es un aceite espeso que
no se puede cristalizar. IR (película) ν (C=O) = 1710 cm^{-1}
5 Rend. 46%.

Oxalato. $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_8$ PM = 529,64

Se prepara según el ejemplo 3; sólido beige. P.
de f. :71°C (acetato de etilo)

	<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
10	Calculado	65,76	7,42	2,64
	Encontrado	65,79	7,37	2,88

Ejemplo 55

Difenil-3,8-(morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-tetrahidro-
-5,6,7,8-cumarina

15 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ PM = 459,60

ETAPA A: difenil-3,8-hidroxi-4-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina.

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$ PM = 318,37

Se prepara según el ejemplo 14, etapa A, por con-
densación térmica, en el seno de éter difenílico, entre fe-
nil-2-ciclohexanona y fenilmalonato de etilo.

20 P. de f.: 185°C ()—O—(+ etanol)

RMN (CDCl₃) δ (ppm) con relación al TMS

6 H de 1,45 a 2,65 (macizo alargado)

1 H en 3,95 (triplete)

25 11 H de 7 a 8,1 (macizo)

ETAPA B: Difenil-3,8-(morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-te-
trahidro-5,6,7,8-cumarina

$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}$ PM = 459,60

30 Se prepara según el ejemplo 9 a partir de difenil-
-3,8-hidroxi-4-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina y cloro-1-metil-

1 -2-morfolino-3-propano. Se obtiene un aceite pardo espeso que no se puede cristalizar. IR (película) ν (C=O). 1710 cm^{-1}
Rend. : 35%.

Oxalato $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_8$ PM = 549,64

5 Se prepara según el ejemplo 3. P. de f. 146-148°C (isopropanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	67,74	6,42	2,55
Encontrado	68,01	6,55	2,91

10 Ejemplo 56

(Piperidino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-cicloocteno-

1,2-b7piran2H7ona-2.

$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_3$ PM = 409,58

15 Se prepara según el ejemplo 13, por alcoholación de hidroxil-4-fenil-3-cicloocteno 1,2-b7piran2H7ona-2 con piperidino-3-metil-2-cloro-1-propano. Por recristalización en hexano se obtiene un sólido beige. Rend: 51,7%.

P. de f.: 98°C

Oxalato: $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_7$ PM = 499,61

20 Se prepara según el ejemplo 3. P. de f. 150-152°C (isopropanol-etanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	67,31	7,46	2,80
Encontrado	67,31	7,46	2,90

25 Ejemplo 57

(Piperidino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina.

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ PM = 381,53

30 Se prepara según el ejemplo 13, por alcoholación de hidroxil-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina con pipe-

1 ridino-3-metil-2-cloro-1-propano. Se obtiene un aceite es-
peso que no se puede cristalizar. Rend: 82%. IR (película)

ν (C=O): 1710 cm^{-1}

Oxalato: $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_7$ PM: 471,56

5 Se prepara según el ejemplo 3. P. de f. : 177-
178°C (acetato de etilo+metanol)

<u>Análisis:</u>	%C	%H	%N
Calculado	66,22	7,05	2,97
Encontrado	66,52	6,81	3,06

10 Ejemplo 58

(Piperidino-3'-hidroxi-2'-propoxi)-4-fenil-3-tetrahidro-
-5,6,7,8-cumarina.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ PM = 379,45

15 Se prepara según el ejemplo 29, etapa B a partir
de fenil-3-(epoxi-2',3'-propoxi)-4-tetrahidro-5,6,7,8-cuma-
rina (ejemplo 48, etapa A) y piperidina. Se obtiene un acei-
te que no se puede cristalizar. Rend.: 75%. IR (película)

ν (C=O): 1710 cm^{-1}

Oxalato: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_8$ PM = 473,54

20 Se prepara según el ejemplo 3. P. de f. =
166-168°C (acetona-metanol)

<u>Análisis.</u>	%C	%H	%N
Calculado	63,41	6,60	2,96
Encontrado	63,37	6,60	3,01

25 Ejemplo 59

(Morfolino-3'-butoxi)-4-fenil-3-cumarina.

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ PM = 379,44

30 Se prepara según el ejemplo 8 a partir de hidro-
xi-4-fenil-3-cumarina y morfolino-3-cloro-1-butano. Se ob-
tiene un aceite que no se puede cristalizar. Rend.: 72,5%.

1 IR (película) \checkmark (C=O). 1720 cm^{-1} .

RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación a TMS

3 H a 1 (doblete)

2 H de 1,5 a 1,9 (multiplete)

5 6 H de 2 a 2,5 (multiplete)

5 H de 3,35 a 4,25 (multiplete)

9 H de 7,2 a 8 (multiplete)

Clorhidrato $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4$ PM = 415,91

Se obtiene solubilizando el aceite en isopropanol

10 y fijando en él la cantidad teórica de HCl gaseoso. P. de f. = $191-192^\circ\text{C}$ (etanol).

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	66,42	6,30	3,37
Encontrado	66,57	6,21	3,48

15 Ejemplo 60

(Piperidino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-cumarina

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ PM = 377,47

Se prepara a partir de fenil-3-hidroxi-4-cumarina y piperidino-3-metil-2-cloro-1-propano, según el ejemplo 8.

20 Se obtiene un sólido amarillo claro. P. de f. $86-87^\circ\text{C}$ (hexano). Rend: 77,5%

RMN (CCl_4) δ (ppm) con relación al TMS

3 H en 0,9 (doblete)

7 H de 1,25 a 1,65 (macizo)

25 6 H de 1,9 a 2,4 (macizo)

2 H en 2,57 (doblete)

9H de 7,2 a 8 (macizo)

Clorhidrato: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3$ PM = 413,93

Se obtiene según el ejemplo 59. P. de f.: $172-$

30 175°C (isopropanol)

1	<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
	Calculado	69,63	6,82	3,38
	Encontrado	69,61	6,90	3,48

Ejemplo 61

5 Morfolino-3'-dimetil-2',2'-propoxi)-4-fenil-3-cumarina.



Se prepara según el ejemplo 8 a partir de hidrox-4-fenil-3-cumarina y morfolino-3-dimetil-2,2-cloro-1-propano. Por recristalización en etanol se obtiene un sólido que funde a 167°C. Rend.: 87,2%

10

RMN (CDCl₃) δ (ppm) con relación al TMS

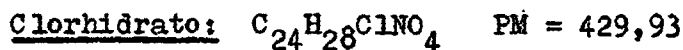
6 H en 0,9 (singulete)

6 H de 2 a 2,4 (multiplete)

6 H de 3,35 a 3,65 (multiplete)

15

9 H de 7,2 a 8 (multiplete)



Se prepara solubilizando la base en cloroformo y fijando en ella la cantidad teórica de HCl gaseoso. P. de f.: 181-186°C (etanol).

20

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	67,04	6,56	3,26
Encontrado	67,05	6,57	3,23

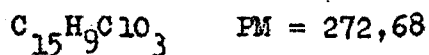
Ejemplo 62

Cloro-8-(morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-cumarina

25



ETAPA A: Cloro-8-hidroxi-4-fenil-3-cumarina.

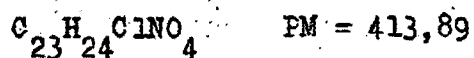


Se prepara por condensación térmica entre cloro-2-fenol y fenilmalonato de etilo. P. de f. 245°C (dioxano)

30

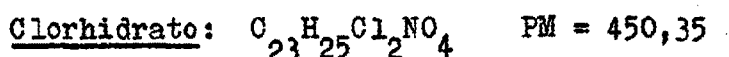
ETAPA B: Cloro-8-(morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-cumarina.

1



se prepara por alcoholación de cloro-8-hidroxi-4-fenil-3-cumarina con morfolino-3-metil-2-cloro-1-propa-
no, según el ejemplo 8. Por recristalización en etanol se
obtiene un sólido que funde a 120-122°C. Rend: 69%.

5



Se prepara solubilizando la base en etanol y fi-
jando en ella la cantidad teórica de HCl gaseoso, y después
diluyendo con éter. P. de f. : 182-184°C (etanol).

10

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	61,32	5,60	3,11
Encontrado	61,42	5,54	3,07

Ejemplo 63

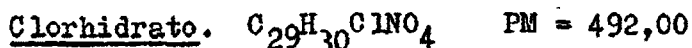
(Morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-difenil-3,8-cumarina.

15



Se prepara según el ejemplo 8, por alcoholación
de hidroxil-4-difenil-3,8-cumarina con morfolino-3-metil-2-
-cloro-1-propano. Tras recristalización en etanol se obtie-
ne un sólido que funde a 120-121°C. Rend: 69,1%.

20



Se prepara solubilizando la base en la mezcla
etanol-éter y fijando en ella la cantidad teórica de HCl
gaseoso. P. de f.: 190-193°C (metanol-agua).

25

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	70,79	6,14	2,85
Encontrado	70,61	6,37	2,62

Ejemplo 64.

(Morfolino-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-metil-8-cumarina.



30

Se prepara según el ejemplo 8, a partir de hidro-

1 xi-4-metil-8-fenil-3-cumarina y morfolino-3-metil-2-cloro-
-1-propano. Se obtiene un aceite que no se puede cristali-
zar. Rend.: 65%.

Clorhidrato. $C_{24}H_{28}NO_4Cl$ PM = 429,93

5 Se prepara solubilizando la base en éter y fijan-
do en ella la cantidad teórica de HCl gaseoso. P. de f.
181-183°C (acetona-metanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	67,04	6,56	3,26
Encontrado	67,07	6,49	3,09

10

Ejemplo 65

(Diethylamino-3'-propil-2'-oxi)-4-fenil-3-tetrahidro-
-5,6,7,8-cumarina.

$C_{22}H_{29}NO_3$ PM = 355,48

15

Se prepara según el ejemplo 9 a partir de hidro-
xi-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina y diethylamino-1-
-cloro-2-propano. Después de tratamiento con hexano, se ob-
tiene un sólido beige. Rend.: 62%. P. de f.: 78°C. IR (pe-
lícula) ν (C=O) = 1720 cm^{-1} .

20

Oxalato. $C_{24}H_{31}NO_7$ PM = 445,53

Se prepara según el ejemplo 3. P. de f.: 137-
139°C ()—O—(-etanol)

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

9 H de 0,8 a 1,2 (multiplete)

25

4 H de 1,65 a 2 (macizo)

10 H de 2,2 a 2,9 (multiplete)

1 H de 3,7 a 4,5 (macizo alargado).

5 H en 7,35 (singulete)

2 H de 10,10 a 10,3 (macizo que culmina en 10,2).

30

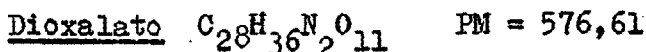
1	<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
	Calculado	64,70	7,01	3,14
	Encontrado	64,69	6,96	3,11

Ejemplo 66

5 (Metil-4"-piperazinil)-3'-metil-2'-propoxi)-4-fenil-3-tetra-
hidro-5,6,7,8-cumarina.



10 Se prepara según el ejemplo 9 a partir de hidroxi-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina y \lceil metil-4'-piperazinil \rceil -3-metil-2-cloro-1-propano. Se obtiene un aceite que no se puede cristalizar. Rend.: 55%. IR (película) \checkmark (C=O). 1720 cm^{-1}



15 Se prepara según el ejemplo 3. P. de f. 181-192°C (acetona-agua)

	<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
	Calculado	58,32	6,29	4,86
	Encontrado	58,20	6,33	4,72

Ejemplo 67

20 (Morfolino-3'-hidroxi-2'-propoxi)-4-fenil-tetrahidro-
-5,6,7,8-cumarina.



25 Se somete 8 horas a reflujo una disolución de hidroxi-4-fenil-3-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina y de morfolino-3-epoxi-1,2-propano en metilisobutilcetona. Se evapora bajo vacío y el residuo se recoge en una disolución de $NaHCO_3$ al 5%, y se somete un cuarto de hora a reflujo. Después de enfriar, se extrae con cloroformo, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el cloroformo. Se obtiene un aceite que

30 no se puede cristalizar. Rend.: 77%. IR (película) \checkmark

1 (C=O): 1720 cm^{-1} ν (OH): 3450 cm^{-1} Oxalato: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_9$ PM = 475,51

Se prepara según el ejemplo 3. P. de f. :

5 177-178°C (acetona-agua)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	60,62	6,15	2,95
Encontrado	60,40	6,23	2,86

Ejemplo 6810 (Dibutilamino-3'-hidroxi-2-propoxi)-4-fenil-3-cumarina $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ PM = 423,53

Se prepara según el ejemplo 29, etapa B, a partir de fenil-3-(epoxi-2',3'-propoxi)-4-cumarina (ejemplo 29, etapa A) y dibutilamina. Tras recristalización en éter diisopropílico se obtiene un producto blanco. Rend.: 30%. P. de f.: 78-74°C

15 IR (KBr) ν (C=O) : 1700 cm^{-1} ν (OH) : 3450 cm^{-1} RMN (CCl_4) δ (ppm) con relación al TMS

20 14 H de 0,65 a 1,65 (multiplete)

6 H de 2,1 a 2,65 (multiplete)

1H a 3,15 (singulete)

3 H de 3,4 a 3,8 (macizo)

9 H de 7 a 8 (multiplete)

25 Oxalato. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_8$ PM = 513,57

Se prepara según el ejemplo 3. P. de f.: 103-105°C

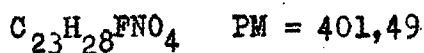
(isopropanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	65,48	6,87	2,73
Encontrado	65,50	6,95	2,63

30

1 Ejemplo 69

(Fluoro-4'-fenil)-3-(morfolino-3"-metil-2"-propoxi)-4-tetra-
hidro-5,6,7,8-cumarina.



5 ETAPA A: (Fluoro-4'-fenil)-3-hidroxi-4-tetrahidro-5,6,7,8-
-cumarina.



10 Se prepara por condensación térmica de para-fluorofenilmalonato de etilo y ciclohexanona, en éter difenílico. Rend.: 60%. P. de f.: 272°C. IR (KBr) ν (C=O): 1690 cm^{-1} .

ETAPA B: (Fluoro-4'-fenil)-3-(morfolino-3"-metil-2"-propoxi)-4-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina.



15 Se prepara según el ejemplo 9, a partir de (fluoro-4'-fenil)-3-hidroxi-4-tetrahidro-5,6,7,8-cumarina y morfolino-3-metil-2-cloro-1-propano. Se obtiene una pasta par-
da que no se puede cristalizar. Rend.: 64%. IR (película) ν
(C=O) : 1720 cm^{-1} .

Oxalato. $C_{25}H_{30}FNO_8$ PM = 491,53

20 Se prepara según el ejemplo 3. P. de f. : 192-
194°C (metanol).

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	61,09	6,15	2,85
Encontrado	60,91	6,24	2,79

25 Ejemplo 70

Bis(morfolino-3'-metil-2-propoxi)-4-7-fenil-3-cumarina, pre-
parada según el ejemplo 28 a partir de dihidroxi-4,7-fenil-
-3-cumarina y morfolino-3-metil-2-cloro-1-propano. Rend.:
85,4%. P. de f.: 128-129°C (isopropanol)

30 RMN(CDC₁₃) δ (ppm) con relación al TMS

- 1 6 H de 0,8 a 1,2 (multiplete)
14 H de 2 a 2,6 (multiplete)
12 H de 3,4 a 4,15 (multiplete)
8 H de 6,8 a 8 (macizo)

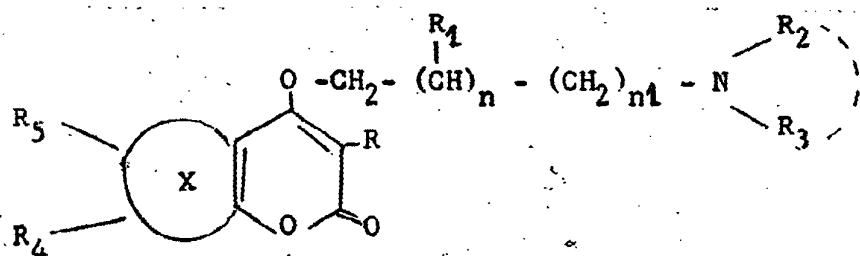
5 Dioxalato. $C_{35}H_{44}N_2O_{14}$ PM = 716,72

Se prepara según el ejemplo 3. P. de f.: 164-
-167°C (metanol)

<u>Análisis</u>	%C	%H	%N
Calculado	58,65	6,19	3,91
10 Encontrado	59,08	6,31	3,90

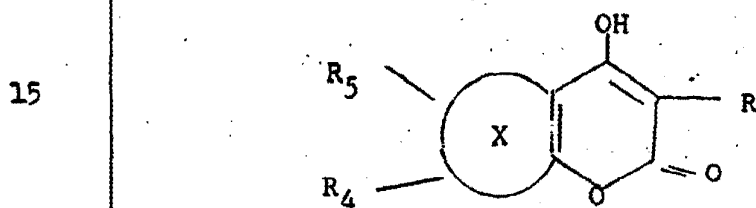
REIVINDICACIONES

1^a.- Un procedimiento de preparación de compuestos de aminoalcoxi-4-(2H)-piranona-2, sustituidos en posición 3 y condensados en posición 5,6, representados por la fórmula

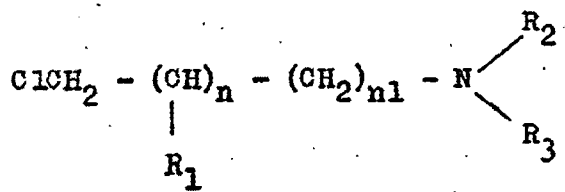


en la que $n = 0$ ó 1 ; $n_1 = 0$ ó 1 ; R está seleccionado del grupo que consta de radicales alcohilo inferior, fenilo, fenilo sustituido por al menos un halógeno o un grupo alcoxi inferior y el radical bencilo; R1 está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, radicales hidroxilo, alcohilo inferior y trialcoxi-3,4,5-benzoiloxi, o forma un ciclo saturado con R2 y el átomo de nitrógeno adyacente cuando $n=1$ y $n_1 = 0$; R2 está seleccionado del grupo constituido por radicales alcohilo inferior eventualmente ramificados, o forma un heterociclo con R3 y el átomo de nitrógeno adyacente, o un ciclo saturado con R1 y el átomo de nitrógeno adyacente cuando $n = 1$ y $n_1 = 0$; R3 está seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, radicales alcohilo inferior, o forma un heterociclo con R2 y el átomo de nitrógeno adyacente; X representa un radical cíclico simple o condensado que

1 forma, con el ciclo pirónico adyacente, el benceno, ciclo-
 hexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclododeceno, naftale-
 no, dihidronaftaleno, fenil-2-indeno y difenilo; R4 está
 5 seleccionado del grupo que consta de hidrógeno, radicales
 hidroxí, alcoholo inferior eventualmente ramificados, alco-
 xi inferior y morfolinoalcoxi, R5 está seleccionado del
 grupo que consta de radicales hidroxí, alcoholo inferior
 eventualmente ramificados, alcoxi inferior y morfolinoalco-
 xi, en forma libre o de sales de adición de ácido con áci-
 10 dos minerales y orgánicos, caracterizado porque se hace
 reaccionar en caliente una hidroxí-4(2H)piranona-2 susti-
 tuída en 3 y condensada en 5,6 de fórmula



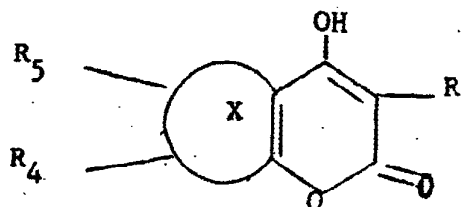
20 teniendo R, R4 y R5 los mismos significados que antes, con
 una amina clorada de fórmula



25 en la que n, n1, R1, R2 y R3 tienen los mismos significa-
 dos que antes, en presencia de una base, en un medio disol-
 vente orgánico.

30 2ª.- Un procedimiento de preparación de compues-
 tos según la reivindicación 1ª, cuando R1 = OH y n = 1, ca-
 racterizado porque se hace reaccionar en caliente una hidro

1 xi-4(2H)piranona-2, sustituida en 3 y condensada en 5,6
de fórmula



10 teniendo R, R4 y R5 los mismos significados que antes,
con epíclorhidrina en presencia de una base en un medio
orgánico, y después el epóxido obtenido con una amina de

fórmula $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{R}_2 \\ \diagdown \text{R}_3 \end{matrix}$, teniendo R2 y R3 los mismos signi-

15

ficados que antes.

1
5
3ª.- Un procedimiento de preparación de compues-
tos según la reivindicación 1ª, cuando R1 es un grupo
trialcoxi-3,4,5-benzoiloxi, caracterizado porque se hace
reaccionar en caliente un compuesto según la reivindica-
ción 1ª en el que R1 = CH con un cloruro de (trialcoxi-
-3,4,5-)benzoilo en presencia de una base, en un medio
disolvente orgánico.

15
4ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUES-
TOS DE AMINOALCOXI-4-(2H)-PIRANONA-2, SUSTITUIDOS EN PO-
SICION 3 Y CONDENSADOS EN POSICION 5,6.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de setenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24. FEB. 1977

P. A. Alberto de Elizaburu
Por Fidei,

