



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 462784	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 29. SET. 1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
628.210 Parcial.	3-11-75	EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	Nº 452.772
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE CROMANONAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
PFIZER INC.		2 40620
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América		
72 INVENTOR (ES)		
Jasjit Singh Bindra		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.770)

MCG.

BAD ORIGINAL

Esta invención se relaciona con los dibenzopiranos novedosos y más particularmente con los 1,9-dihidroxi-hexahidro-dibenzopiranos que tienen en la posición 3 (1) un grupo arilo o cicloalquilo (2) enlazado en esa posición mediante un grupo alquileno; o (2) un grupo metilo, arilo o cicloalquilo enlazado a la posición citada mediante (a) grupos O, S, SO o SO₂; o (b) un grupo alquileno interrumpido mediante un grupo O, S, SO o SO₂; o (c) un grupo alquileno fijado en la posición 3 ó en los grupos metilo, arilo o cicloalquilo, mediante O, S, SO ó SO₂; con los intermedios para los mismos y los derivados de los mismos; y con el uso de estos dibenzopiranos y derivados de los mismos como agentes analgésicos, hipotensivos, de antisecreción y antiangustia, como inmunosupresores y tranquilizantes en mamíferos, incluyendo el hombre.

Descripción del Ramo Anterior

A pesar de la disponibilidad en la actualidad de un número de agentes analgésicos, la investigación para agentes nuevos y mejorados continúa, señalando de esta manera la falta de un agente útil para el control de niveles amplios de dolor y acompa-

fiado por un mínimo de efectos secundarios. El agente más comúnmente usado, la aspirina, no es de valor práctico para el control de dolor serio y se sabe que exhibe varios efectos secundarios indeseables. Otros agentes analgésicos más potentes tales como d-propoxifeno, codeína y morfina, poseen posibilidad de formar hábito. La necesidad de agentes analgésicos mejorados y potentes por lo tanto es evidente.

Las propiedades analgésicas de 9-nor-9beta-hidroxi-hexahidrocanabinol y otras estructuras de canabinoide tales como Δ^8 -tetrahidrocanabinol (Δ^8 -THC) y su metabolito primario, 11-hidroxi- Δ^8 -THC han sido dadas a conocer por Wilson y May, Absts. Papers, Am. Chem. Soc., Junta 168, MEDI 11 (1974), y J. Med. Chem. 17, 475-476 (1974).

Las Patentes Norteamericanas Números 3,507,885 y 3,636,058, expedidas el 21 de abril de 1970 y el 18 de enero de 1972, respectivamente, describen varios 1-hidroxi-3-alkuil-6H-dibenzo[b,d]piranos que tienen en la posición 9 substituyentes tales como: oxo, hidrocarbilo e hidroxi o cloro, hidrocarbilde- no e intermedios para los mismos.

La Patente Norteamericana Número 3,649,650 expedida el 14 de marzo de 1972, da a conocer una serie de derivados de tetrahidro-6,6,9-trialquil-6H-dibenzo[b,d]pirano que tienen la posición 1 un grupo omega-dialquilaminoalcoxi activo como agentes psicoterapéuticos.

La Especificación de la Patente Alemana Número

2,451,934, publicada el 7 de mayo de 1975, describe los 1,9-dihidroxi-hexahidrodibenzo[\bar{b},\bar{d}]piranos y ciertos derivados de 1-acilo de los mismos que tienen, en la posición 3 un grupo alquilo o alquenido, como agentes hipotensivos, psicotrópicos sedantes y analgésicos. Las hexahidro-9H-dibenzo[\bar{b},\bar{d}]piran-9-onas precursoras que se usan en su preparación, y que se dan a conocer que tienen la misma utilidad que los compuestos de 9-hidroxi correspondientes, se describen en la Especificación de la Patente Alemana Número 2,451,932, publicada el 7 de mayo de 1975.

La Especificación de la Patente Alemana Número 2,415,697 publicada el 17 de octubre de 1974, describe los derivados de 1-hidroxi-6,6,9-trimetil-hexahidrodibenzo[\bar{b},\bar{d}]pirano y los intermedios para los mismos, que tienen en la posición 3, un grupo aralquilo, (aralquilo sustituido) o piridilalquilo. Son útiles como agentes analgésicos y como tranquilizantes suaves.

La Patente Norteamericana Número 3,856,821, expedida el 24 de diciembre de 1974, describe una serie de dibenzo[\bar{b},\bar{d}]piranos sustituidos con 3-alcóxi que tienen actividad antiartrítica, antiinflamatoria y del sistema nervioso central.

Una síntesis estereoespecífica de (-)trans-6a,7,8,10a-tetrahidro-3-pentil-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[\bar{b},\bar{d}]piran-1-ol, conocido más comúnmente como (-) Δ^1 -tetrahidrocannabinol, se ha dado a conocer por Razdan y otros (J. Am. Chem. Soc., 96, 5860-5, 1974). El procedimiento, una síntesis de un solo paso,

consiste de la reacción de cis/trans-(+)-p-menta-2,8-dien-1-ol con olivetol en presencia de 1 por ciento de éterato de trifluoruro de boro y sulfato de magnesio anhidro en cloruro de metileno a temperatura de 0°C. El compuesto de tetrahidro producido de esta manera se convierte en el compuesto de 9-ceto-hexahidro correspondiente mediante el procedimiento de Wildes y otros, *J. Org. Chem.*, **36**, 721-3 (1971). El procedimiento involucra la metilación del compuesto de 1-hidroxi-tetrahidro en su éter de metilo y por lo tanto el aducto de cloruro de hidrógeno mediante reacción con cloruro de zinc y HCl a temperatura de 0°C. en cloroformo. El aducto luego se deshidrohalogena mediante reacción con triciclopentilcarbinolato de potasio para proporcionar el éter de metilo de 6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-3-pentil-6,6-dimetil-9-metilen-6H-dibenzo[*b,d*]piran-1-ol correspondiente. La oxidación del grupo 9-metileno con permanganato de potasio-periodato proporciona la 9-cetona. La desmetilación del éter de metilo con cloruro de piridinio u otro reactivo de ácido proporciona el alcohol.

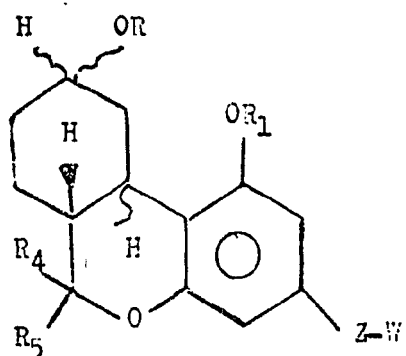
Bergel y otros, *J. Chem. Soc.*, 286-7 (1943) investigaron la reposición del grupo pentilo en la posición 3- de 7,8,9,10-tetrahidro-3-pentil-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[*b,d*]piran-1-ol mediante alcoxi (butoxi, pentoxi, hexoxi y octoxi) y encontraron que conducía a la inactividad biológica. El derivado de hexoxi, se dió a conocer que exhibía actividad de marihuana (haxix) débil a dosis de 10 a 20 miligramos por kilogramo. Los éteres res-

tantes no mostraron actividad en dosis hasta de 20 miligramos por kilogramo.

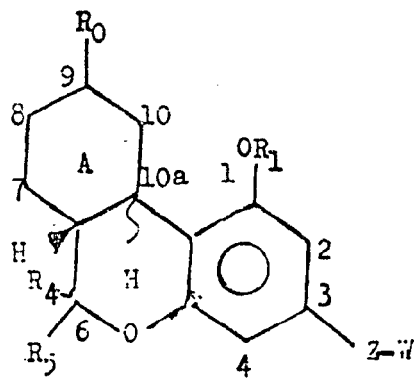
En un estudio más reciente, Loev y otros, J. Med. Chem. 16, 1200-6 (1973) dan a conocer una comparación de los 7,8,9,10-tetrahidro-3-substituido-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-oles en donde el 3-substituyente es $-OCH(CH_3)C_5H_{11}$: -
 $-CH_2CH(CH_3)C_5H_{11}$ ó $OH(CH_3)C_5H_{11}$. El compuesto que contiene una cadena secundaria de éter era 50 por ciento menos activo en su actividad en el sistema nervioso central que el compuesto correspondiente en donde la cadena secundaria de alquilo está directamente fijada en el anillo aromático en vez de a través de un átomo de oxígeno de intervención; y 5 veces más activo que el compuesto en donde el oxígeno se reemplaza por metileno.

Resumen de la Invención

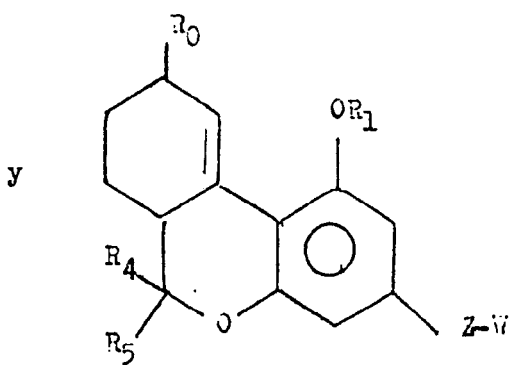
Se ha encontrado ahora una clase de compuestos efectivos como agentes analgésicos, hipotensivos, de antisección y antiangustia y como inmunosupresores y tranquilizantes; a saber, los 1,9-dihidroxi-dibenzo[b,d]piranos (fórmula I) que no son narcóticos y están exentos de posibilidad de formar hábito. Además, se han también encontrado intermedios valiosos (fórmulas II y III) para la preparación de estos compuestos y derivados de estos compuestos útiles en forma de dosificación (fórmula I, $R \neq$ hidrógeno). Los compuestos tienen las fórmulas



I



II



III

en donde R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alcanilo que tiene de uno a cinco átomos de carbono;

R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanilo que tiene de uno a cinco átomos de carbono y $-CO-(CH_2)_p-NR_2R_3$ en donde p es 0 ó un entero de 1 a 4; cada uno de R_2 y R_3 cuando se toman individualmente se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono; R_2 y R_3 cuando se toman junto con el nitrógeno al cual están fijados, forman un anillo heterocíclico de 5 ó de 6 miembros que se seleccionan del grupo que consiste de piperidino, pirrolo, pirrolidino, morfolino y N-alquilpiperazino que tiene de uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo; cada uno de R_4 y R_5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo y etilo;

R_0 se selecciona del grupo que consiste de oxo y alquilandioxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbono;

Z se selecciona del grupo que consiste de

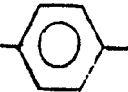
(a) alquileo que tiene de uno a nueve átomos de carbono;

(b) $-(alq_1)_m-X-(alq_2)_n-$ en donde cada uno de (alq_1) y (alq_2) tiene de 1 a 9 átomos de carbono, con la condición de que la suma de los átomos de carbono en (alq_1) más (alq_2) no es mayor de 9;

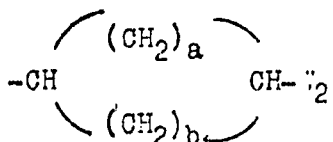
cada uno de m y n es 0 ó 1;


X se selecciona del grupo que consiste de O, S, SO y

SO₂; y

W se selecciona del grupo que consiste de metilo, piridilo, piperidilo,  W₁ en donde W₁ se se-

lecciona del grupo que consiste de hidrógeno, flúor o cloro; y

 en donde W₂ se selecciona del grupo que

consiste de hidrógeno y  W₁; a es un entero de 1 a 5, y b es 0 o un entero de 1 a 5, con la condición de que la suma de a y b no es mayor de 5;

con la condición de que cuando W es metilo, Z es $-(\text{alq}_1)_m\text{-X-(alq}_2)_n\text{-}$.

Los compuestos que tienen las formulas anteriormente citadas contienen centros asimétricos en las posiciones 6a- y/o 10a. Pueden haber centros asimétricos adicionales en la posición 3 substituyente (-3-7), en la posición 6 y en la posición 9. Los diastereómeros con la configuración 9beta, por lo general se prefieren en relación con los isómeros 9alfa debido a la mayor actividad biológica (cuantitativamente). De manera semejante, los trans(6a,10a) diastereómeros se prefieren con respecto a los cis(6a,10a) diastereómeros.

En las fórmulas anteriormente citadas, las líneas onduladas se destinan a ilustrar los diastereómeros en las posiciones 9- y 6a,10a.

Por lo general, los enantiómeros ópticamente activos que contienen la misma configuración absoluta tanto en las po-

siones 6a como en las posiciones 10a tales como los cannabinoles naturales se prefieren debido a su mayor actividad biológica (cuantitativamente). Las modificaciones racémicas de estos compuestos pueden usarse tal como están debido a que contienen 50 por ciento del enantiómero más activo. La utilidad de las mezclas racémicas, mezclas de diastereoméricas así como los enantiómeros y diastereómeros puros se determina mediante las evaluaciones biológicas que se describirán a continuación.

Aún cuando los compuestos de la fórmula II se describen en la presente como intermedios para los compuestos de la fórmula I, muchos de ellos, particularmente aquellos en donde el substituyente C-9 es OH (=O), exhiben también actividad analgésica y tranquilizante.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde el grupo OH en la posición C-9 tiene la configuración beta. Estos compuestos son de mayor potencia y eficacia que los compuestos alfa correspondientes.

Son de especial interés los compuestos de la fórmula I en donde las distintas variables tienen el significado que se muestra a continuación en el Cuadro A:

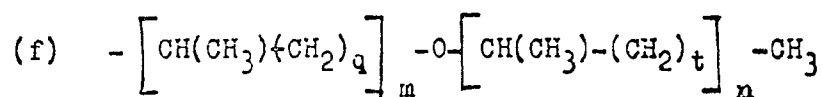
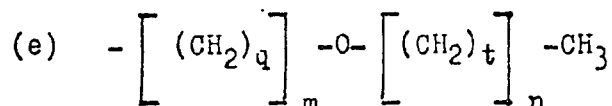
CUADRO A

<u>OR</u>	<u>OR₁</u>	<u>Z</u>	<u>m</u>	<u>n</u>	<u>Y</u>
beta-OH	OH	alquileño que tiene de 1 a 6 átomos de carbono	-	-	fenilo, piridilo,
beta-OH	OH	-(alq ₁) _m -X-(alq ₂) _n -	1	1	fenilo, piridilo
beta-OH	OH	-(alq ₁) _m -X-	1	-	fenilo, piridilo
beta-OH	OH	-X-(alq ₂) _n -	-	1	fenilo, piridilo

Se prefieren con particularidad debido a su potencia aquellos compuestos de la fórmula I, Cuadro A, en donde Z=X, los sustituyentes O-3, tienen los valores que se muestran en el Cuadro B que se da a continuación:

CUADRO B:

- (a) $-(CH_2)_q-C_6H_5$
- (b) $-CH(CH_3)-(CH_2)_t-C_6H_5$
- (c) $- \left[(CH_2)_q \right]_m -O- \left[(CH_2)_t \right]_n -C_6H_5$
- (d) $- \left[CH(CH_3)-(CH_2)_q \right]_m -O- \left[CH(CH_3)-(CH_2)_t \right]_n -C_6H_5$



En el cuadro anterior, cada de q y t es un entero de 1 a 4; y cada uno de m y n es 0 ó 1; con la condición de que solamente uno de m y n es 0.

Además, los intermedios para los compuestos de interés anteriormente mencionados (Cuadros A y B) y, en particular, la 6a,7-dihidro-6H-dibenzo- \bar{b},d piran-9(8H)-onas y las 6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-dibenzo- \bar{b},d piran-9(8)-onas de las fórmulas II y III son las clases preferidas de intermedios debido a su relación precursora con respecto a los compuestos de los Cuadros A y B, anteriormente citados.

Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de esta invención de la fórmula III se preparan rápidamente mediante anelación del anillo de la 5-OR₁-3-hidroximetilen-2-R₄R₅-7-(3^W)-4-cromanona apropiada con cetona de metilvinilo en presencia de una base; por ejemplo, un hidróxido de alcóxido de metal alcalino o una base orgánica terciaria tal como trietilamina, para efectuar la adición de Michael, se-

guido por el tratamiento con una base, v. gr., un hidróxido o alcóxido de metal alcalino (hidróxido, etóxido o metóxido de sodio o potasio) hasta completar la ciclización del aldol.

La 6a,7-dihidro-1-OR₁-6,6-R₄-R₅-3-(Z-W)-6H-dibenzo [b,d]piran-9(8H)-ona resultante se convierte luego a través de la reducción de Birch en el compuesto de 6beta,7,10,10aalfa-tetrahidro correspondientes (fórmula II, R₀ = oxo). La reducción se lleva a cabo convenientemente usando litio como el metal. Pueden también usarse sodio o potasio. La reacción se lleva a cabo a temperatura de aproximadamente -35°C. a -80°C. La reducción de Birch se prefiere debido a que ofrece estereoselectividad dando por resultado la formación de la trans-cetona descada de la fórmula II.

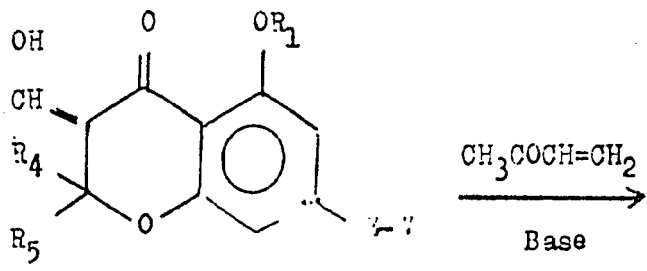
El tratamiento de los compuestos de las fórmulas II y III en donde R₀ es oxo con el alquilenglicol apropiado que tiene de dos a cuatro átomos de carbono en presencia de un agente de deshidratación tal como ácido p-toluensulfónico, u otro ácido usado en la catalización (oxálico, adipico), proporciona los cetales correspondientes.

La reducción de los grupos 9-oxo de los compuestos de las fórmulas II y III (R₀ = oxo) mediante reducción de hidruro de metal proporciona compuestos de la fórmula I (R = H). Son representativos de los hidruros de metal útiles para esta conversión hidruro de aluminio de litio, borohidruro de litio, y borohidruro de sodio. El borohidruro de sodio se prefiere como agen-

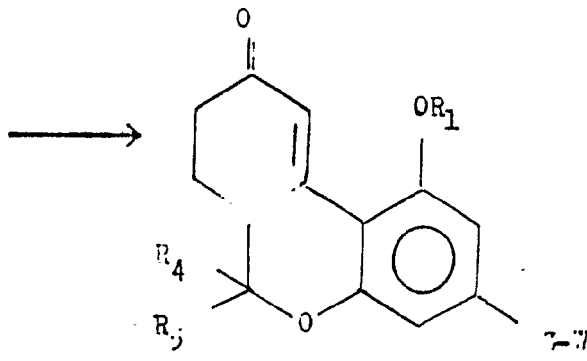
te reductor en este paso puesto que no solamente proporciona rendimientos satisfactorios del producto deseado sino que reacciona bastante lentamente con los solventes hidroxílicos, (metanol, etanol, agua) para permitir su uso como solventes. Se usa por lo general una temperatura de aproximadamente 0°C. a 30°C. Pueden usarse temperaturas más bajas hasta de aproximadamente -70°C. para aumentar la selectividad de la reducción. Las temperaturas más elevadas ocasionan la reacción del borohidruro de sodio con el solvente hidroxílico. Si se desea no requieren temperaturas más elevadas para una reducción determinada, se usan como solventes el alcohol isopropílico o el éter de dimetilo de dietilenglicol.

Los agentes tales como borohidruro de litio o hidruro de aluminio de litio requieren condiciones anhidras y solventes no hidroxílicos (1,2-dimetóxietano, tetrahidrofurano, éter, éter de dimetilo de dietilenglicol).

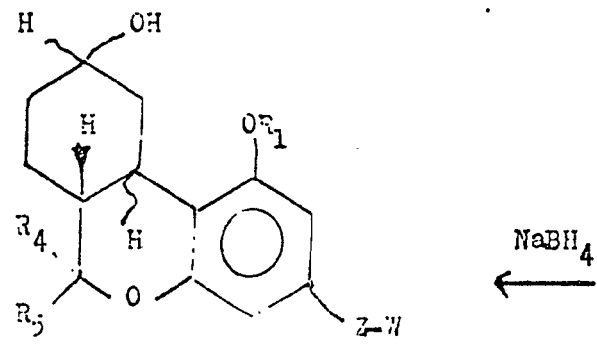
Los compuestos de 9alfa- y 9beta-hidroxi isoméricos se producen en este paso. La secuencia de reacción anteriormente descrita se resume a continuación.



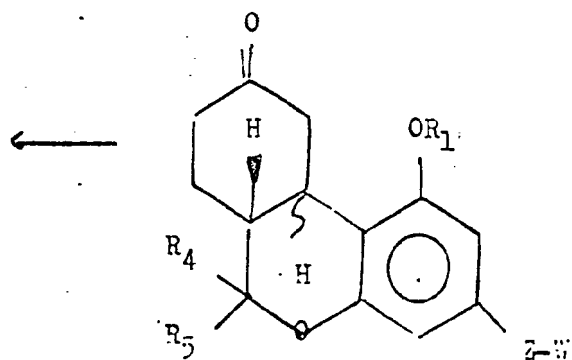
IV



III
II,
NH₃



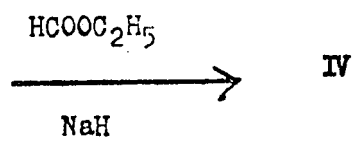
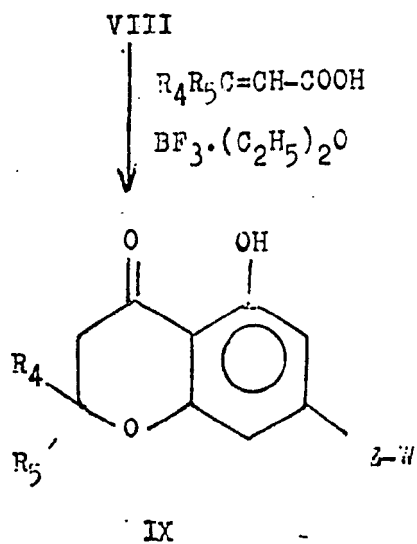
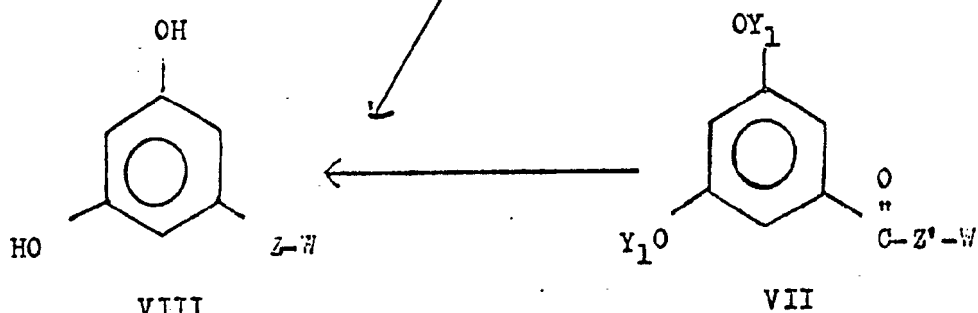
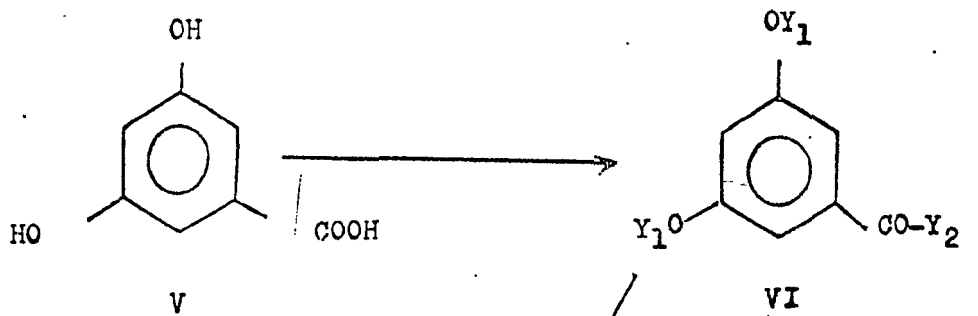
I



II

(+ isómero cis)

Las 5-OR₁-3-hidroxi metilen-2-R₄R₅-7-(Z-W)-4-cromanonas requeridas (IV) se preparan a partir del ácido 3,5-dihidroxibenzoico mediante la siguiente secuencia abreviada:



El material de partida, el ácido 3,5-dihidroxibenzoico (V) se convierte en un compuesto de la fórmula (VI) en donde Y_2 representa un grupo alcoxi, deseablemente metoxi o etoxi para facilidad de preparación, o un grupo amino,; e Y_1 es un grupo protector de hidroxilo, por medio de los métodos descritos en la literatura.

Cuando Z es alquilenos, Y_1 deseablemente es alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono o bencilo. La función del grupo Y_1 es proteger los grupos hidroxilo durante las reacciones subsecuentes. Es esta capacidad para llevar a cabo la función específica; es decir la protección de los grupos hidroxilo, en vez de su estructura, la que es importante. La selección e identificación de los grupos protectores apropiados puede efectuarse fácil y rápidamente mediante personas expertas en el ramo. La apropiabilidad y eficacia de un grupo como un grupo protector de hidroxilo se determinan empleando el grupo en la secuencia de reacción anteriormente ilustrada. Por lo tanto, debe ser un grupo que pueda removerse fácilmente para permitir el restablecimiento de los grupos hidroxilo. El metilo se prefiere como un grupo alquilo protector puesto que puede removerse fácilmente mediante tratamiento con hidrocloreuro de piridina. El grupo bencilo, si se usa como un grupo protector, se remueve mediante hidrogenólisis catalítica o hidrólisis de ácido.

Cuando Z es $-(alq_1)_m-X-(alq_2)_n-$, Y_1 de preferencia es bencilo o un grupo bencilo substituido puesto que puede removerse

subsecuentemente sin perjudicar al grupo Z.

El derivado del ácido di-benzóico protegido (VI) se convierte luego en un compuesto de la fórmula VIII mediante la tecnología conocida. En un procedimiento, el derivado VI se hidroliza en el ácido correspondiente ($Y_2 = OH$), o sal de litio, y se hace reaccionar con el alquil-litio apropiado para producir una cetona de fenilo disustituido con alquilo ($Y_2 = \text{alquilo}$). cuando se usa el metil-litio, el derivado de acetofenona resultante se trata con un reactivo de Grignard ($W-Z'-MgBr$). El aducto intermedio se hidroliza en el alcohol correspondiente que luego se hidrogenoliza para reemplazar el grupo hidroxilo con hidrógeno. Este procedimiento es especialmente útil para aquellos compuestos en donde Z es alquilenos.

Los grupos éster se desbloquean mediante medios apropiados: tratamiento con hidrocloreuro de piridina ($Y_1 = \text{metilo}$) o hidrogenólisis catalítica ($Y_1 = \text{benzilo}$), o mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético, clorhídrico, bromhídrico o ácidos sulfurico, o hidrocloreuro de piridina. La desbenzilación de ácido, desde luego, se usa cuando el grupo $-Z'$ contiene azufre.

Un método adicional para convertir los compuestos de la fórmula VI son aquellos de la fórmula VIII consiste de la reacción de una cetona de la fórmula VI ($Y_2 = \text{alquilo}$) con el derivado de bromuro de trifenilfosfonio apropiado $\text{[(C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+-Z-\text{W}^-]\text{Br}^-$ en presencia de una base (v. gr., hidruro de sodio). La reacción

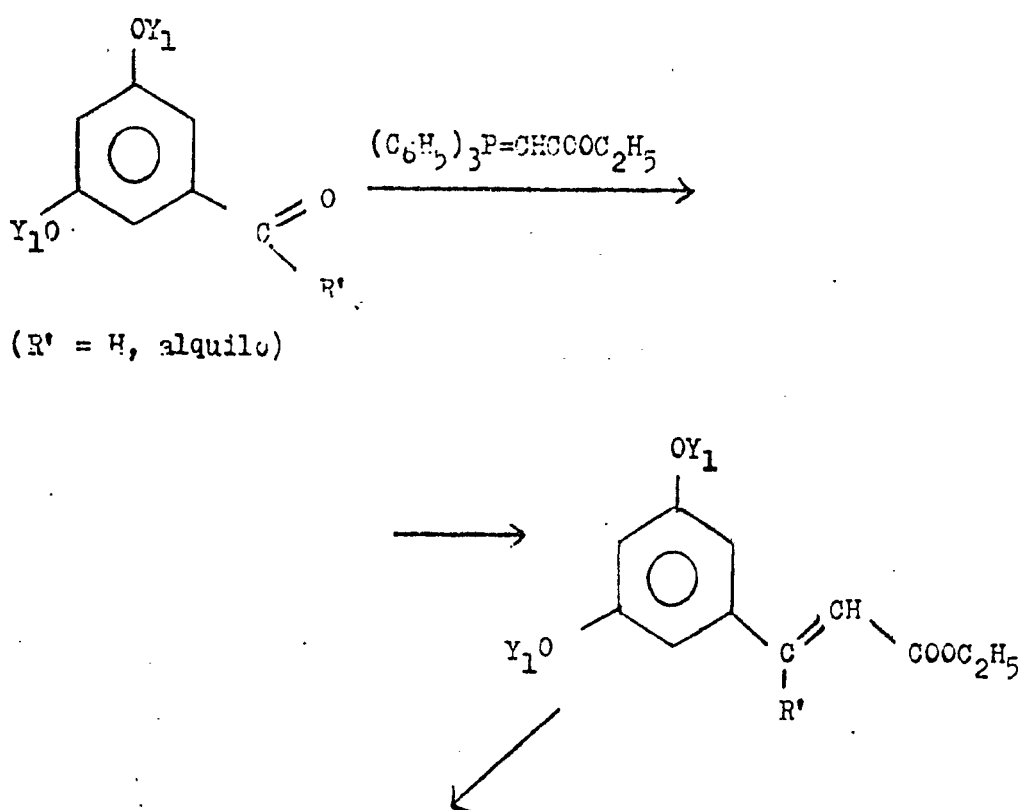
avanza a través de un alqueno que subsecuentemente se hidrogena catalíticamente en el alcano correspondiente (Z-V) y se desbloquea en el compuesto de dihidroxi (VIII). Desde luego, cuando -Z- es $(\text{alq}_1)_m\text{-X-(alq}_2)_n$ e Y_1 es bencilo, la hidrogenación catalítica también da por resultado la disociación de los éteres de bencilo.

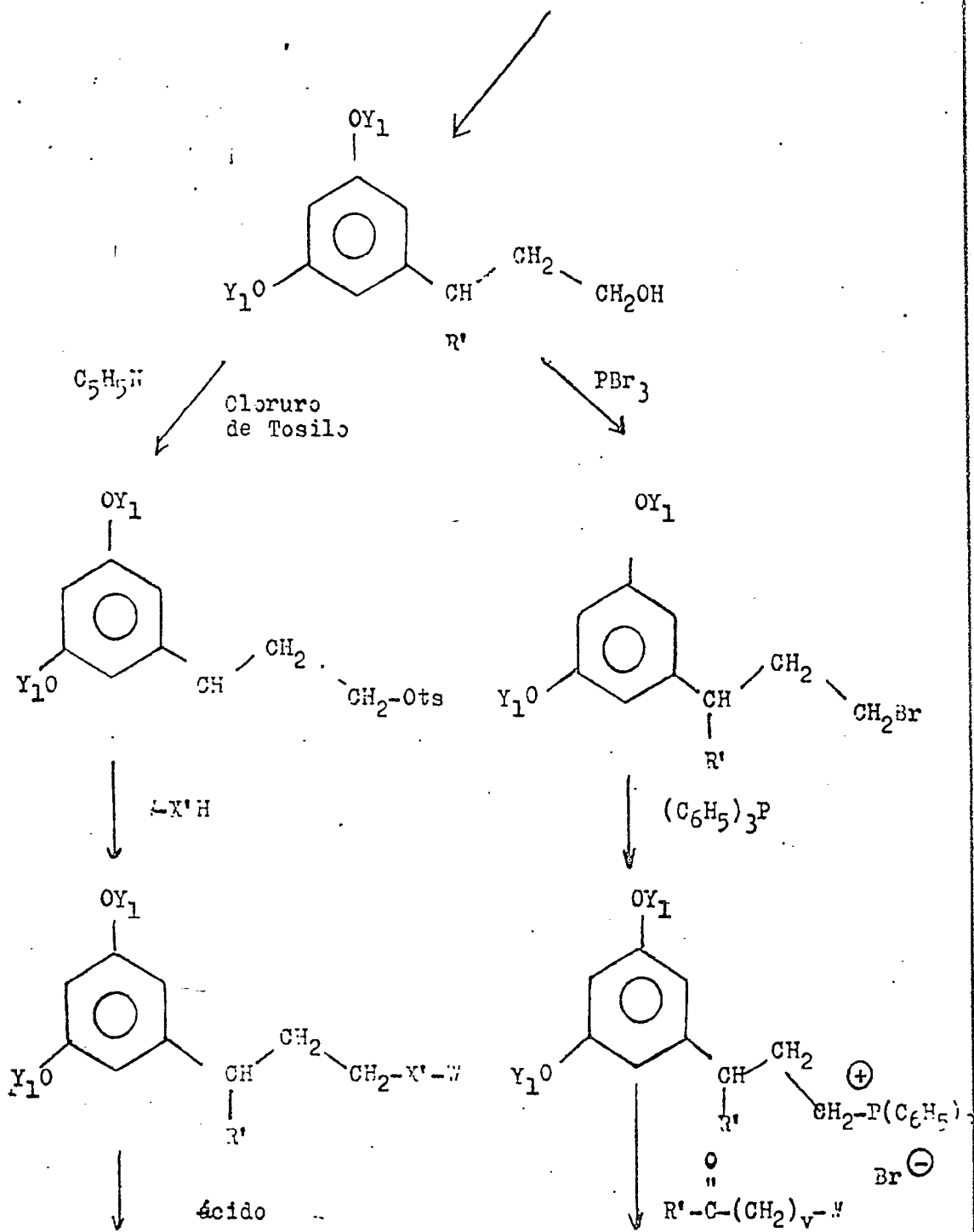
Alternativamente, la conversión de los compuestos de la estructura VI son aquellos de la estructura VIII pueden lograrse mediante la secuencia $\text{VI} \rightarrow \text{VII} \rightarrow \text{VIII}$. En esta secuencia, la di-benzamida protegida (VI, $\text{Y}_2 = \text{NH}_2$) se convierte en la cetona (VII, $\text{Z}' = \text{?}$ menos un grupo CH_2) mediante reacción con el reactivo de Grignard apropiado ($\text{BrMg-Z}'\text{-W}$) seguido por reacción con haluro de metil- o etil-magnesio para formar el carbinol correspondiente. La deshidratación del carbinol, v. gr., con ácido p-toluensulfónico, proporciona el alqueno correspondiente que luego se hidrogena catalíticamente (Pd/C) en el alcano (VIII). Los grupos éter se desbloquean (se convierten en hidroxil) tal y como se ha descrito en lo que antecede.

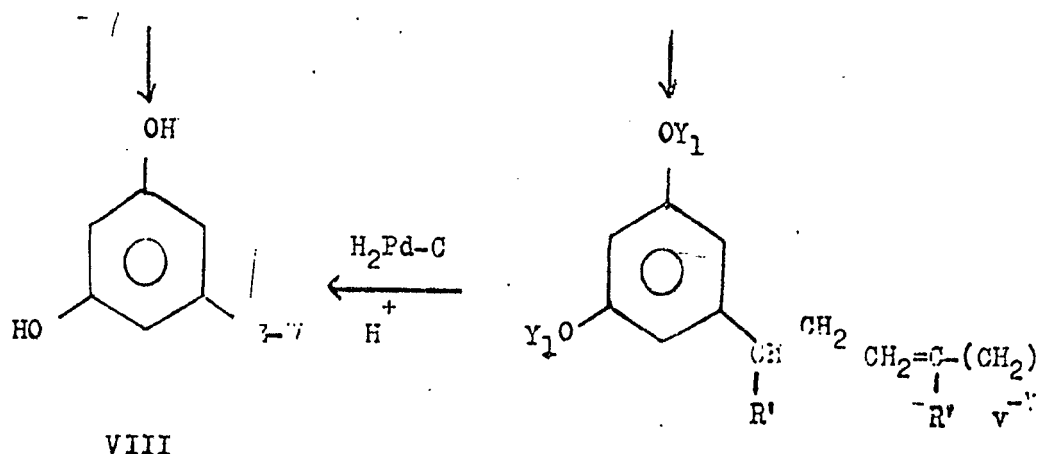
La conversión de VIII en la 4-cromanona (IX) se logra mediante la reacción de VIII con ácido crotonico o un ácido de la fórmula $\text{R}_4\text{R}_5\text{-C=CH-COOH}$ en presencia de eterato de trifluoruro de boro a temperatura de aproximadamente 20° a aproximadamente 125°C . Además, los productos de la estructura IX, produce también un segundo producto, isomérico a IX (7-hidroxi-2,2- R_4R_5 -5-Z-W-4-cromanona).

Las 4-cromanonas de la fórmula IX luego se convierten en derivados de hidroximetileno de la fórmula IV mediante reacción con formiato de etilo e hidruro de sodio.

Los compuestos de la fórmula VIII en donde -Z- es -alquilen-W o $-(\text{alq}_1)-\text{X}'-(\text{alq}_2)_n-$ en donde (alq_1) , (Alq_2) , " y n son como se ha definido en lo que antecede y X' es O ó S, se obtiene mediante la siguiente secuencia:







El primer paso en la secuencia anteriormente citada (la reacción de Wittig) proporciona oportunidad, mediante la selección de los reactivos apropiados, de producir compuestos que tienen grupos alqueno de cadena recta o de cadena ramificada. En la ilustración proporcionada, el valor de R' como metilo o etilo permite la formación de un compuesto que tiene sustitución de alquilo en el átomo de carbono (alfa) adyacente al grupo fenilo. La sustitución de un grupo metilo o etilo en otros sitios, v. gr., el átomo de beta-carbono del grupo alqueno, se logra mediante la selección del trifenilfosforano de alquilideno de carboalcoxi apropiado, v. gr., $(C_6H_5)_3P=C(R')-COOC_2H_5$. El éster no saturado producido de esta manera se reduce en el alcohol saturado correspondiente mediante reacción con hidruro de aluminio de litio, generalmente en presencia de una cantidad pequeña de cloruro de aluminio. Alternativamente, cuando Y₁ es otro que no sea bencilo (v. gr., metilo), el alcohol se produce mediante reducción catalítica del éster no saturado usando paladio sobre carbono, seguido por tratamiento del éster saturado producido de esta manera con hidruro de aluminio de litio. La conversión del alcohol en el tosilato o mesilato correspondiente seguido por alquilación del tosilato o

mesilato con una sal de metal alcalino con reactivo de $HX'-(alq_2)-W$ apropiado, y finalmente la remoción de los grupos protectores (Y_1) proporciona el resorcinol deseado. Cuando X' es azufre, el grupo protector es metilo.

Una variación de la secuencia anteriormente citada consiste de la bromación del alcohol en vez de convertir el mismo en el tosilato o mesilato. El tribromuro de fósforo es un agente de bromación conveniente. El derivado de bromo luego se hace reaccionar con el $HX'-(alq_2)-W$ apropiado en presencia de una base apropiada (reacción de Williamson).

Los compuestos de bromo sirven también como intermedios valiosos para aumentar la longitud de la cadena de l residuo de alquileo en la secuencia anteriormente citada a fin de proporcionar compuestos en donde l es -alquileo. El procedimiento consiste de tratar el derivado de bromo con trifenilfosfina para producir el bromuro de trifenil-fosfonio correspondiente. La reacción del bromuro de trifenilfosfonio con el aldehído o cetona apropiado en presencia de una base tal como hidruro de sodio o *n*-butil-litio proporciona un derivado no saturado que luego se hidrogena catalíticamente en el compuesto saturado correspondiente.

En esta variación, el valor del grupo protector (Y_1) que se selecciona depende de la secuencia específica que se haya seguido. Cuando la secuencia vertical a la derecha, es la que se usa, el bencilo es el grupo protector preferido debido al pa-

so de hidrogenación catalítica. El metilo es el grupo protector preferido cuando se sigue la secuencia vertical izquierda, puesto que se remueve convenientemente mediante tratamiento con un ácido tal como se describe en la presente.

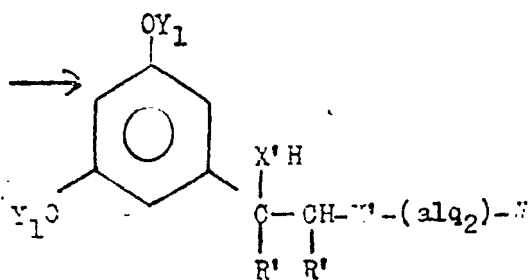
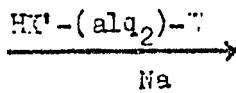
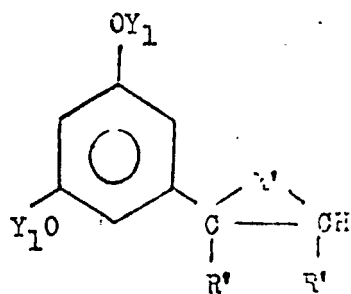
Los compuestos de la fórmula II en donde $-Z-$ es $-(\text{alq}_1)_m-$ o $-(\text{alq}_2)_n-$ y X es $-\text{SO}-$ ó $-\text{SO}_2-$ se obtienen mediante oxidación de los compuestos correspondientes en donde X es $-\text{S}-$. El peróxido de hidrógeno es un agente conveniente para la oxidación de los tioéteres en sulfóxidos. La oxidación de los tioéteres en las sulfonas correspondientes se logra convenientemente por medio de un perácido tal como ácido perbenzoico, perftálico, o *m*-cloroperbenzoico. Este último perácido es especialmente útil puesto que se remueve fácilmente en ácido *m*-clorbenzoico que es el subproducto.

Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito por Fahrenholtz, y otros, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 5934-5941 (1967). Este procedimiento consiste de la condensación de Von Pechmann de 3,5-dihidroxibenceno substituido con $-Z-$ apropiado con dietil-alfa-acetoglutarato en presencia de un oxiclورو de fósforo. El etil-5-hidroxi-4-metil-7-(Z)-cumarin-3-propionato producido de esta manera luego se ciliza en la 7,10-dihidro-1-hidroxi-3-(Z)-6H-dibenzo[*b,d*]piran-6,9(8H)-diona mediante reacción con hidruro de sodio en dimetilsulfóxido. El dibenzo[*b,d*]pirano producido de esta manera se convierte en el deriva-

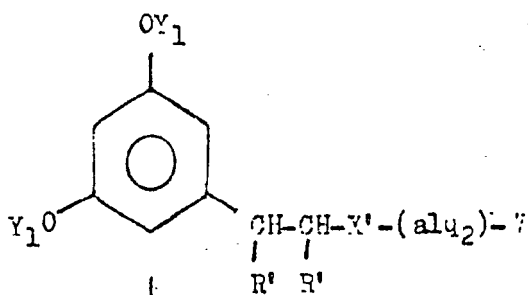
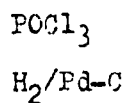
do de 9-cetal correspondiente mediante reacción con etilenglicol y ácido p-toluensulfónico. El tratamiento del cetal con el yoduro de magnesio de alquilo apropiado seguido por hidrólisis ácido proporciona la dl-6a,7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dialquil-3-(Z-W)-6H-dibenzo[b,d]piran-9-(8H)-ona. La reducción de Birch del compuesto dihidro producido de esta manera proporciona el compuesto de tetrahidro correspondiente, que se convierte en el compuesto de 1,9-dihidroxi que tiene la fórmula I, mediante reducción con borohidruro de sodio tal y como se ha descrito en lo que antecede.

Un método adicional para elaborar los compuestos de la fórmula VIII en donde Z es $(Alq_1)-Y-(Alq_2)-W$ consiste de la reacción del óxido de 3,5-(di-hidroxi protegido)estireno con un alcohol o ticalcohol $(H'-Y-(Alq_2)-W)$ como su sal de metal alcalino (de preferencia sodio o potasio). El metilo es un grupo protector preferido para los óxidos de 3,5-dihidroxi-estireno debido a su facilidad de remoción. El compuesto de éter de hidroalquilo de 3,5-(di-hidroxi protegido)fenilo resultante (fórmula VIII-A) se convierte en el éter de alquilo correspondiente (fórmula VIII-B) mediante tratamiento con oxiclорuro de fósforo seguido por deshalogenación del derivado de cloro producido de esta manera por medio de hidrógeno sobre paladio. La remoción de los grupos protectores tal y como se describe en lo que antecede proporciona el compuesto deseado. La secuencia de reacción se presenta a continuación (Y_1 = bencilo, alquilo que tiene de una a cuatro átomos de carbono; H' es O, S; R' = H, CH_3 , C_2H_5 puede ser igual

o diferentes.

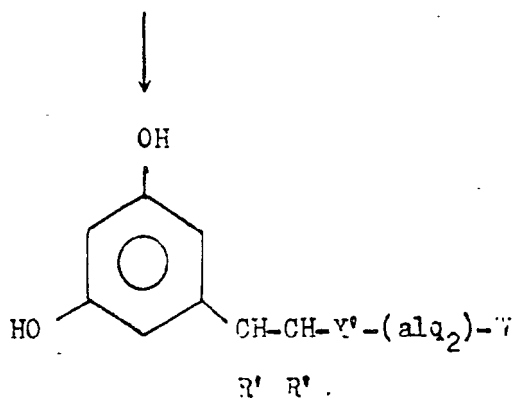


VIII-A



VIII-B





Los ésteres de los compuestos de las fórmulas II y III en donde R_1 es alcancilo o $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_2\text{R}_3$ se preparan rápidamente haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula II ó III con ácido alcanónico apropiado o ácido de la fórmula $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_2\text{R}_3$ en presencia de un agente de condensación tal como dicitclohexilcarbodiimida. Alternativamente, se preparan mediante reacción de un compuesto de la fórmula II ó III con el cloruro o anhídrido de ácido alcanónico apropiado, v. gr., cloruro de acetilo o anhídrido acético, en presencia de una base tal como piridina.

Los ésteres de los compuestos de la Fórmula I en donde cada uno de los grupos R y R_1 se esterifica, se preparan mediante acilación de acuerdo con los procedimientos anteriormente descritos. Los compuestos en donde se acila solamente el grupo 9-hidroxi se obtiene mediante hidrólisis suave del derivado de 1,9-diacilo correspondiente, aprovechándose la ventaja de la mayor facilidad de la hidrólisis del grupo acilo fenólico. Los compuestos de la fórmula I en donde solamente se esterifica el grupo 1-hidroxi se obtiene mediante reducción de borohidruro

que la cetona de la fórmula II correspondiente esterificado en la posición 1. Los compuestos de la fórmula I producidos de esta manera que llevan una sustitución de 1-acil-9-hidroxi sustitución de 1-hidroxi-9-acilo pueden luego acilarse adicionalmente con un agente de acilación diferente para producir un compuesto diesterificado de la fórmula I, en donde el grupo éster en las posiciones 1 y en las posiciones 9 son diferentes.

Las propiedades analgésicas de los compuestos de esta invención se determinan mediante pruebas usando estímulos nociceptores.

Pruebas Usando Estímulos Nociceptores Térmicos

a) Prueba Analgésica de la Plancha Caliente del Ratón

El método usado se modifica de acuerdo con Woolfe y MacDonald, J. Pharmacol. Exp. Ther., 80, 300-307 (1944). Un estímulo de calentamiento controlado se aplica a las patas del ratón en una placa - de aluminio de un grueso de 3.18 milímetros. Una lámpara de calentamiento infrarroja reflectora de 250 vatios, se coloca debajo del fondo de la placa de aluminio. Un regulador térmico, conectado con termistores en la superficie de la placa, programa la lámpara de calentamiento para mantener una temperatura constante de 57°C. Cada ratón se deja caer sobre un cilindro de vidrio (de 16.51 centímetros de diámetro) que descansa sobre la plancha caliente y la sin-

cronización se comienza cuando las patas del animal tocan la plancha. El ratón se observa a las 0.5 y 2 horas después del tratamiento con el compuesto de prueba durante los primeros movimientos "rápidos" de una o ambas de las patas traseras, o hasta que hayan transcurrido 10 segundos sin que se efectúen estos movimientos. La morfina tiene un $EM_{50} = 4-5.6$ miligramos por kilogramo (s.c.).

b) Prueba Analgésica de Sacudida Rápida de la Cola del Ratón

La prueba de la sacudida rápida de la cola en los ratones se modifica de acuerdo con D'Amour y Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, 74-79 (1941), usando calor de alta intensidad controlado aplicado a la cola. Cada ratón se coloca en un cilindro de metal de ajuste apretado, con la cola sobresaliendo a través de un extremo. Este cilindro se coloca a fin de que la cola quede plana sobre una lámpara de calentamiento oculta. Al comienzo de la prueba, una bandera de aluminio sobre la lámpara se estira hacia atrás, permitiendo que el haz de luz pase a través de la hendidura y se enfoque en el extremo de la cola. Un sincronizador se activa simultáneamente. La latencia de una sacudida rápida repentina de la cola se asegura. Los ratones no tratados por lo general reaccionan dentro de los 3 a los 4 segundos después de exponerse a la lámpara. El punto final para protección es de 10 segundos. Cada ratón se prueba a las 0.5 y 2

horas después de tratarse con morfina y el compuesto de prueba. La morfina tiene un EM_{50} de 3.2 a 5.6 miligramos por kilogramo (s.c.).

c) Procedimiento de Inmersión de Cola

El método es una modificación del procedimiento desarrollado por Benbasset y otros, Arch. int. Pharmacodyn., 122, 434 (1959). Los ratones albino macho (de 19 a 21 gramos) de la cepa Charles River CD-1 se pesaron y se marcaron para identificación. Cinco animales se usan normalmente en cada grupo de tratamiento de la droga con cada animal sirviendo como su propio control. Para fines de selección general, los nuevos agentes de prueba se administran primero a una dosis de 56 miligramos por kilogramo intraperitoneal o subcutáneamente, que se suministra en un volumen de 10 mililitros por kilogramo. Antes del tratamiento de la droga y a las 0.5 y 2 horas después de la administración de la droga, cada animal se coloca en un cilindro. Cada cilindro se proporciona con agujeros para permitir ventilación adecuada y se cierra mediante un tapón de nylon redondo a través del cual sobresale la cola del animal. El cilindro se mantiene en posición vertical y la cola se sumerge completamente en un baño de agua de temperatura constante (36°C.). El punto final para cada prueba es un jalón enérgico de la cola acoplado con una respuesta motor. En algunos casos, el punto final puede ser menos vigoroso después de

la administración de la droga. Para impedir daño al tejido indebido, la prueba se da por terminada y la cola se quita del baño de agua dentro de los 10 segundos. La latencia de la respuesta se registra en segundos hasta los más próximos 0.5 segundos. Un control de vehículo y una norma de potencia conocida se prueban simultáneamente con los candidatos seleccionados. Si la actividad de un agente de prueba no ha regresado a los valores de la línea de referencia al punto de prueba de 2 horas, se determinan las latencias de la respuesta a las 4 y 6 horas. Se efectúa una medida final de 24 horas si se observa todavía actividad al final del día de la prueba.

Prueba Usando Estímulos Nociceptores Químicos

Supresión de Contorsiones Inducidas por un Irritante de Fenilbenzoquinona

Los grupos de 5 ratones Carworth Farms CF-1 se tratan previamente de manera subcutánea u oralmente con una solución salina, morfina, codeína o el compuesto de prueba. Veinte minutos (si se tratan subcutáneamente) o cincuenta minutos (si se tratan oralmente) después, cada grupo se trata con una inyección intraperitoneal de fenilbenzoquinona, un irritante que se sabe que produce contracciones abdominales. Los ratones se observan durante 5 minutos para determinar la presencia o ausencia de contorsiones comenzando 5 minutos después de la inyec-

ción del agente irritante. La EM_{50} de los pretratamientos de la droga para bloquear las contorsiones se asegura.

Pruebas Usando Estímulos Nociceptores de Presión

Efecto en el Procedimiento de Haffner de Pinchado de Cola

Se usa una modificación del procedimiento de Haffner, Experimentelle Prüfung Schmerzstillender Mittel Deutch Med. Wochr., 55, 731-732 (1929) para asegurar los efectos del compuesto de prueba sobre las respuestas de ataque agresivas producidas mediante un estímulo al pinchar la cola. Se usan ratas albino macho (50 a 60 gramos) de la cepa Charles River (Sprague-Dawley) CD. Antes del tratamiento con la droga, y de nuevo a las 0.5, 1, 2 y 3 horas después del tratamiento, se sujeta una abrazadera de "retención" Johns Hopkins de 6.35 centímetros en la raíz de la cola de la rata. El punto final en cada prueba es un comportamiento de atacar y morder claro dirigido al estímulo desagradable con la latencia para el ataque registrado en segundos. La abrazadera o pinza se quita a los 30 segundos sino ha ocurrido todavía el ataque y la latencia de la respuesta se registra a los 30 segundos. La morfina es activa a 17.8 miligramos por kilogramo (i.p.).

Pruebas Usando Estímulos Nociceptores Eléctricos

La Prueba de "Vacilación-Salto"

Se usa una modificación del procedimiento de vacilación-salto de Tenen, Psychopharmacologia, 12, 278-285 (1968) para determinar los umbrales del dolor. Unas ratas albino macho (de 175 a 200 gramos) de la cepa Charles River (Sprague-Dawley)CD son las que se usan. Antes de recibir la droga, las patas de cada rata se sumergen en una solución de glicerol/salina al 20 por ciento. Los animales luego se colocan en una cámara y se someten a una serie de choques de un segundo con las patas las cuales se suministran en intensidad aumentada a intervalos de 30 segundos. Estas intensidades son de 0.26, 0.39, 0.52, 0.78, 1.05, 1.31, 1.58, 1.86, 2.13, 2.42, 2.72 y 3.04 mA. Cada comportamiento del animal se clasifica para determinar la presencia de (a) vacilación, (b) chillido y (c) salto o movimiento de avance rápido al iniciarse el choque. Una sola serie ascendente de intensidades de choque se suministra a cada rata justamente antes de la 0.5, 2, 4 y 24 horas subsiguientes en tratamiento con la droga.

Los resultados de las pruebas anteriormente citadas se registran como el porcentaje del efecto máximo posible ($\%$ de EMP). El porcentaje del efecto máximo posible de cada grupo se compara estadísticamente con el porcentaje del efecto máximo posible de la norma y los valores de control antes de recibir la droga. El porcentaje del efecto máximo posible se calcula de la siguiente manera:

$$\% \text{ de EMP} = \frac{\text{tiempo de prueba} - \text{tiempo de control}}{\text{tiempo de interrupción} - \text{tiempo de control}} \times 100$$

Los compuestos de la presente invención son analgésicos activos a través de la administración oral y parenteral y se administran convenientemente en forma de una composición. Esta composición incluye un portador farmacéutico que se selecciona sobre la base de la vía de administración seleccionada y la práctica normal farmacéutica. Por ejemplo pueden administrarse en la forma de pastillas, píldoras, polvos o gránulos que contienen excipientes tales como almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla, etc. Pueden administrarse en cápsulas, mezcladas con excipientes iguales o equivalentes. Pueden también administrarse en la forma de suspensiones orales, soluciones, emulsiones, jarabes y elixiris que pueden contener agentes de sabor y colorantes. Para la administración oral de los agentes terapéuticos de esta invención, son apropiadas para la mayoría de las aplicaciones las pastillas o cápsulas que contienen de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 miligramos.

El doctor determinará la dosificación que sea más apropiada para el paciente individual y la cual variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente específico y la vía de administración. Por lo general, sin embargo, la dosificación analgésica inicial en adultos puede variar de 0.01 a 500 miligramos por día en dosis individuales o divididas. En muchos casos, no es necesario exceder de una dosis de 100 miligramos diarios. La escala de dosificación oral preferida es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 300 miligramos por día; la escala prefe-

rida es de aproximadamente 0.10 a aproximadamente 50 miligramos por día. La dosis parenteral preferida es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 miligramos por día; la escala preferida es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 miligramos por día.

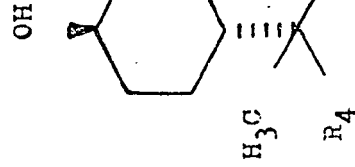
Por medio de los procedimientos anteriormente citados, se determinan la actividad analgésica de varios compuestos de esta invención y de ciertos compuestos del ramo anterior. Los datos se dan a conocer en términos de efecto máximo posible.

Las siguientes abreviaciones se usan en los cuadros:

PBQ = contorsiones inducidas por fenilbenzoquinona;
TF = sacudida rápida de la cola; HP = plancha caliente; RTC = abrazadera o pinza para la cola de la rata; FJ = vacilación-salto; y TI = ensayo de inmersión de cola.

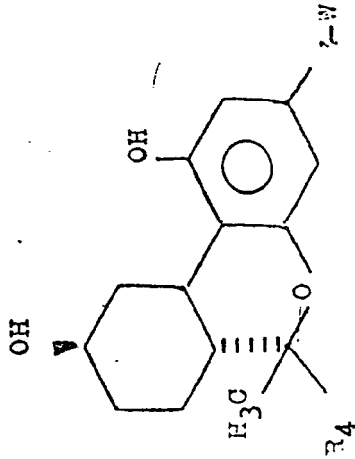
CUADRO I. ACTIVIDAD ANALGESICA (DE₅₀- miligramos/kilogramos)

R ₄	-R ₄ -	PB ₂	TF	HP	RTC 1 hora	FJ 2 horas	TI 1/2 hora
CH ₃	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅				N.P.	N.P.	N.P.
CH ₃	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	5.0	>10	>10	N.P.	N.P.	N.P.
CH ₃	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅	0.062	0.32	0.75	1.8	0.11	0.30
CH ₃	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₅	1.33	2.8	3.9	>3.2	0.42	3.5
H	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅ (a)	0.94	1.6	5.6	N.P.	N.P.	N.P.
H	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅ (b)						
CH ₃	-O-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	0.21	1.3	3.2	N.P.	N.P.	N.P.
CH ₃	-O-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅	0.11	0.33	0.76	1.9	0.44	0.40



CUADRO I (CONTINUACION)

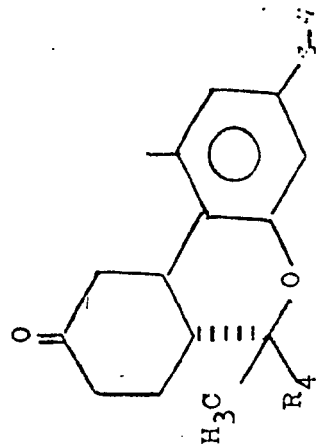
R ₄	-R ₄ -	FB ₁	TF	HP	RTC 1 hora	FJ 2 horas	TI 1/2 hora
CH ₃	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -O-C ₆ H ₅	0.39	1.2	10	N.P.	N.P.	N.P.
CH ₃	-O-CH(CH ₃)-C ₅ H ₁₁	0.16	0.46	1.2	0.34	0.30	0.70
CH ₃	-O-C ₆ H ₁₁	5.3	> 10	> 10	N.P.	N.P.	N.P.
CH ₃	-C ₅ H ₁₁	0.68	3.2	> 17.8	58	8	13
CH ₃	-CH(CH ₃)-CH(CH ₃)-C ₅ H ₁₁	0.10	0.35	1.1	0.44	0.11	0.38
CH ₃	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -O-C ₆ H ₅	0.1-1.0					
CH ₃	-CH ₂ (CH ₃)-(CH ₂) ₄ -4-piridilo	0.17					
morfina		0.8	3.8	4.7	2.9 (1/2 hora)	N.P.	4.0



(a) Componente A del Ejemplo 5, compuesto quinto

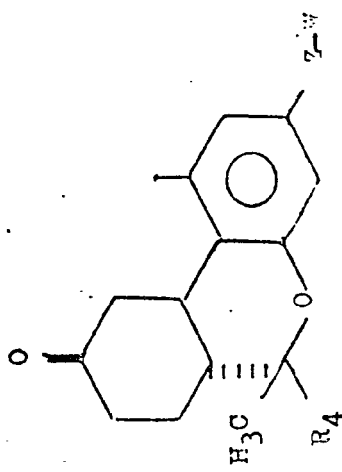
(b) Componente B del Ejemplo 5, compuesto quinto

CUADRO II. ACTIVIDAD ANALGESICA (DE₅₀-miligramos/kilogramos)



R ₄	-7-7	PBQ	TF	HP	RTC	PJ	TI
CH ₃	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅		N.P.	N.P.	NCF.	N.P.	N.P.
CH ₃	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	6.0	5.6-10	>10	N.P.	N.P.	N.P.
CH ₃	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅		10	>10	N.P.	N.P.	N.P.
CH ₃	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₅						
H	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅ (b)	3.0	7.5-10	10-32	N.P.	N.P.	N.P.
CH ₃	-O-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅		>10	>10	N.P.	N.P.	N.P.
CH ₃	-O-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅	1.3	3.6	>10	N.P.	N.P.	N.P.
CH ₃	-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -O-C ₆ H ₅	10-15	>10	>10	N.P.	N.P.	N.P.

CUADRO II (CONTINUACION)



R ₄	PB ₂	TF	HP	RTC	FJ	TI
-O-CH(CH ₃)-C ₅ H ₁₁	2.6	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.	N.P.
-O-C ₆ H ₁₁	0.86	1-3.2	> 5.6	N.P.	N.P.	N.P.
-OH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -(4-C ₅ H ₄ N)	> 56	> 56				
-C ₅ H ₁₁	0.24	1.25	5.6	3.2	0.66	3.2
-CH(CH ₃)-CH(CH ₃)-C ₅ H ₁₁	5-10					
-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -O-C ₆ H ₅						

(b) una mezcla de 2 diastereómeros.

Su utilidad antihipertensiva se determina mediante su capacidad para disminuir la presión sanguínea de las ratas y perros hipertensivos conscientes hasta un grado estadísticamente significativo cuando se administra oralmente a los huéspedes a las dosificaciones anteriormente mencionadas.

Su actividad tranquilizante se demuestra mediante la administración oral a las ratas a dosis desde aproximadamente 0.01 a 50 miligramos por kilogramo, con disminuciones subsecuentes en la actividad motor espontánea. La escala de la dosificación diaria en los mamíferos es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 miligramos.

Además de sus actividades analgésicas, hipotensiva y tranquilizante, los compuestos de la fórmula I también son útiles como agentes inmunosupresores y antisecretorios.

El efecto antisecretorio gástrico en perros (Heidenhain) se determina mediante el siguiente procedimiento.

La actividad antisecretoria gástrica se estudia en perros de la raza Heidenhain conscientes, que se han hecho ayunar durante la noche usando pentagastrina, histamina o alimento para estimular el rendimiento de ácido. La pentagastrina o histamina se administra como una infusión continua de una vena superficial de la pata a dosis que se determinan anteriormente para estimular el rendimiento de ácido casi máximo desde la bolsa gástrica. El estímulo de alimento consiste de una mitad de una mitad de lata de Ken-I-Ration (aproximadamente 220 gramos)

para perro; se usan perros que pesan de 9 a 12.5 kilogramos. El jugo gástrico se recoge a intervalos de 30 minutos después del comienzo de una infusión de histamina o pentagastrina o la ingerencia de un producto alimenticio normal. Se efectuaron un total de diez recolecciones para cada perro durante un experimento. La droga se administra oralmente a niveles de 0.01 a 50 miligramos por kilogramo después de la tercera recolección del jugo gástrico. Todos los volúmenes de las muestras se registraron y la concentración del ácido se determinó evaluando alícuotas de la muestra (1.0 mililitros) a un pH de 7.4 con NaOH de concentración de 0.1N usando un medidor de pH (Radiómetro) y una autobureta. La droga se proporciona oralmente después de colocarla en cápsulas de gelatina.

La actividad inmunosupresora se evalúa por medio de un procedimiento de ensayo de cultivo de linfocito mezclado. Este ensayo mide los efectos de los compuestos de prueba en la proliferación de linfocitos estimulada con antígeno. Las células del linfocito del vaso de los ratones BALB/C y C57BL/6, 3×10^6 células de cada cepa se suspenden en 2.0 mililitros de un medio exento de suero que contiene el compuesto de prueba y se incuban a temperatura de 37°C. en una atmósfera de dióxido de carbono al 10 por ciento. Las condiciones del cultivo así como la técnica se describen por R. W. Dutton en J. Exp. Med., 122, 753 (1965) y del medio celular se describe por T. T. Heber en J. Retic. Soc., 8, 37 (1970). La

mitad del medio, 1 mililitro, se reemplaza con un medio fresco cada 24 horas. La incorporación de ^3H -TdR (impulso de 24 horas) en el ácido desoxiribonucleico se determina luego mediante precipitación del ácido tricloroacético del ácido desoxiribonucleico y la evaluación de la radioactividad en un contador de escintilación del líquido. El porcentaje de inhibición se determina comparando cada cultivo mezclado tratado con el compuesto de prueba con el cultivo mezclado de control.

EJEMPLO 1

dl-5-Hidroxi-2,2-dimetil-7-(1-metil-4-fenilbutil)-
4-cromanona

Una mezcla de 2-(3,5-dihidroxifenil)-5-fenilpentano (9.6 gramos) y ácido 3-metilcrotonico (4.5 gramos) se calienta a temperatura de 125°C . bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añade éterato de trifluoruro de boro (8.7 mililitros). Después de someterse a reflujo durante una hora, la reacción se enfría y se añade agua (10 mililitros) seguido por hidróxido de sodio de concentración 6N (40 mililitros). La mezcla de reacción se calienta durante 5 minutos en un baño de vapor, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico de concentración 6N. La capa acuosa se extrae con éter (3 veces 100 mililitros) y los extractos de éter combinados se lavan con bicarbonato de sodio al 10 por ciento (1 de 25 mililitros) y agua (1 por 25 mililitros).

La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para proporcionar 12.7 gramos de un aceite crudo que se purifica mediante cromatografía de gel de sílice para rendir 5.0 gramos de la dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(1-metil-4-fenilbutil)-4-cromanona, como un aceite incoloro.

Espectro Infrarrojo: (CHCl₃) C=O 1635 cm⁻¹.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} CDCl₃

1-1.7 (m, 7, alfa-metilo, etileno), 1.5 (s, 6, gem-dimetilo), 2.3-2.9 (m, 3, benfílico-metileno, metinilo), 2.65 (s, 2, alfa-metileno), 6.1-6.3 (m, 2, aromático), 6.2-7.4 (m, 5, aromático), 11.53, 11.63 (d, 1, hidroxilo).

De manera semejante, el 2-(3,5-dihidroxifenil)-6-fenilhexano se convierte en la dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(1-metil-5-fenilpentil)-4-cromanona (un aceite):

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} CDCl₃

1.2 (d, 3, alfa-metilo, J = 7 cps), 1.4 (s, 6, gem dimetilo), 1.0-1.9 \int m, 6, O-CH² 2-(CH₂)₃-C(CH₃)-Ar⁷, 2.3-2.8 (m, 3, benfílico-metileno, metinilo), 2.7 (s, 2, alfa-metileno), 6.2-6.4 (m, 2, aromático), 7.1-7.3 (m, 5, aromático), 11.6 (s, 1, hidroxilo);

El 1-(3,5-Dihidroxifenil)-2-feniletano se convierte en la 5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(2-feniletil)-4-cromanona (un aceite):

Espectro Infrarrojo: (CHCl₃) C=O 1645 cm⁻¹

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} CDCl₃

1.45 (s, 6, gem dimetilo), 2.65 (s, 2, alfa-metileno), 2.85 (s,

4, etileno), 6.25, 6.3 (2d, 2, aromático), 7.2 (3, 5, aromático, 11.6 (S, 1, hidroxilo-recubrimiento de D₂O).

Espectroscopia de Masa: (mol. ion) 296

El 2-(3,5-Dihidroxifenil)-4-fenilbutano se convierte en la dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(1-metil-3-fenilpropil)-4-cromanona (un aceite):

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: $\begin{matrix} \text{TMS} \\ \text{CDCl}_3 \end{matrix}$

1.3 (d, 3, metilo), 1.45 (3, 6, gem dimetilo), 1.55-2.1 (M, 2, metileno), 2.25-2.75 (M, 3, bencílico-metileno, metinilo), 6.15 (d, 2, aromático), 7.1 (3, 5, aromático), 11.6 (S, 1, hidroxilo-recubrimiento de D₂O).

Espectroscopia de Masa: (mol. ion) 324

El 2-(3,5-dihidroxifenil)-5-fenilpentano (5.27 gramos) se convierte mediante reacción con eterato de trifluoruro de boro (4.81 mililitros) y ácido crotonico (2.08 gramos de ácido recién destilado) en vez del ácido 3-metilcrotonico en dl-5-hidroxi-2-metil-7-(1-metil-4-fenilbutil)-4-cromanona:

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: $\begin{matrix} \text{TMS} \\ \text{CDCl}_3 \end{matrix}$

1.1 (D, 3, alfa-metilo, J = 7 Hz), 1.4 (D, 3, 2-metil, J = 7 Hz), 1.3-1.6 (M, 4-etileno), 2.2-2.9 (M, 5, alfa-metileno, bencílico-metileno, metinilo), 4.5 (M, 1, éter de metinilo), 6.1, 6.2 (2D, 2, aromático, J = 1 Hz), 6.9-7.4 (M, 5, aromático), 11.7 (S, 1, OH fenólico).

El 4-(3,5-dihidroxifenil)-1-fenoxipentano se convierte en la dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(1-metil-4-fenoxibutil)-4-cromanona, un aceite de color amarillo claro;

Espectroscopia de Masa: (mol. ion) 354

R_f = 0.61 (gel de sílice, 18-benceno:1-acetato de etilo)

Análisis: Calculado para C₂₂H₂₆O₄: C, 74.55; H, 7.39%

Encontrado: C, 74.56; H, 7.36%

El 4-(3,5-dihidroxifenil)-1-(4-piridil)pentano se convierte en la dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7- $\bar{\bar{1}}$ -1-metil-4-(4-piridil)butil-4-cromanona, un aceite:

R_f = 0.39 (gel de sílice, 1-benceno:1-acetato de etilo)

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$

1-1.90 (m, 1,3-H, metileno, doblete de metilo a 1.20, J = 7 Hz, y singulete de gem-dimetilo a 1.5); 2.43-2.80 (m, 5-H, metileno, metinilo, incluyendo singulete (dos C-3 H a 2.71); 6.26 (b.d. S, 1-H, aromático); 6.33 (b.d. S, 1-H, aromático); 7.00-7.20 (b.d. D, 2-H, piridina aromática); 7.25 (b.d. S, 1-H, hidroxilo); 8.41-8.61 (b.d. D, 2-H, piridina aromática).

La dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(1-metil-3-fenoxipropil)-4-cromanona se prepara a partir de 3-(3,5-dihidroxifenil)-1-fenoxibutano como un aceite.

R_f = 0.7 (gel de sílice, 18-benceno:1-acetato de etilo)

Espectroscopia de Masa: (mol. ion) 340

Análisis: Calculado para C₂₁H₂₄O₄: C, 74.09; H, 7.11%

Encontrado : C, 74.04; H, 7.19%

La dl-2-(3,5-Dihidroxifenil)-1-(2-feniletoksi)propano se convierte en la dl-2,2-dimetil-5-hidroxi-7- $\bar{\bar{1}}$ -1-metil-2-(2-feniletoksi)etil-4-cromanona (un aceite).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} _{CDCl₃}

1.21 (d, J=7Hz, metilo), 1.48 (s, gem dimetilo), 2.73 (s, C-3 metileno), 2.86 (+, J=7Hz, CH₂Ph), 2.9 (m, metina), 3.50 (d, J=7Hz, -CH₂O-), 3.68 (t, J=7Hz, -OCH₂-), 6.31 (d, J=1Hz, ArH), 6.38 (d, J=1Hz, ArH), 7.26 (s, Ph) y 13.33 (s, fenol).

EJEMPLO 2

dl-5-Hidroxi-3-hidroxi metileno-2,2-dimetil-7-(1-
metil-4-fenilbutil)-4-cromanona

Al hidruro de sodio obtenido lavando hidruro de sodio al 50 por ciento o una dispersión de aceite mineral (6.67 gramos) con pentano se añade por gotas, a través de un período de 30 minutos, una solución de dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(1-metil-4-fenilbutil)-4-cromanona (4.7 gramos) y formiato de etilo (23.1 gramos). La mezcla de reacción se enfría luego a temperatura ambiente y se añade éter (300 mililitros). La mezcla resultante se somete a reflujo durante 18 horas, se enfría a temperatura ambiente y se acidifica con ácido clorhídrico de concentración 1N. La capa de éter se separa y la capa de agua se extrae con éter (3 veces 100 mililitros). Los extractos de éter combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío para rendir 5.7 gramos de la dl-5-hidroxi-3-hidroxi metileno-2,2-dimetil-7-(1-metil-4-fenilbutil)-4-cromanona como un aceite.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: $\delta \begin{matrix} \text{TMS} \\ \text{CDCl}_3 \end{matrix}$

1.05-1.8 (M, 13, gem dimetilo, alfa-metilo, etileno), 2.45
(M, 3, bencílico-metileno, metinilo), 6.2-6.5 (M, 2, aromático),
7.0-7.6 (M, 6, aromático, éster de metinilo), 11.3, 11.36 (2bd.S, 1,
hidroxilo fenólico), 13.3, 13.5 (2bd.S, 1, hidroxilo).

Espectro Infrarrojo: (CHCl₃) C=O 1625 cm⁻¹

De manera semejante, se convierten los productos
del Ejemplo 1 a:

dl-5-hidroxi-3-hidroximetilen-2,2-dimetil-7-(1-metil-
5-fenilpentil)-4-cromanona:

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: $\delta \begin{matrix} \text{TMS} \\ \text{CDCl}_3 \end{matrix}$ 1.2

(D, 3, alfa-metil, J = 7 cps), 1.6 (S, 6, gem dimetilo), 1.0-2.0
 $\sqrt{\text{M, 6, } \text{OCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH(CH}_3\text{)Ar}}$, 2.3-2.8 (M, 3, bencílico-metileno,
metinilo), 6.2-6.4 (M, 2, aromático), 7.1-7.4 (M, 6, aromático,
vinílico), 11.4 (bd.S, 1 hidroxilo fenólico);

5-hidroxi-3-hidroximetilen-2,2-dimetil-7-(2-feniletil)-
4-cromanona (un aceite):

Espectro Infrarrojo: (CHCl₃) C=O 1625 cm⁻¹

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: $\delta \begin{matrix} \text{TMS} \\ \text{CDCl}_3 \end{matrix}$

1.5 (S, 6, gem dimetilo), 2.55 (S, 4, etileno), 6.2, 6.3 (d, 2, aro-
mático), 7.0-7.5 (M, 6, aromático, metinilo), 11.35 (S, 1, hidroxilo-
recubrimiento de D₂O), 13.4, 13.6 (d, 1, hidroxilo-recubrimiento
de D₂O).

Espectroscopia de Masa: (mol. ion) 324.

dl-5-hidroxi-3-hidroxi metilen-2,2-dimetil-7-(1-metil-3-fenilpropil)-4-cromanona (un aceite):

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} CDCl₃

1.15 (d,3,metilo), 1.5 (s,6,rem dimetilo), 1.6^o-2.1 (m,2,metileno), 2.2^o-2.7^o (m,3,bencílico-metileno, metinilo), 6.15, 6.3 (2d, 2,aromático), 7.1 (m,6, protón aromático olefínico), 11.3 (s,1, hidroxilo-recubrimiento de D₂O), 13.3, 13.8 (d,1, hidroxilo-recubrimiento de D₂O).

Espectroscopia de masa: (mol. ion) 352

dl-5-hidroxi-3-hidroxi metilen-2-metil-7-(1-metil-4-fenilbutil)-4-cromanona:

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} CDCl₃

1.1 (D,3, alfa-metilo, J = 7 Hz), D,3,2-metilo, J = 7 Hz), 1.3-1.8 (M,4-etileno), 2.3-2.9 (M,3,bencílico), 4.9 (m,1, éter de metinilo, J = 5 Hz), 6.2, 6.3 (2D,2,aromático, J = 1 Hz), 6.3-7.4 (m,6,aromático, vinílico), 11.2 (bd.S, 1,OH fenólico).

La dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(1-metil-4-fenoxibutil)-4-cromanona se convierte en la d,1-5-hidroxi-3-hidroxi metilen-2,2-dimetil-7-(1-metil-4-fenoxibutil)-4-cromanona: R_f = 0.44
[gel de sílice, 10-benceno:1-acetato de etilo]

Espectroscopia de Masa: (mol. ion) 382

la dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(1-metil-4-(4-piridil)butil)-4-cromanona se convierte en la d,1-5-hidroxi-3-hidroxi metilen-2,2-dimetil-7-(1-metil-4-(4-piridil)butil)-4-cromanona,

un aceite viscoso:

$R_f = 0.15$ (gel de sílice, 1-benceno:1-acetato de etilo)

La dl-2,2-Dimetil-5-hidroxi-7-[1-metil-2-(2-feniletoksi)etil]-4-cromanona se convierte en dl-2,2-dimetil-3-hidroxi-7-hidroxi-5-hidroxi-7-[1-metil-2-(2-feniletoksi)etil]-4-cromanona (un aceite).

$R_f = 0.35$ (gel de sílice, 1:1 pentano;éter).

EJEMPLO 3

dl- α ,7-Dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6,6-dibenzo- β , δ piran-9(8H)-ona

A una solución de 5-hidroxi-3-hidroxi-2,2-dimetil-7-(1-metil-4-fenilbutil)-4-cromanona (0.916 gramos) en metanol (4 mililitros) y cetona de metilvinilo (0.037 mililitros) se añade trietilamina (0.09 mililitros). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se diluye con éter (50 mililitros). La solución de éter resultante se extrae con una solución al 10 por ciento de carbonato de sodio (4 veces 5 mililitros). se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para recibir 1.08 gramos de un aceite. El residuo se somete a reflujo con etanol (7.3 mililitros) e hidróxido de potasio de concentración 2N (.7.3 mililitros) durante 16 horas. Luego, la solución de reacción

se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico de concentración 6 N y se extrae con diclorometano (3 veces 20 mililitros). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para rendir 0.99 gramos de un aceite que se cristaliza de éter:hexano (1:1) para rendir 0.49 gramos de dl-6a,7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9-(8H)-ona, de temperatura de fusión de 145° a 148° C., después de cristalización de éter de isopropilo.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃

1 - 2.35 (M, 10, alfa-metileno, etileno, protones restantes),
1.55 (S, 6, gem-dimetilo), 2.35 - 3.0 (M, 5, alfa-metileno, metileno bencílico, metinilo), 6.1 - 6.7 (M, 2, aromático), 7 - 7.35 (M, 5, aromático), 7.9 - 8.2 (b.d.S, 1, protón olefínico), 10.8 (S, 1, OH fenólico).

Espectro Infrarrojo: (CHCl₃) C=O 1600 cm⁻¹

Análisis: Calculado para C₂₆H₃₀O₃: C, 79.97; H, 7.74%

Encontrado : C, 79.91; H, 7.78%

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 300

De manera semejante, la dl-6a-7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-5-fenilpentil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9-(8H)-ona se prepara de 5-hidroxi-3-hidroximetilen-2,2-dimetil-7-(1-metil-5-fenilpentil)-4-cromanona, de temperatura de fusión de 204° a 208° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃ 1,1,

1,5 (2S, 6, gem-dimetilo), 1.0 - 3.0 \sqrt{M} , 17, alfa-metilo, β CH₂-(CH₂)₃-CH(CH₃)-Ar, bencílico, protones restantes, 6.2, 6.5 (2D, 2, protones aromáticos, J = 2 cps), 7.0 - 7.4 (M, 5, aromático), 8.05 (D. I. vinílico, J = cps), 10.8 (S, 1, hidroxilo fenólico).

Espectro Infrarrojo: (KBr) C=O 1613 cm⁻¹

Análisis: Calculado para C₂₇H₃₂O₃: C, 80.16; H, 7.97%

Encontrado : C, 80.00; H, 8.29%

La dl-6a-7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(2-feniletíl)-6H-dibenzo[d,b]piran-9(8H)-ona se prepara de 5-hidroxi-3-hidroximetilen-2,2-dimetil-7-(2-feniletíl)-4-cromanona, temperatura de fusión de 233° a 235° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} CDCl₃ 1.0 - 1.4 (M, 3, 6a-metilo, 7-metileno), 1.5 (S, 6, gem-dimetilo), 2.35 - 2.85 (M, 2, 8-alfa-metileno), 2.9 (S, 4, etileno), 6.5 6.35 (2d, 2, aromático), 7.3 (S, 5, aromático), 7.95 (d, 1, 10-protón olefínico), 10.5 (S, 1, hidroxilo-recubrimiento de D₂O).

Espectroscopía de Masa: (mol-ión) 348

y la dl-6a,7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-3-fenilpropil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona de 5-hidroxi-3-hidroximetilen-2,2-dimetil-7-(1-metil-3-fenilpropil)-4-cromanona, de temperatura de fusión de 181° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} CDCl₃ 1.2, 1.3 (d, 2, metilo), 1.55 (S, 6, gem-dimetilo), 1.6 - 3.1 (M, 3,-

protones restantes), 6.3, 6.55 (2d, 2, aromático), 7.2, 7.25 ° (2s, 6, aromático, hidroxilo-recubrimiento de D₂O), 8.05 (d, 1, protón olefínico).

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 276

La dl-a-alfa-7-dihidro-1-hidroxi-6-alfa-metil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona se prepara de dl-5-hidroxi-3-hidroximetilen-2-metil-7-(1-metil-4-fenilbutil)-4-cromanona; temperatura de fusión de 195° a 197° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 1.2 (D, 3, alfa-metilo, J = 7 Hz), 1.4 (D, 3, 6-metilo, J = 7 Hz), 1.3 - 1.8 (M, 6, 7-metileno, alílico), 3.8 (M, 1, éter de metilo, J_{vencinal} = 11 Hz), 7.0 - 7.4 (M, 5, aromático), 7.9 (D, 1, vinílico, J = 1 Hz), 9.6 (S, 1, OH fenólico).

Espectro Infrarrojo: (KBr) C = O 1639 cm⁻¹

Análisis: Calculado para C₂₅H₂₈O₃: C, 79.75; H, 7.50%

Encontrado : C, 79.76; H, 8.33%

Espectro Ultravioleta: $\lambda_{\text{max.}}^{\text{D}_2\text{H}_5\text{OH}} = 226 (\epsilon = 14,400)$, 324 ($\epsilon = 26,600$)

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 376

La dl-6a,7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenoxibutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona se prepara del derivado de 3-hidroximetileno correspondiente; de temperatura de fusión de 165° a 175° C.

Espectroscopía de Masa : (mol.ión) 406

$k_f = 0.31$ (gel de sílice, 13-benceno:3-acetato de etilo)

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{30}O_4$: C, 76.82; H, 7.44%

Encontrado : C, 76.80; H, 7.57%

La dl-6a-7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3- \overline{I} -metil-4-(4-piridil)-butil-7-6H-dibenzo- $\overline{b,d}$ piran-9(8H)-ona se prepara del derivado de 3-hidroximetileno correspondiente, como un sólido vítreo.

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 391

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{19}NO_3 \cdot H_2O$: C, 73.32;

H, 7.62; N, 3.42 %

Encontrado: C, 73.22;

H, 7.47; N, 3.25 %

La dl-6a-Dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3- \overline{I} -metil-2-(2-feniletoksi)etil-7-6H-dibenzo- $\overline{b,d}$ piran-9(8H)-ona se prepara de dl-2,2-dimetil-3-hidroximetilen-5-hidroxi-7- \overline{I} -metil-2-(2-feniletoksi)etil-7-4-cromanona, de temperatura de fusión de 185° a 137° C.

Espectro Infrarrojo: (CaCl₂) C = δ 1613 cm⁻¹

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} 1.15
CDCl₃
(s, un metilo de gem-dimetilo), 1.20 (d, J=7 Hz, metilo), 1.48
(s, un metilo de gem-dimetilo), 2.0-3.1 (m), 2.85 (t, J=7 Hz,

CH₂Ph), 3.4 - 3.8 (m, -CH₂CH₂-), 6.35 (bs, ArH), 6.63 (bs, ArH), 7.30 (s, Ph), 8.10 (d, J=2Hz, C-10 H) y 12.3 (s, fenol).

Espectroscopía de Masa: m/e 406 (M⁺), 391, 376, 363, 315, 302 (100 por ciento), 287, 285 y 272.

EJEMPLO 4

dl-6a-beta,7,10a-al. a-Tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona

Una solución de dl-6a-7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona (0.976 gramos) en tetrahidrofurano (7 mililitros) se añade a una solución de litio rápidamente agitada (0.1 gramo) en amoníaco líquido (35 mililitros) (destilado a través de gránulos de hidróxido de potasio). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos y luego se añade cloruro de amonio sólido para descargar el color azul. El exceso de amoníaco se deja evaporar y el residuo se diluye con agua (35 mililitros) y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La solución en agua se extrae con diclorometano (3 veces 25 mililitros) y los extractos de diclorometano se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para reindir 0.98 gramos de una mezcla de trans- y cis-6a,10a-diastereómeros, como un aceite crudo que se purifica a

través de cromatografía de columna sobre fel de sílice para
rendir el trans-diaesteroómero, seguido en fracciones subse-
cuentes por el cis-diaesteroómero. Se obtienen de esta manera
los siguientes:

dl-6a-beta,7,10,10a-alfa-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-
dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-
ona, 0.393 gramos, de temperatura de fusión de 200° a 205°C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃
1 - 2.35 (M, 11, alfa-metilo, etileno, protones restantes),
1.55 (S, 6, gem-dimetilo), 2.35 - 3.0 (M, 7, alfa-metileno-
metileno bencílico, metinilo), 6.2 - 6.45 (M, 2, aromático),
7 - 7.35 (M, 5, aromático), 7.8 (bd. s, 1, hidroxilo-recubri-
miento de D₂O).

Espectro Infrarrojo: (CHCl₃) C=O 1600 cm⁻¹.

y dl-6a-beta,7,10,10abeta-tetrahidro-1-hidroxi-6,
6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9-
(8H)-ona, como una espuma sólida.

Espectro Infrarrojo: (CHCl₃) C = δ 1690 cm⁻¹, OH
3275 cm⁻¹.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CdCl₂
0.95 - 2.12 (M, 11, alfa metilo, etileno, protones restantes),
1.35, 1.4 (2S, 6, gem-dimetilo), 2.25 - 2.95 (M, 7, alfa-metil-
lenos, metileno bencílico, metinilo), 6.1 - 6.35 (M, 2, aro-
mático), 7.1 (bd. s., 1, hidroxilo), 7.25 (s, 5, aromático).

La repetición del procedimiento anterior pero usen-

do los productos del Ejemplo 3 como reactivos, proporciona:

dl-6 β ,7,10,10a-alfa-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-5-fenilpentil)-6,6-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona, de temperatura de fusión de 159° a 163° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$
1.1, 1.5 (2s, 6, gem-dimetilo), 3.9 - 3.1 (m, 19, alfa-metilo, β -CH₂-(CH₂)₃-C(CH₃)-Ar, bencílicos, protones restantes), 3.9 - 4.4 (bd, 1, alfa-carbonilo), 6.2 (m, 2, aromático), 7.0 - 7.4 (m, 5, aromático), 7.8 (s, 1, hidroxilo fenólico).

Espectro Infrarrojo: (KBr) C = δ 1695 cm⁻¹.

Análisis: Calculado para C₂₇H₃₄O₃: C, 79.76; H, 8.32%
encontrado : C, 79.49; H, 8.43%

y el cis-diastereómero correspondiente:

dl-6 β ,7,10,10a-beta-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-5-fenilpentil)-6,6-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona; temperatura de fusión de 91° a 130° C.

Espectro Infrarrojo: (KBr) C=O 1709 cm⁻¹.

Espectroscopía de Mas: (mol.ión) 406.

dl-6 β ,7,10,10a-alfa-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(2-feniletil)-6,6-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona, de temperatura de fusión de 206° a 209° C.

Espectro Infrarrojo: (KBr) OH 3260 cm⁻¹, C=O 1710 cm⁻¹.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$
1.05 - 1.45 (2s, 6, gem-dimetilo), 2.75 (bs, 4, etileno), 1.1 -

3.1 (M, 7, protones restantes), 3.75, 4.0 (2d, 1, 10a-alfa-protones), 6.2 (d, 2, aromático), 7.15 (S, 5, aromático), 8.8 (S, 1, hidroxilo-recubrimiento de D₂O).

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 350.

dl-6alpha, 7,10,10a-alfa-tetrahidro-1-hidroxi-6, 6-dimetil-3-(1-metil-3-fenilpropil)-6h-dibenzo[b,d]piran-9 (8L)-ona, temperatura de fusión de 165° C.:

Espectro Infrarrojo (KBr) OH 3175 cm⁻¹, C=O 1695 cm⁻¹.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃
1.35, 1.45 (2S, 6, gem-dimetilo), 2.8 (bd,s,4, etileno), 1.75-3.6 (M, 8, protones restantes), 6.3 (M, 2, aromático), 7.25 (M, 6, aromático, hidroxilo).

dl-6alpha, 7,10,10a-alfa-tetrahidro-1-hidroxi-6, 6-dimetil-3-(1-metil-4-fenoxibutil)-6h-dibenzo[b,d]piran-9 (8E)-ona:

Temperatura de Fusión: 160° a 175° C.

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 408

R_F = 0.53 (gel de sílice, 8-benceno:2-acetato de etilo)

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃
7.41 - 6.67 (multiplete, 6, OH fenólico, C₆H₅); 6.3 (S, 2, H₂ + H₄ aromático); 4.33 - 1.50 (ms, 15, protones de metileno y de metina restantes); 1.47 (S, 3, CH₃); 1.27 y 1.17 (D, 3, -Me); 1.12 (S, 3, CH₃).

Análisis Calculado para $C_{26}H_{32}O_4$: C, 76.44; H, 7.89%

Encontrado : C, 76.61; H, 7.90%

dl-6aBeta,7,10,10a-alfa-tétrahidro-1-hidroxi-6,-
6-dimetil-3-(1-metil-4-(4-piridil)butil)-6H-dibenzo[b,d]-
piran-9(8H)-ona:

Temperatura de Fusión: 60° a 70° C.

R_f = 0.4 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 393

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: $\delta_{CDCl_3}^{TMS}$

0.83 - 1.73 (M, 15, metilo, metileno), 1.73 - 3.0 (M, 8,1-
metina, protones restantes), 3.97 - 4.2 (bd.D, 1, alifático)
6.27 (S, 2, aromático), 7.03, 7.13 (D, 2, piridina aromáti-
ca), 7.55 (S, 1, hidroxilo), 8.42 (M, 2, piridina aromática).

dl-6a ,7,10,10a-alfa-tetrahidro-1-hidroxi-6alfa-
metil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-
ona, de temperatura de fusión de 163° a 167° C. (pre-reblan-
decimiento a 140° C.).

Espectro Infrarrojo: (KBr) $C=O$ 1709 cm^{-1} .

Análisis Calculado para: $C_{25}H_{30}O_3$: C, 79.33; H, 7.99%

Encontrado : C, 79.43; H, 8.03%

Espectroscopía de Masas: (mol.ión) 378

dl-6aBeta,7,10,10a-alfa-tetrahidro-1-hidroxi-6,-
6-dimetil-3- $\overline{[1}$ -metil-2-(2-feniletoksi)etil $\overline{]7}$ -6H-dibenzo $\overline{[b,d]7}$ -
piran-9(3H)-ona (un vidrio sólido):

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS}
CDCl₃
1.13 (s, un metilo de gem-dimetilo), 1.24 (d, J= 7 Hz, meti-
lo), 1.50 (s, un metilo de gem-dimetilo), 1.6 - 3.2 (M), 3.2
- 3.3 (M), 4.05 (M, un protón), 4.30 (M, un protón), 6.33
(s, dos ArH), 7.30 (s, Ph) y 7.70 (s, fenol).

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 408 (M⁽⁺⁾, 100
por ciento), 392, 375, 304, 287, 286, 274 y 273.

R_f = 0.57 (gel de sílice) éter)

y el cis-isómero correspondiente:

dl-6aBeta,7,10,10aBeta-tetrahidro-1-hidroxi-6,-
6-dimetil-3- $\overline{[1}$ -metil-2-(2-feniletoksi)etil $\overline{]7}$ -6H-dibenzo $\overline{[b,d]7}$ -
piran-9(3H)-ona, temperatura de fusión de 127° a 130° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS}
CdCl₃
1.20 (d, J=7 Hz, metilo), 1.32 y 1.39 (s, gem-dimetilo),
1.6 - 3.3 (M), 6.25 (s, dos ArH), 7.07 (s, fenol) y 7.28
(s, Ph).

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 408 (M⁽⁺⁾, 100
por ciento), 393, 391, 325, 304, 287, 286, 274, 273 y 245.

R_f = 0.50 (gel de sílice, éter).

dl-6aBeta,7,8,9,10,10a-alfa-Hexahidro-1-hidroxi-6,-
6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[b,d]-
piran-9beta-ol

A una solución de dl-6aBeta,7,10,10a-alfa-tetrahi-
dro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo
[b,d]piran-9(8H)-ona (0.25 gramos) en etanol (200 mililitros)
agitados a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitróge-
no se añade borohidruro de sodio (0.5 gramos). La mezcla de
reacción se agita durante 30 minutos y se acidifica con ácido
clorhídrico de concentración 6N, luego se diluye con agua (50
mililitros) y se extrae con éter (3 veces 50 mililitros). Los
extractos de éter combinados se secan sobre sulfato de sodio
y se concentran al vacío para rendir 0.25 gramos de una mez-
cla de 9-OH alfa- y beta-isómeros. La cromatografía de colum-
na (gel de sílice) rinde 0.087 gramos de dl-6aBeta,7,8,9,10,
10a-Alfa-hexahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenil-
butil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9beta-ol, de temperatura de fu-
sión de 156° a 158° C. después de cristalización de éter:he-
xano (1:2).

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 394

Análisis: Calculado para C₂₆H₃₄O₃: C, 79.15; H, 8.69%

Encontrado : C, 78.94; H, 8.79%

Los siguientes compuestos se preparan por medio del
procedimiento anterior a partir de los reactivos apropiados del

Ejemplo 4:

dl-6aBeta,7,8,9,10,10a-alfa-hexahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-5-fenilpentil)-6n-dibenzo[b,d]piran-9beta-ol:

Espectro de resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃
1.0, 1.4 (2s, 6, gem-dimetilo), 1.2 (D, 3, alfa-metilo, J= 7 cps), 0.8 - 4.0 (M, 18, protones restantes), 4.1 - 4.7 (M, 2, Oh fenólico y OH alcohólico), 6.1, 6.2 (2D, aromático, J= 3 cps), 7.0 - 7.3 (M, 5, aromático).

Análisis: Calculado para C₂₇H₃₆O₃: C, 79.37; H, 8.88%

Encontrado : C, 79.58; H, 8.92%

dl-6a ,7,8,9,10,10a -hexahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3(2-fenil-etil)-6n-dibenzo[b,d]piran-9 -ol; temperatura de fusión de 213° a 215° C.:

Espectro Infrarrojo: (KBr) OH 3367 cm⁻¹, 3125 cm⁻¹

Espectro de resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃
1.0, 1.35 (2S, 6, gem-dimetilo), 2.85 (S, 4, etileno), 3.85 (bs, 1, hidroxilo - recubrimiento de D₂O), 3.6 (M, 1, 10a-alfa protón), 1.8 - 3.6 (M, 3, protones restantes), 6.2 (2d, 2, aromático), 7.2 (s, 5, aromático), 8.75 (S, 1, hidroxilo-recubrimiento de D₂O).

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 352

dl-6aBeta,7,8,9,10,10a-alfa-hexahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-3-fenilpropil)-6n-dibenzo[b,d]piran-9Be-

ta-ol, temperatura de fusión de 171° a 172° C.:

Espectro de resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} _{CCl₃}
1.15, 1.25 (d, 3, metilo), 1.35 (s, 6, gem-dimetilo), 1.6 -
1.95 (M, 2, metileno), 2.15 - 2.7 (M, 3, metinilo bencílico
y metileno), 1.0 - 3.8 (M, 10, protones restantes e hidroxilo),
6.1, 6.25 (2d, 2, aromático), 7.2 (s, 5, aromático).

Análisis: Calculado para C₂₅H₃₂O₃: C, 73.91; H, 8.47%
Encontrado : C, 73.57; H, 8.50%

dl-6a-alfa,7,8,9,10,10a-hexahidro-1-hidroxi-6alfa -
metil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9beta-ol.

Este producto se obtiene como una mezcla de alcoholes diastereoméricos. La mezcla, una espuma, se separa en dos componentes mediante cromatografía de capa preparatoria sobre placas de gel de sílice usando metanol al 5 por ciento en cloroformo como el solvente de elución.

La mezcla diastereomérica exhibe máximas en la región infrarroja (en cloroformo) a 3327 cm⁻¹ (OH).

De 60 miligramos de la espuma, se aíslan 10 miligramos del componente A; R_F = 0.65. Su espectro de resonancia Magnética Nuclear se proporciona a continuación.

Espectro de resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} _{CCl₃}
7.0 - 7.5 (M, 5, aromático), 6.2, 6.3 (2D, 2, aromático), 1.2
(d, 3-alfa-metilo, J = 7 Hz), 0.3 - 4.5 (M, 22, protones restantes).

dl-6aBeta,7,8,9,10,10a-alfa-hexahidro-1-hidroxi-6,-
6-dimetil-3-(1-metil-4-fenoxibutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9-
beta-ol, temperatura de fusión de 144° a 146° C.

R_f = 0.31 (gel de sílice, 9-éter: 1-hexano)

Análisis: Calculado para C₂₆H₃₄O₄: C, 76.06; H, 8.35%

Encontrado : C, 75.85; H, 8.22%

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} CDCl₃
6.75 (M, 6, OH fenólico + C₆H₅); 7.95 y 7.80 (BS, 2, H₂ aro-
mático + H₄); 4.17 - 1.00 (M, 26, no aromáticos, incluyendo
1.42 [S, Me], 1.28 y 1.17 [D, Me], 1.10 [S, CH₂], metileno,
metina e hidroxilo).

dl-6aBeta,7,8,9,10,10a-alfa-hexahidro-1-hidroxi-6,-
6-dimetil-3-(1-metil-4-fenoxibutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9al-
fa-ol, un aceite.

R_f = 0.37 (gel de sílice, 9-éter:1-hexano)

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 410

dl-6aBeta,7,8,9,10,10a-alfa-hexahidro-1-hidroxi-6,6-
dimetil-3-[1,metil-4-(4-piridil)butil]-6H-dibenzo[b,d]piran-
9Beta-ol:

Temperatura de Fusión: 170° a 190° C.

R_f = 0.19 (gel de sílice, 9-benceno:1-metanol)

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} CDCl₃
8.50 - 8.45 (D, 2, piridina aromática); 7.32 (S, 1, hidroxilo
fenólico); 7.12 - 7.07 (D, 2, piridina aromática); 6.26 (BS,

1, benceno aromático); 6.10 (BS, 1, benceno aromático); 4.60 3.30 (M, 3, metina + OH [singulete 3.83]); 2.80 - 0.80 (M, 26 alquilo incluyendo singulete a 1.44 [Me], doblete 1.24 - 1.17 [CH₂], singulete 1.12 [CH₃] y absorciones de metileno y metina restantes).

dl-6aBeta,7,10,10a-alfa-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-[¹³C-metil-2-(2-feniletoksi)etil]-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona se convierte en dl-6aBeta,7,8,9,10,10a-alfa-hexahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-[¹³C-metil-2-(2-feniletoksi)etil]-6H-dibenzo[b,d]piran-9Beta-ol (un sólido):

Espectro Infrarrojo: (CHCl₃) OH 3597 y 3333 cm⁻¹.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃
1.02 (s, un metilo de gem-dimetilo), 1.20 9d, J = 7Hz, metilo, 1.37 (s, un metilo de gem-dimetilo), 1.6 - 4.2 (M), 6.19 (bs, ArH), 6.30 (bs, ArH) y 7.27 (s, Ph).

La dl-6aBeta,7,10,10aBeta-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-[¹³C-metil-2-(2-feniletoksi)etil]-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona se convierte en dl-6aBeta,7,8,9,10,10aBeta-hexahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-[¹³C-metil-2-(2-feniletoksi)etil]-6H-dibenzo[b,d]piran-9Beta-ol, de temperatura de fusión de 90° a 105° C.

Espectro Infrarrojo: (CHCl₃) OH 3534 y 3279 cm⁻¹.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃

1.12 (M, tres metilos), 1.73 (M), 2.32 (?), 2.82 (t, $J=7$ Hz, CH_2Ph), 3.0 - 4.1 (M), 6.13 (d, $J=7$ Hz, ArH), 6.30 (d, $J=2$ Hz, ArH), 6.90 (bs, fenol) y 7.25 (s, Ph).

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 410 (M^+) y 105.

EJEMPLO 6

dl-5-Hidroxi-2,2-dimetil-7-(2-Heptiloxi)-

4-cromanona

A una solución de 5,7-dihidroxi-2,2-dimetil-4-cromanona (13.5 gramos, 87.1 mM) e hidróxido de potasio (2.44 gramos, 43.5 mM) en N,N-dimetilformamida (50 mililitros) se añade con agitación 2-bromoheptano (15.77 gramos, 83.0 mM). La mezcla se calienta durante cuatro días a temperatura de 100°C . se enfría a temperatura ambiente y luego se añade a una mezcla de hidróxido de sodio acuoso (110 mililitros de concentración 1N), agua (45 mililitros) y cloroformo (150 mililitros). La mezcla se agita y la capa de cloroformo se separa. La capa acuosa se extrae con más cloroformo (150 mililitros). Las capas de cloroformo combinadas se lavan con hidróxido de sodio de concentración 1N (2 veces 100 mililitros), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta formar un aceite. El 2-bromoheptano se remueve, sin reaccionar, mediante destila-

ción y el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 5.90 gramos (22.1 por ciento) del producto del encabezado, como un aceite.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl_3) 0 - 12.4 (singulete de un protón, hidroxílico), 5.7 y 6.0 (dos dobles de un protón, $J = 3$ Hz., protones aromáticos), 4.1 - 4m7 (multiplete de un protón, metina de éter), 2.7 (singulete de 2 protones, metileno de C-3), 0.7 2.0 (multiplete de 22 protones para protones restantes, gem-dimetilo aparece como un singulete a 1.5).

De manera semejante, la dl-5-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(2-(5-fenil)pentiloxi)-4-cromanona se prepara substituyendo 2-bromo-5-fenilpentano por 2-bromoheptano; temperatura de fusión de 83° a 84° C.

Espectro Infrarrojo (KBr) $\text{C} = \text{O}$ 1639 cm^{-1} .

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
 CDCl_3
1.3 (D, 3, alfa-metilo, $J = 7$ Hz), 1.3 - 2.0 (M, 4, etileno),
1.5 (S, 6, gem-dimetilo), 2.7 (S, 2, alfa-metileno), 2.5 - 2.9
(M, 2, metileno bencílico), 4.1 - 4.7 (M, 1, metina), 5.9 -
6.1 (M, 2, aromático), 7.1 - 7.5 (M, 5, aromático), 12.2 (S,
1, fenólico).

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 354

Análisis: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_4$: C, 74.55; H, 7.39%

Encontrado : C, 74.63; H, 7.46%

dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(1-metil-3-fenilpropoxi)-

4-cromanona se prepara de 2-bromo-4-fenilbutano, como un aceite:

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃
1.25, 1.35 (d, 3, metilo), 1.4 (s, 6, gem-dimetilo), 1.6 - 2.4
(M, 2, metileno), 2.6 (s, 2-metileno bencílico), 2.85 (s, 2,
2-alfa-metileno), 4.05 - 4.7 (M, 1, metinilo), 5.9 (6d, 2, aro-
mático), 7.25 (s, 5, aromático).

La dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-ciclohexiloxi-4-croma-
nona se prepara de bromociclohexano:

Temperatura de Fusión de 72° a 75° C.

Espectro Infrarrojo (KBr) $\text{C}=\text{O}$ 1626 cm^{-1} ; OH 3390 cm^{-1} .

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 290

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃
1 2.1 (M, 10, C₅H₁₀-ciclohexilo), 1.4 (s, 6, gem-dimetilo),
2.65 (s, 2, alfa-metileno), 4.0 - 4.45 (M, 1, ciclohexil-me-
tinilo), 5.85 - 6.05 (M, 2, aromático), 11.9 (s, hidroxilo, re-
cubrimiento de D₂O).

EJEMPLO 7

dl-5-hidroxi-3-hidroximetilen-2,2-Dimetil-7-(2-Heptilo-
xi)-4-Cromanona

Al hidruro de sodio obtenido lavando 9.23 gramos
(192 mM) de hidruro de sodio al 50 por ciento en una dispersion

de aceite mineral con pentano se añade por gotas, a través de un período de 30 minutos, una solución de dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-(2-heptiloxi)-4-cromanona (5.90 gramos, 19.2 mM) y formiato de etilo (34.9 mililitros, 432 mM). Después de completarse la adición, se añade éter (4.75 mililitros) y la mezcla resultante se somete a reflujo. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se acidifica con ácido clorhídrico de concentración 1N. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae además con éter (3 veces 125 mililitros). Los extractos de éter combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío para rendir 6.41 gramos (> 100 por ciento) de dl-5-hidroxi-3-hidroxi-metilen-2,2-dimetil-7-(2-heptiloxi)-4-cromanona, como un aceite.

Espectro de resonancia Magnética Nuclear δ TMS
CDCl₃
13.4 (un protón de singulete amplio, hidroxílico), 11.9 (singulete de un protón, fenólico, hidroxílico), 7.4 (singulete de 1 protón amplio, vinilo), 6.1 6.0 (2 dobletes de un protón, J = 3 Hz, aromático), 4.8 - 4.2 (multiplete de un protón, metina), 2.1 - 0.7 (multiplete de 20 protones para los protones restantes).

De manera semejante, los reactivos apropiados del Ejemplo 6 se convierten en: dl-5-hidroxi-3-metilen-2,2-dimetil-7-[2-(5-fenil)pentiloxi]-4-cromanona, un aceite.

Espectro de resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃

1.3 (D, 2, alfa-metilo, $J = 7$ Hz), 1.3 - 2.0 (M, 4, etileno),
1.4 (S, 6, gem-dimetilo), 2.3 - 2.8 (bd, T, 2-metileno bencí-
lico), 4.1 - 4.7 (M, 1, metina), 5.8 - 6.0 (M, 2, aromático),
7.0 - 7.4 (M, 6, aromático y vinílico), 10.0 (S, 1, fenólico),
13.3 (bd, S, 1, hidroxílico);

dl-5-hidroxi-3-hidroxi-metilen-2,2-dimetil-7- β -(4-
fenil)butiloxi-4-cromanona, un aceite;

dl-5-hidroxi-3-hidroxi-metilen-2,2-dimetil-7-ciclohe-
xiloxi-4-cromanona;

Espectro infrarrojo (KBr) $C=O$ 1620 cm^{-1} ; OH , 3420 cm^{-1} .

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 318

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C CDCl_3 ^{1}TMS 1.1 -
2.3 (M, 10, C_5H_{10} -ciclohexilo), 1.55 (S, 6, gem-dimetilo), 4.1 -
4.5 (M, 1-ciclohexil-metnilo), 5.9 - 6.1 (M, 2, aromático),
7.1 - 7.5 (d, 1, metnilo), 11.6 (S, 1, hidroxilo, recubrimien-
to de D_2O).

dl-5-hidroxi-3-hidroxi-metilen-2,2-dimetil-7-(1-me-
til-3-fenoxipropil)-4-cromanona, un aceite (del reactivo del
Ejemplo 1):

$R_f = 0.42$ (gel de sílice 18-benceno:1-acetato de
etilo)

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 368

EJEMPLO 8

dl-6a,7-Dihidro-1-Hidroxi-6,6-Dimetil-3-(2-Heptiloxi)-
6H-Dibenzo[b,d]piran-9(8H)-Ona

A una solución de dl-5-hidroxi-3-hidroximetilen-2,2-dimetil-7-(2-heptiloxi)-4-cromanona (5.17 gramos, 15.4 mM) y cetona de metilvinilo (2.27 mililitros, 27.9 mM) en metanol (23 mililitros) se añade trietilamina (0.54 mililitros). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se diluye con éter (250 mililitros). La solución de éter resultante se extrae con carbonato de sodio al 10 por ciento (6 veces 30 mililitros) se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para rendir 6.11 gramos de un aceite. El residuo se somete a reflujo con etanol (45 mililitros) e hidróxido de potasio de concentración 2N (45 mililitros) durante 16 horas. Luego, la solución de reacción se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico de concentración 0.1N y se extrae con diclorometano (3 veces 100 mililitros). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para rendir 6.3 gramos de un sólido oscuro. El sólido se tritura en éter caliente para rendir 1.00 gramo del compuesto del encabezado, de temperatura de fusión de 185° a 189° C.; se obtienen 1.26 gramos de material adicional mediante cromatografía de gel de sílice, a partir del agua madre. El rendimiento

total es de 42.3 por ciento.

Espectro de resonancia Magnética nuclear (CDCl_3)
 δ - 11.2 (singulete de un protón amplio, OH fenólico), 7.9 (singulete de un protón amplio, vinilo), 6.2 , 5.9 (dos dobles de un protón, $J = 3$ Hz, protones aromáticos), 4.6 - 5.0 (multiplete de un protón, éter de metina), 3.0 - 0.6 (multiplete de 25 protones, protones restantes).

Espectro Infrarrojo (KBr) $C = 1600 \text{ cm}^{-1}$.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$: C, 73.71; H, 8.44%

Encontrado : C, 73.41; H, 8.37%

Espectro de Luz Ultravioleta $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}} = 342$ mili micrones ($\epsilon = 26,500$).

Los siguientes compuestos se preparan de manera semejante a partir de los reactivos apropiados del Ejemplo 7:

dl-6a-7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutoxi)-6H-dibenzo[*b,d*]piran-9(8H)-ona; de temperatura de fusión de 140° a 163° C. ;

Espectro de resonancia Magnética nuclear: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$
1.3 (D, 2, alfa-metilo, $J = 7$ Hz), 1.1 - 2.3 (M, 15, protones restantes), 2.3 3.0 (bd, T, 2, metileno benílico), 4.1 - 4.7 (M, 1, metina), 5.95 (D, 1, aromático, $J = 2$ Hz), 6.3 (D, 1, aromático, $J = 2$ Hz), 7.2 - 7.4 (M, 5, aromático), 8.0 (D, 1, vinílico, $J = 2$, Hz).

Espectro Infrarrojo: (KBr) $C = 1563 \text{ cm}^{-1}$.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$: C, 76.82; H, 7.44%

Encontrado: C, 76.74; H, 7.48%

Espectroscopía de Masas: (mol.ión) 406

dl-6a,7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-3-fenilbutoxi)-6a-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona;

Temperatura de Fusión: 163° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS 1.2, CDCl₃ 1.3 (d, 3, metilo), 1.45 (s, 6, gem-dimetilo), 1.65 - 2.2 (M, 2-metilno), 2.3 - 2.95 (M, 4, metileno, metileno benílico), 4.1 - 4.6 (M, 1, metinilo), 5.9, 6.15 (2d, 2, aromático), 7.15 (s, 6, aromático, hidroxilo-recubrimiento de D₂O), 7.95 (6s, 1, protón olefínico).

Espectroscopía de Masas: (mol.ión) 392

dl-6a,7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-ciclohexiloxi-6a-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona;

Temperatura de Fusión: 259° a 254° C.

Espectro Infrarrojo (KBr) C = O 1590 cm⁻¹; OH 3390 cm⁻¹.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ DMSO 1.05 - 3.0 (M, 15, C₅H₁₀-ciclohexilo, 6a-metinilo, 7-metileno, δ -alfa-metileno), 1.45 (s, 6, gem-dimetilo), 4.0 - 4.4 (M, 1, metinilo), 5.8 - 6.1 (2d, 2, aromático), 7.1 - 7.25 (d, 1, protón olefínico), 7.3 (s, 1, hidroxilo-recubrimiento de D₂O).

dl-6a,7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-3-

fenoxipropil)-6H-dibenzo[b,d]pira-9(8H)-ona, un sólido de color amarillo pálido:

Temperatura de Fusión: 203° a 206° C.

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 392

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{28}O_4$: C, 76.50; H, 7.19 %

Encontrado : C, 76.33; H, 7.12 %

EJEMPLO 9

dl-6aEta,7,10,10a-alfa-Tetrahidro-1-Hidroxi-6,6-Dimetil-3-(2-Heptiloxi)-6H-Dibenzo[b,d]piran-9(6H)-Ona

Una solución de dl-6aeta,7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(2-heptiloxi)-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona (1.2 gramos, 3.3 milimoles) en tetrahidrofurano (9 mililitros) se añade por gotas a una solución rápidamente agitada de litio (25 miligramos) en el amoníaco líquido (45 mililitros) a temperatura de -70° C. Durante la adición se agregan 75 miligramos adicionales de litio para asegurar el color azul. Después de un período adicional de 15 minutos de agitación, se añade cloruro de amonio sólido para descargar el color azul. El exceso del amoníaco se deja evaporar y el residuo se diluye con agua (45 mililitros) y se acidifica con ácido clorhídrico al 10 por ciento. La solución acuosa se extra con diclorometano (3 veces 50 mililitros) y los extractos de diclorometano se secan

sobre sulfato de sodio y se evaporan para rendir 1.30 gramos de un semisólido crudo que se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice para rendir 0.614 gramos (50.9 por ciento) del producto, de temperatura de fusión de 155° a 158° C. después de recristalización de cloroformo/hexano.

Espectro de resonancia Magnética Nuclear (CDCl₃) δ - 8.2 (singulete de un protón, OH fenólico), 5.8 - 6.3 (multiplete de 2 protones, aromático), 3.9 - 4.6 (multiplete de 2 protones, éter de metina y C-10 ecuatorial), 0.3 - 3.2 (multiplete de 2 protones, protones restantes).

Espectro Infrarrojo (KBr) C=O 1737 cm⁻¹.

Espectroscopía de Masa (m/e) 360 (M⁺), 261 (M-99).

Análisis: Calculado para C₂₂H₃₂O₄: C, 73.30; H, 8.95%

Encontrado : C, 73.05; H, 8.82%

y el cis-isómero correspondiente:

dl-6aBeta,7,10,10aBeta-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(2-heptiloxi)-6a-dibenzo[b,d]piran-9(OH)-ona, de temperatura de fusión de 141° a 146° C. (de éter/hexano).

Espectro Infrarrojo. (KBr) C=O 1718 cm⁻¹.

Espectroscopía de Mas (m/e) 360 (M⁺), 261 (M-99).

De manera semejante, se preparan los siguientes compuestos a partir de los productos del ejemplo 8:

dl-6aBeta,7,10,10a-alfa-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-feniloutoxi)-6a-dibenzo[b,d]piran-9-

(8H)-ona; temperatura de fusión de 122° a 125° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃

1.3 (D, 3, alfa-metilo, J = 7 Hz), 1.1 - 3.0 (M, 16, protones restantes), 2.3 - 3.0 (bd. T, 2, metileno bencílico), 4.1 (bd. D, 1, C-10 cuatorial, J = 14 Hz), 4.1 - 4.7 (M, 1, metina), 5.95 (D, 1, aromático, J = 2Hz), 6.1 (D, 1, aromático, J = 2 Hz), 7.2 - 7.4 (M, 5, aromático), 7.9 (S, 1, fenólico).

Espectro Infrarrojo: (KBr) C = 1709 cm⁻¹.

Análisis: Calculado para C₂₆H₃₂O₄: C, 76.44; H, 7.90%

Encontrado : C, 76.22; H, 7.79%

y el cis-isómero correspondiente:

di-6aBeta,7,10,10aBeta-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutoxi)-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona, temperatura de fusión de 141° a 142° C.

Espectro Infrarrojo: (KBr) C = 1707 cm⁻¹.

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 408

Análisis: Calculado para C₂₆H₃₂O₄: C, 76.44; H, 7.90%

Encontrado : C, 76.58; H, 7.92%

di-6aBeta,7,10,10aalfa-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-3-fenilpropoxi)-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona, temperatura de fusión de 160° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃

1.2, 1.3 (d, 2, -metilo), 1.4 (S, 6, gem-dimetilo), 1.65 - 2.9 (M, 11, protones restantes), 3.9 - 4.5 (M, 2, 10a-alfa-proton,

metinilo), 5.9 - 6.1 (2d, 2, aromático), 7.2 (s, 5, aromático), 7.9 (s, 1, hidroxilo-recubrimiento de D₂O).

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 394

dl-6aBeta,7,10,10a-alfa-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-ciclohexiloxi-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona, de temperatura de fusión de 215° a 218° C.

Espectro Infrarrojo (KBr) C=O 1695 cm⁻¹; OH 3225 cm⁻¹.

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 344

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} CCl₃
1.0 - 3.2 (M, 18, C₅H₁₀-ciclohexilo, 6aBeta,7,8,10,10a-alfa-protones), 1.5 (s, 6, gem-dimetilo), 3.9 - 4.3 (M, 1, ciclohexilmetinilo), 5.9 6.05 (2d, 2, aromático), 8.9 (bs, 1 hidroxilo-recubrimiento de D₂O).

dl-6aBeta,7,10,10a-alfa-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-3-fenoxipropil)-6H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona

Temperatura de Fusión: 167° a 170° C.

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 394

Análisis: Calculado para C₂₅H₃₀O₄: C, 76.11; H, 7.66%

Encontrado : C, 75.93; H, 7.63%

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} CDCl₃
7.87 (s, 1, protón fenólico), 7.42 - 6.67 (M, 5, C₆H₅), 6.33 (s, 2, aromático H₂ + H₅), 4.42 - 1.00 (M, 22, no aromáticos--

incluyendo triplete centrado a 3.90 para $-\text{CH}_2-\text{O}-$, singulete a 1.48 para CH_3 , doblete centrado a 1.27 para CH_2 , singulete a 1.13 para CH_3 y 11 otros protones de metileno, metina).

EJEMPLO 10

dl-6aBeta,7,8,9,10,10a-alfa)Hexahidro-1-Hidroxi-6,6-Dimetil-3-(2-Heptiloxi)-6H-Dibenzo[b,d]piran-9Beta-ol

A una solución de dl-6aBeta,7,10,10a-alfa-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(2-heptiloxi)-6-H-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona (0.60 gramos, 1.66 milimoles) en etanol (18 mililitros), agitada a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno se añade borohidruro de sodio (275 miligramos). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y se vacía en una mezcla de hielo (35 mililitros) ácido clorhídrico al 10 por ciento (35 mililitros) y éter (200 mililitros). La capa de éter se separa y la capa acuosa se extrae con éter adicional (2 veces 100 mililitros). Los extractos de éter combinados se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta formar un aceite. La cristalización de hexano rindió 305 miligramos (50.3 por ciento) del producto, de temperatura de fusión de 102° a 104° C.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear δ^{TMS}
 CDCl_3
- 7.9 - 6.7 (un singulete de un proton amplio, hidroxílico)
6.1 - 5.8 (singulete aromático de dos protones amplios), 4.5

0.5 (multiplete de 31 protones, protones restantes).

Espectro Infrarrojo (KBr) OH 3390 cm^{-1} .

Análisis: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4$: C, 72.89; H, 9.45%

Encontrado : C, 72.52; H, 9.13%

De manera semejante, se preparan los siguientes a partir de los compuestos de tetrahidro:

dl-6aBeta,7,8,9,10,10a-alfa-hexahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutoxi)-6,6-dibenzo[b,d]piran-9Beta-ol, como un sólido amorfo.

Espectro Infrarrojo: (KBr) OH 3390 cm^{-1} .

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 410

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear δ ^{TMS} _{CDCl_3}

1.3 (P, 3, alfa-metilo), 1.0 - 4.5 (M, 24, protones restantes),

5.8 - 6.0 (M, 2, aromático), 6.8 - 7.3 (M, 5, aromático).

dl-6aBeta,7,8,9,10,10a-alfa-hexahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-3-fenilpropoxi)-6,6-dibenzo[b,d]piran-9Beta-ol, un sólido amorfo.

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 396

dl-6aBeta,7,8,9,10,10a-alfa-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-ciclohexiloxi-6,6-dibenzo[b,d]piran-9Beta-ol;

Temperatura de fusión 215° a 216° C.

Espectro Infrarrojo (KBr) OH 3365 cm^{-1} ; 3125 cm^{-1} .

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 346

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} _{CDCl_3}

1.0 - 3.0 (M, 23, C_5H_{10} -ciclohexilo, gem-dimetilo, 7.8,9 alfa,-

10 protones), 3.5 - 4.15 (M, 2, 6aBeta, 10a-alfa protones), 4.35 - 4.7 (M, 1, ciclohexil-metililo), 4.85 - 5.05 (bd, 1, hidroxilo-recubrimiento de D₂O), 6.1 - 6.45 (M, 2, aromático), 9.7 (S, 1-hidroxilo-recubrimiento de D₂O).

dl-6aBeta, 7, 8, 9, 10a-alfa-hidroxi-1-hexahidro-6, 6-dimetil-3-(1-metil-3-fenoxipropil)-6H-dibenzo[*b*, *d*]piran-9Beta-ol:

Temperatura de fusión: 151° a 152° C.

R_f = 0.25 (gel de sílice, 9-éter: 1-hexano)

Espectroscopía de masa: (molión) 396

Análisis: Calculado para C₂₅H₃₂O₄: C, 75.72; H, 8.14%

Encontrado : C, 75.79; H, 8.39%

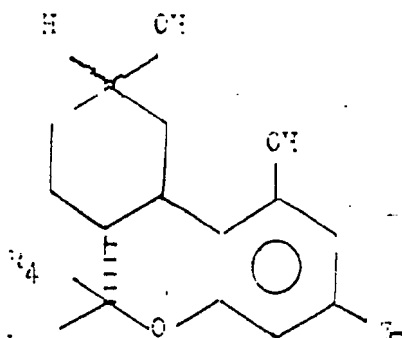
dl-6aBeta, 7, 8, 9, 10, 10a-alfa-hexahidro-1-hidroxi-6, 6-dimetil-3-(1-metil-3-fenoxipropil)-6H-dibenzo[*b*, *d*]piran-9alfa-ol; un aceite.

R_f = 0.35 (gel de sílice, 9éter: 1-hexano)

Espectroscopía de masa: (mol.ión) 396

EJEMPLO 11

Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 1 a 5, de los compuestos apropiados de (3,5-dihidroxi-fenilo de la fórmula 3,5(HO)₂-C₆H₃-2-W y el ácido apropiado de la fórmula $\text{H}_4\text{R}_5\text{C}=\text{CH}-\text{COOH}$.



R_4	R_5	Z	W
CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₆ -	C ₆ H ₅
H	H	-(CH ₂) ₇ -	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₈ -	C ₆ H ₅
CH ₃	H	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₅ -	C ₆ H ₅
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₆ -	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₇ -	C ₆ H ₅
H	H	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	4-FC ₆ H ₄
CH ₃	C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
CH ₃	H	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
C ₂ H ₅	H	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	4-ClC ₆ H ₄
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₄ -	4-ClC ₆ H ₄
CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	4-ClC ₆ H ₄
H	H	-CH(CH ₃)(CH ₂)-	4-ClC ₆ H ₄
CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)(CH ₂)-	4-FC ₆ H ₄
CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	4-piridilo
H	H	-(CH ₂) ₃	2-piridilo
C ₂ H ₅	H	-(CH ₂) ₃	3-piridilo

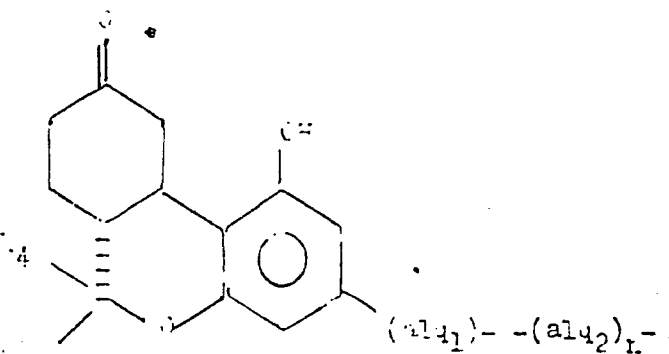
R ₄	R ₅	Z	W
CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₃	4-piridilo
H	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃	2-piperidilo
H	H	-(CH ₂) ₃	4-piperidilo
CH ₃	H	-(CH ₂) ₄	2-piridilo
C ₂ H ₅	H	-(CH ₂) ₄	4-piridilo
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₄	3-piperidilo
CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₄	4-piperidilo
H	H	-(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅
H	H	-(CH(CH ₃))(CH ₂) ₂ -	4-FC ₆ H ₄
CH ₃	H	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	4-ClC ₆ H ₄
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₅
H	H	-C(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	2-piridilo
H	H	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	4-piperidilo
C ₂ H ₅	H	-CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ -	3-piridilo
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ -	4-piridilo
H	H	-CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ -	3-piperidilo
CH ₃	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	2-piridilo
CH ₃	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	3-piridilo
CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	4-piperidilo
H	H	-C(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	3-piridilo
CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	4-piperidilo
CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)CH(C ₂ H ₅)CH ₂ -	4-piridilo
C ₂ H ₅	CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂ -	4-piridilo

<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>Z</u>	<u>W</u>
C ₂ H ₅	H	-CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂ -	2-piperidilo
H	H	-CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂ -	4-piperidilo
CH ₃	H	-CH ₂ CH(C ₂ H ₅)CH ₂ -	3-piridilo
CH ₃	CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₃ -	3-piridilo
CH ₃	CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₃ -	4-piridilo
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-CH(C ₂ H ₅)CH(CH ₃)CH ₂ -	2-piridilo
H	H	-CH(C ₂ H ₅)CH(C ₂ H ₅)CH ₂ -	4-piridilo
H	H	-CH(C ₂ H ₅)CH(C ₂ H ₅)CH ₂ -	2-piperidilo
CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃)-	4-FC ₆ H ₄
CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃)-	4-piridilo
H	H	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃)-	C ₆ H ₁₁
CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃)-	C ₆ H ₁₁
CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
CH ₃	H	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)-	C ₆ H ₁₁
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)-	4-piperidilo
CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₁₁
H	H	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)-	C ₆ H ₁₁
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₁₁
CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₁₁
CH ₃	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₈ -	C ₆ H ₁₁
CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	C ₄ H ₇
CH ₃	CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	C ₅ H ₉
H	CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	C ₅ H ₉
CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	C ₇ H ₁₃
H	H	-CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ -	C ₆ H ₁₁
CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	C ₅ H ₉

R_4	R_5	Z	W
CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH(C ₂ H ₅)-	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	-C(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₅
H	CH ₃	-CH(CH ₃)CH ₂ CH(C ₂ H ₅)-	C ₆ H ₅
H	CH ₃	-CH(CH ₃)CH ₂ -	C ₅ H ₉
H	CH ₃	-CH(CH ₃)CH ₂ -	C ₃ H ₅
C ₂ H ₅	H	-CH(CH ₃)CH(CH ₃)-	C ₆ H ₁₁
CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₄ -	C ₅ H ₉
CH ₃	CH ₃	-CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₅

EJEMPLO 12

Se obtienen los compuestos de la siguiente fórmula de los reactivos apropiados de las Preparaciones K e Y y los ácidos apropiados de la fórmula $R_4R_5C=CH-COOH$ mediante el procedimiento de los Ejemplos 1 a 4 (R_4 y $R_5 = H, CH_3$ ó C_2H_5):



La reducción de los compuestos de ceto con borohidruro de sodio de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, proporciona los compuestos de 9-hidroxicorrespondientes (tanto isómeros formados; predominando la forma beta). El sulfóxido y los compuestos de sulfona de los ejemplos 15 y 16 se reducen de manera semejante a los compuestos de 9-hidroxi correspondientes.

EJEMPLO 13

dl-5-Hidroxi-2,2-dimetil-7-(1-metil-fenilbutoxi)-4-cromanona

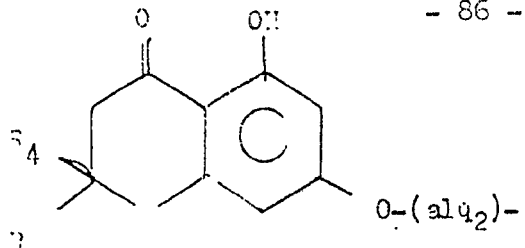
Una mezcla de 5-fenil-2-pentanol (16.4 gramos, 100 milimoles) trietilamina (28 mililitros, 200 milimoles) y tetrahidrofurano seco (80 mililitros) bajo una atmósfera de nitrógeno se enfría en un baño de hielo/agua. Se añade por gotas cloruro de metansulfonilo (3,5 mililitros, 110 milimoles) en tetrahidrofurano seco (20 mililitros) a un régimen tal que la temperatura se mantiene esencialmente constante. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y luego se filtra para remover el hidrocioruro de trietilamina. La torta del filtro se lava con todo el hidrocioruro de trietilamina o tetrahidrofurano seco y el agua de la lavada y el material filtrado combinados se evaporan bajo presión reducida para rendir el producto como un aceite. El aceite se disuelve en cloroformo (100 mililitros)

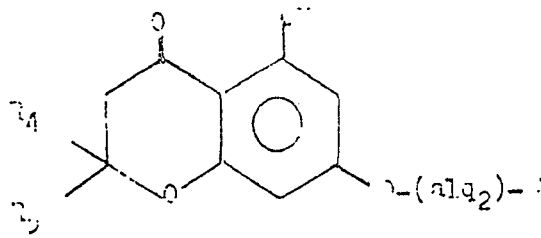
y la solución se lava con agua (2 veces 100 mililitros) y luego con salmuera saturada (1 vez 20 mililitros). La evaporación del solvente proporciona 21.7 gramos (89,7 por ciento) de rendimiento del mesilato de 5-fenil-2-pentanol, que se usa en el siguiente paso, sin purificación adicional.

Una mezcla de 2,2-dimetil-5,7-dihidroxi-4-cromano-
na (2.08 gramos, 10 milimoles), carbonato de potasio (2.76
gramos, 20 milimoles), N,N-dimetilformamida (10 mililitro) y
mesilato de 5-fenil-2-pentanol (2.64 gramos, 11 milimoles),
bajo una atmósfera de nitrógeno, se calienta a temperatura de
80° a 82° C. en un baño de aceite durante 1.75 horas. La mez-
cla se enfría a temperatura ambiente y luego se vacía en hie-
lo/agua (100 mililitros). La solución acuosa se extrae con ace-
tato de etilo (2 veces 25 mililitros) y los extractos combina-
dos se lavan sucesivamente con agua (3 veces 25 mililitros) y
salmuera saturada (1 vez 25 mililitros). El extracto luego se
seca ($MgSO_4$) se decolora con carbón vegetal y se evapora para
proporcionar el producto como un aceite que se cristaliza al
sembrarse con el producto puro; temperatura de fusión de 83° a
84° C. Rendimiento = cuantitativo.

De manera semejante, se preparan los siguientes com-
puestos de 2,2- R_4R_5 -5,7-dihidroxi-4-cromanonas apropiadas y los
alcanoles apropiados. Los reactivos de alcohol necesarios no
descritos anteriormente en la literatura se preparan de los
aldehídos o cetonas apropiados mediante la reacción de Wittig
de la Preparación C.

R ₄	R ₅	alq ₂	alq ₂	R ₄	R ₅
CH ₃	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₄	(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃
CH ₃	CH ₃	C(CH ₃) ₂ CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂	(CH ₂) ₃	CH ₃	H
CH ₃	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃	(CH ₂) ₄	CH ₃	C ₂ H ₅
CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)	(CH ₂) ₃	H	H
H	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₃	CH ₃	H
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ CH(CH ₃)	(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	(CH ₂) ₃	H	H
CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	H
H	H	(CH ₂) ₄ CH(C ₂ H ₅)	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	H
H	CH ₃	(CH ₂) ₇	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	H	H
H	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
C ₂ H ₅	H	(CH ₂) ₂	CH(CH ₃)(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃





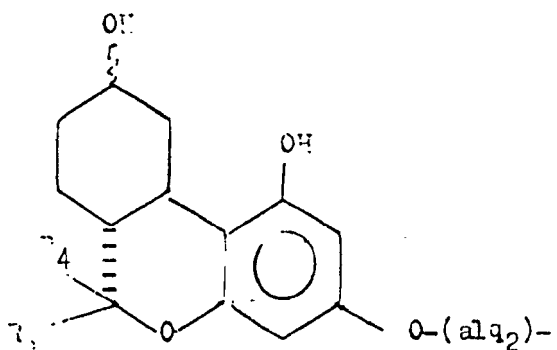
R ₄	R ₃	ald ₂	R	ald ₂	R ₄	R ₃
CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₃	CH ₃	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-piperidilo	CH ₃
H	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂	2-piridilo	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	2-piridilo	H
H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-piridilo	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-piridilo	CH ₃
H	CH ₃	(CH ₂) ₃	2-piridilo	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-piperidilo	CH ₃
CH ₂ CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂	2-piridilo	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-PC ₂ H ₄	H
H	H	(CH ₂) ₂	4-piridilo	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-piridilo	H

R_4	R_3	alq2	R_4	R_3	alq2	R_4	R_3	alq2	4-piridilo
CH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	--	CH ₃	CH ₃	--	4-piridilo
H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₃	--	CH ₃	CH ₃	--	4-piperidilo
CH ₃	CH ₃	CH ₂	4- ¹⁴ C ₆ F ₄	H	--	CH ₃	H	--	2-(¹⁴ C ₆ F ₄)C ₆ F ₁₀
CH ₃	CH ₃	--	CH ₃	H	--	H	H	--	4-(¹⁴ C ₆ F ₄)C ₆ F ₁₀
CH ₃	CH ₃	--	4- ¹⁴ C ₆ F ₄	CH ₃	--	CH ₃	CH ₃	--	3-(¹⁴ C ₆ F ₄)C ₆ F ₁₂
C ₂ H ₅	H	--	4- ¹⁴ C ₆ F ₄	CH ₃	--CH ₂ --	CH ₃	CH ₃	--CH ₂ --	CH ₃
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	--	C ₆ H ₅	CH ₃	--O(CH ₂) ₃ --	CH ₃	CH ₃	--O(CH ₂) ₃ --	CH ₃
CH ₃	H	--	4- ¹⁴ C ₆ F ₄	CH ₃	--(CH ₂) ₆ --	CH ₃	CH ₃	--(CH ₂) ₆ --	CH ₃
H	H	--	CH ₃	CH ₃	--(CH ₂) ₃ --	CH ₃	CH ₃	--(CH ₂) ₃ --	CH ₃
CH ₃	CH ₃	--	C ₂ H ₅	H	--(CH ₂) ₃ --	CH ₃	H	--(CH ₂) ₃ --	CH ₃
CH ₃	CH ₃	--	C ₄ H ₇	C ₂ H ₅	--(CH ₂) ₃ --	CH ₃	C ₂ H ₅	--(CH ₂) ₃ --	CH ₃
C ₂ H ₅	H	--	C ₄ H ₇	CH ₃	--O(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ --	CH ₃	CH ₃	--O(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ --	CH ₃
CH ₃	C ₂ H ₅	--	C ₆ H ₅	H	--O(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ --	CH ₃	H	--O(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ --	CH ₃
CH ₃	CH ₃	--	C ₂ H ₅	CH ₃	--OH(CH ₃)CH(CH ₃)-- (CH ₂) ₄ --	CH ₃	CH ₃	--OH(CH ₃)CH(CH ₃)-- (CH ₂) ₄ --	CH ₃

R_4	R_5	alq2	"	R_4	R_5	alq2	"
CH ₃	F	--	C ₆ H ₁₁				
CH ₃	H	--	C ₇ H ₁₃				
CH ₃	CH ₃	--	2-(C ₆ H ₅)C ₃ H ₄				
CH ₃	CH ₃	--	1-(C ₆ H ₅)C ₄ H ₆				
CH ₃	CH ₃	--	2-(C ₆ H ₅)C ₅ H ₈				
CH ₃	H	--	2-(C ₆ H ₅)C ₅ H ₈				
CH ₃	CH ₃	--	4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀				
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	--	3-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀				

EJEMPLO 14

El producto del ejemplo 13 se convierte en los compuestos que tienen la fórmula que se da a continuación, por medio de los procedimientos de los ejemplos 1 a 5.



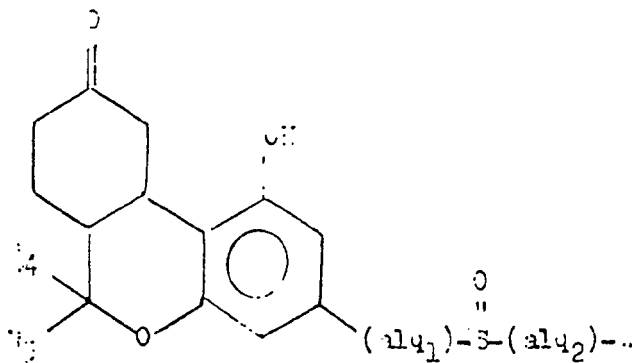
EJEMPLO 15

dl-6beta,7,10,10a-alfa-Tetrahydro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-3-fenilsulfinilpropil)-6H-dibenzo[2,3-b,d]piran-9(8H)-ona

Cantidades equimolares del ácido m-cloroperbenzónico y dl-6beta,7,10,10a-alfa-tetrahydro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-3-feniltiopropil)-6H-dibenzo[2,3-b,d]piran-9(8H)-ona se hacen reaccionar juntos con una mezcla de cloroformo y ácido acético (2:1) a temperatura ambiente, durante una hora. La fase orgánica se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y se evapora hasta sequedad para proporcionar el producto.

De manera semejante, los tio-éteres del ejemplo 12

se oxidan en los sulfoxidos correspondientes de la fórmula

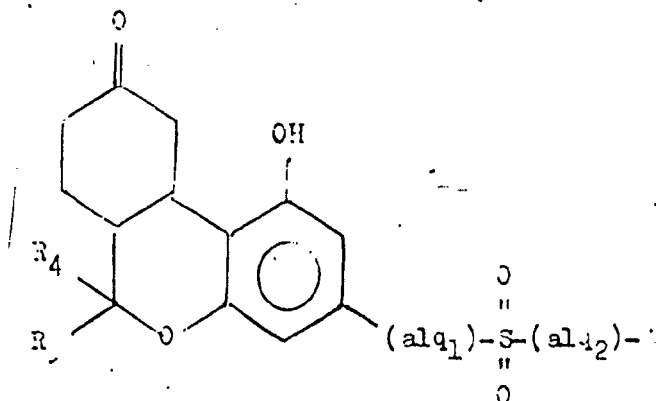


EJEMPLO 16

di-6beta,7,10,10alpha-Tetrahidro-1-hidroxi-6,6-
dimetil-3-(1-metil-3-fenilsulfonylpropil)-6H-diben-
zofuro, 1,4-dioxina-1-(8H)-ona

Se repite el procedimiento del Ejemplo 15, pero usando dos equivalentes de ácido m-clorperbenzoico como el agente oxidante normal del reactivo de tio-éter.

De manera semejante, los tio-éteres del Ejemplo 12 se convierten en sus derivados de sulfoxido correspondientes para proporcionar los compuestos de la fórmula:



EJEMPLO 17

(-)-Trans-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6a,7,8,10a-tetrahidro-0,6,β-trimetil-6H-dibenzo[p,d]piran-1-beta-yl

A una solución mixta de (+) p-menta-2,8-dien-1-ol (4.2 gramos, 0.032 moles) y 5-(1-metil-4-fenilbutil)-resorcinol (8.2 gramos 0.032 moles) en cloruro de metileno seco (200 mililitros) se añade sulfato de magnesio anhidro (4 gramos, 0.332 moles). La mezcla se agita bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfría a temperatura de 0°C. Se añade por gotas a través de un período de 5 minutos acetato de trifluoruro de boro recién destilado (2 mililitros, 0.016 moles). La mezcla de reacción se agita durante 1.5 horas a temperatura de 0°C. y se añade bicarbonato de sodio anhidro (10 gramos, 0.119 moles). La agitación se continúa hasta que se desvanece el color oscuro. La mezcla de reacción se filtra y se evapora para proporcionar 11.7 gramos (13.6 por ciento) de un producto resinoso. El pro-

ducto se purifica mediante cromatografía de columna en un silicato de sílice activado, que puede obtenerse de la M. T. B. Manufacturing Chemists, 2900 Highland Avenue, Cincinnati, Ohio, bajo la marca "Silorisil", para proporcionar 3.4 gramos (27 por ciento) del producto deseado, como una mezcla de diastereómeros *, ópticamente activos.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 1.1 (3,3,5₁-metilo), 1.3, 1.45 (2,6,rea dimetilos), 1.75 (3,3,7₂-metilo), 0.7-3.0 (4,12, resto de protones), 3.0-3.0 (4,1,5_{10a}-proton), 5.0 (4,1, hidroxilo recubrimiento de D₂O), 6.1 (5,1, 3₄-proton, aromático), 6.4 (4,2,5₂-proton, aromático, H₁₀-proton, 7.1-7.2 (4,11, protones aromáticos).

Espectroscopia de Masa: (mol. ion) 330

Se convierte en los diastereómeros de Gabeta,7,10, 10alpha-tetrahidro-1-hidroxi-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-3(2H)-ona ópticamente activos de acuerdo con el procedimiento de Alder y otros, J. Org. Chem. 36, 721-3 (1971)

* α_{D}^{25} (C = 1.0, CHCl₃) = 100.0°.

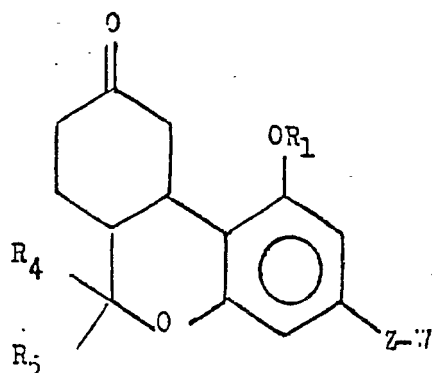
BIOMÉDICO 13

Hidrocloruro de 31-Gabeta,7,10,10alpha-tetrahidro-1-(4-morfolinobutiriloxi)-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-3(2H)-ona

A una solución agitada de dl-Gabeta,7,10,10aalfa-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[a,b],dpiran-9(8H)-ona (0.52 gramos, 1.28 milimoles) en cloruro de metileno seco (25 mililitros) se añade hidrocloreuro del ácido 4-morfolinobutírico (0.268 gramos, 1.28 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente a una atmósfera de nitrógeno. Una solución de 0.1 M de dicitclohexil-carbodiimida en cloruro de metileno (12.8 mililitros, 1.28 milimoles) se añade por gotas y la mezcla se agita durante 24 horas. Se filtra y se evapora para proporcionar el producto del encazado que se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice.

EJEMPLO 19

Se repite el procedimiento de Ejemplo 18, pero usando las dl-Gabeta,7,10,10aalfa-tetrahidro-6,6- R_4 ,3-(R^1)-6H-dibenzo[a,b],dpiran-9(8H)-onas apropiadas de los Ejemplos 4, y aquellas que se producen como productos penúltimos en los procedimientos de los Ejemplos 11, 12 y 14; y el ácido alcanóico apropiado o el ácido de la fórmula $HOOC-(CH_2)_n-NR_2R_3 \cdot HCl$ para producir los ésteres de la fórmula



en donde R_4 , R_5 , Z y W son como se ha definido en los Ejemplos 4, 9, 11, 12 y 14 y R_1 es

R_1^*	R_1^*
-COCH ₃	-CO(CH ₂) ₃ NHC ₄ H ₉
-COCH ₂ CH ₃	-CO(CH ₂) ₂ N(C ₄ H ₉) ₂
-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	-COCH ₂ -piperidino
-COCH ₂ NH ₂	-COCH ₂ -pirrolo
-CO(CH ₂) ₂ NH ₂	-COCH ₂ -(N-metil)piperidino
-CO(CH ₂) ₄ NH ₂	-CO(CH ₂) ₂ -morfolino
-COCH ₂ N(CH ₃) ₂	-CO(CH ₂) ₂ -(N-butil)piperidino
-CO(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-CO(CH ₂) ₃ -pirrolidino
-CO(CH ₂) ₄ NHC ₃ H ₇	-CO(C ₂ H ₄)-N-etil)piperidino
-CONH ₂	-CO-piperidino
-CON(CH ₃) ₂	-CO-(N-metil)piperidino
-CON(C ₄ H ₉) ₂	-CO-morfolino
-CON(C ₂ F ₅) ₂	-CO-pirrolo

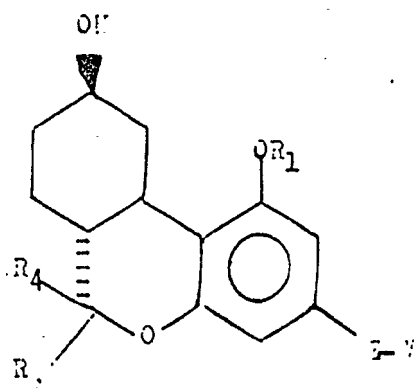
Los ésteres básicos se obtienen como sus sales de hidrocioruro. La neutralización cuidadosa con hidróxido de sodio proporciona el éster libre.

EJEMPLO 20

Hidrocioruro de dl-6beta,7,8,9,10,10aalfa-Hexahidro-1-(4-morfolinobutiriloxi)-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[b,d]piran-3beta-ol.

El compuesto del encabezado del Ejemplo 5 se esterifica de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18, para producir la sal de éster anteriormente citada.

De manera semejante, los productos restantes desde los Ejemplos 7 y aquellos de los Ejemplos 10 a 12 y 14 se convierten en ésteres que tienen la fórmula que se muestra a continuación, en donde R_4 , R_3 , R_2 y R_1 son como se han definido en los Ejemplos y R_1 tiene los valores que se proporcionan a continuación:



<u>R₁</u>	<u>R₁</u>
-COOH ₃	-COCH ₂ -pirrolo
-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	-COCH ₂ -pirrolidino
-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	-COCH ₂ -morfolino
-COCH ₂ NH ₂	-COCH ₂ -(N-metil)piperazino
-COCH ₂ N(CH ₃) ₂	-COCH ₂ -(N-butil)piperazino
-CO(CH ₂) ₂ NHCH ₃	-CO(CH ₂) ₂ -piperidino
-CO(CH ₂) ₂ N(i-C ₃ H ₇) ₂	-CO(CH ₂) ₂ -(N-isopropil)piperazino
-COCH ₂ N(C ₄ H ₉) ₂	-CO(CH ₂) ₃ -pirrolidino
-CO(CH ₂) ₄ N(C ₂ H ₅) ₂	-CO(CH ₂) ₄ -(N-etil)piperazino
-CONH ₂	-CO-piperidino
-CON(CH ₃) ₂	-CO-(N-metil)piperazino
-CONHCH ₃	-CO-morfolino
-CON(C ₄ H ₉) ₂	-CO-pirrolo

EJEMPLO 21

dl-6a,7-Dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[b,d]pirano-9(8H)-ona

a) 5-Hidroxi-4-metil-7-(1-metil-4-fenilbutil)cumarin-3-propionato de dl-etilo

Una mezcla de 2-(3,5-dihidroxifenil)-5-fenilpentano

(33 gramos, 0.13 moles), (Preparación C), alfa-acetoglutarato de dietilo (32.2 gramos, 0.14 moles) y oxiclórico de fósforo (20 gramos, 0.13 moles), que se protege de la mezcla atmosférica y se agita a temperatura ambiente. Después de 10 días, la mezcla se disuelve en cloroformo, se lava tres veces con agua, se seca (Na_2SO_4), y se evapora. El residuo se somete a cromatografía de gel de sílice (eluyentes - 9 benceno:1-éter) para rendir 22 gramos del éster deseado, de temperatura de fusión de 58° a 70°C . a partir de hexano. La recristalización adicional de acetato de etilo/hexano proporciona una muestra analítica: temperatura de fusión de 78° a 85°C .

Análisis: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5$: C, 73.91; 7.16 %

Encontrado: C, 73.82; 7.13 %

Espectroscopia de Masa: (mol.ion) 422

B) dl-7,10-Dihidro-1-hidroxi-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzoc[\bar{b} , \bar{d}]-piran-6,9-(8H)-diona

Al polvo de hidruro de sodio obtenido lavándose 10.0 gramos (0.21 moles) de hidruro de sodio al 50 por ciento de una dispersión de aceite mineral con hexano seco, se añaden 20.6 gramos (0.043 moles) del éster de la parte A de este ejemplo, y los dos polvos se mezclan completamente. El matraz de reacción se enfría a temperatura de 15° a 17°C . y se añade directamente sulfoxido de dimetilo (200 mililitros) en el matraz de reacción. Después de agitarse durante una hora adicional la temperatura de

15° a 17°C., la reacción se mantiene durante la noche en el refrigerador. Después de calentarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vacía en una mezcla rápidamente agitada de 600 mililitros de hielo y agua y 40 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, añadiéndose más hielo, tal como sea necesario para mantener la mezcla fría. La suspensión espesa producida de esta manera se agita durante una hora adicional y luego se decanta. La goma residual se calienta en un baño de agua con una solución de bicarbonato de sodio concentrado en exceso y mientras que está todavía caliente, se filtra el sólido resultante. La torta del filtro se lava con una solución de bicarbonato y agua y se recristaliza de acetato de etilo/hexano para proporcionar 4.5 gramos del producto ciclizado, de temperatura de fusión de 163° a 164°C. La purificación adicional se logra mediante recristalización de metanol: temperatura de fusión: 166° a 167°C.

Análisis: Calculado para $C_{24}H_{24}O_4$: C, 76.57; H, 6.43.

Encontrado : C, 76.50; H, 6.56.

Espectroscopia de Masa: (mol. ion) 376

C) dl-7,8,9,10-Tetrahidro-1-hidroxi-3-(1-metil-4-fenilbutil)espiro- $\left[\begin{array}{l} 6H\text{-} \\ \text{dibenzofuro,4} \end{array} \right]$ piran-2,2'- $\left[\begin{array}{l} 1',3' \end{array} \right]$ dioxolan-7-ona

Una solución de 0.031 moles del producto ciclizado de la parte 3 de este ejemplo en benceno (500 mililitros) que con-

tiene etilenglicol (10 mililitros) y ácido p-toluensulfónico, (10 miligramos) se calienta durante la noche a reflujo (trampa de Dean-Stark). La solución se enfría, se vacía en agua que contiene un exceso de bicarbonato de sodio y la fase orgánica se separa, se seca (Na_2SO_4) y se evapora para rendir el cetal deseado.

D) dl-6a,7-Dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenil-butyl)-6H-dibenzo[\bar{b} , \bar{d}]piran-9(8H)-ona

Una suspensión espesa de 0.175 moles del cetal producido en lo que antecede en éter (1.5 litros) se añade a través de un período de 90 minutos al reactivo de Grignard preparado de magnesio (44.6 gramos, 184 gramo-átomos) y yoduro de metilo (110 mililitros, 251 gramos, 177 moles) en éter (1.8 litros). Después de someterse a reflujo durante 2 días, la reacción se trata cuidadosamente con ácido clorhídrico de concentración 1N (200 mililitros) y luego con ácido clorhídrico de concentración 6N (740 mililitros). La mezcla se agita vigorosamente durante 1 hora y luego la capa de éter se lava una vez con agua y una vez con bicarbonato de sodio al 5 por ciento. La capa de éter se seca (Na_2SO_4) y se concentra para rendir la cetona no saturada deseada. Si se desea, se purifica mediante cristalización y/o cromatografía de columna (véanse los Ejemplos 3 y 8).

De manera semejante, los 1-(\bar{z} - \bar{z} -substituidos)-3,3-dihidroxi-bencenos restantes de la preparación C y aquellos de

las Preparaciones D, E, F, M, N, R y T se convierten en el dl-6a,7-dihidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(Z)-6H-dibenzo_{b,d}piran-9-(8H)-onas correspondientes.

EJEMPLO 22

cetal de etileno de dl-6abeta,7,10,10aalfa-Tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutiloxi)-6H-dibenzo_{b,d}piran-9(8H)-ona

Una solución de dl-6abeta,7,10,10aalfa-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutiloxi)-6H-dibenzo_{b,d}piran-9(8H)-ona (60 miligramos, 0.145 milimoles), etilenglicol (0.5 mililitros), benceno (10 mililitros) y un cristal de ácido p-toluensulfónico se calienta a temperatura de reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se enfría luego y se concentra. El material concentrado se agita en cloroformo y la fase de cloroformo se lava primero con bicarbonato de sodio y luego con agua. Luego se seca (MgSO_4) y se concentra para proporcionar el cetal como un aceite de color pardo claro (63 miligramos).

La repetición de este procedimiento, pero usando propilenglicol, trimetilglicol y tetrametilenglicol, en vez de etilenglicol, proporciona los cetales correspondientes.

Por medio de este procedimiento, los productos de cetona de los Ejemplos 3, 4, 8, 9, 11, 12, 14 a 16, 18, 19 y 21 se convierten en los cetales de etileno, trimetileno y tetra-

metileno correspondientes.

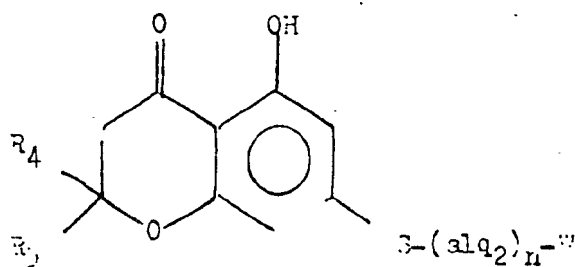
EXPERIMENTO 23

dl-5-Hidroxi-2,2-dimetil-7-(2-heptilmercapto)-4-
cromanona

A una solución de 5-hidroxi-7-mercapto-2,2-dimetil-4-cromanona (19.7 gramos, 87.1 milimoles) y hidróxido de potasio (2.44 gramos, 43.5 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (58 mililitros) se añade con agitación 2-bromheptano (15.77 gramos, 89.0 milimoles). La mezcla se calienta durante cuatro días a temperatura de 100°C., se enfría a temperatura ambiente y luego se añade una mezcla de hidróxido de sodio acuoso (110 mililitros de concentración 1N), agua (45 mililitros) y cloroformo (150 mililitros). La mezcla se agita, la fase se separa y la capa acuosa se extrae con más cantidad de cloroformo (150 mililitros). Las capas de cloroformo combinadas se lavan con hidróxido de sodio de concentración 1N (2 veces 100 mililitros) se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta formar un aceite. El 2-bromheptano sin reaccionar se remueve mediante destilación y el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto del encabezado.

Los siguientes compuestos se preparan de manera semejante a partir de los reactivos apropiados de la fórmula

Br-(alq₂)_n a partir de 1-hidroxi-7-mercapto-2,2-R₄R₅-substituid-
d)-4-cromona:



R ₄	R ₅	n	(alq ₂)	#
H	CH ₃	1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₄ -	CH ₃
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₄ -	CH ₃
CH ₃	CH ₃	1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅
H	CH ₃	1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	4-piridilo
H	H	1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	4-piridilo
CH ₃	CH ₃	1	-CH ₂ -	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	1	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
CH ₃	C ₂ H ₅	1	-(CH ₂) ₇ -	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	1	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅ -	CH ₃
CH ₃	H	1	-C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅ -	CH ₃
CH ₃	CH ₃	1	-CH(CH ₃)CH(CH ₃)(CH ₂) ₄ -	CH ₃

R_4	R_5	r	(a1-2)	τ
H	CH ₃	1	-CH(CH ₃)CH(CH ₃)(CH ₂) ₄ -	C ₈ H ₃
CH ₃	CH ₃	1	-(CH ₂) ₃ -	3-piridilo
CH ₃	H	1	-(CH ₂) ₃ -	4-piridilo
H	CH ₃	1	-CH(CH ₃)CH ₂ -	2-piridilo
H	H	1	-(CH ₂) ₂ -	4-piridilo
C ₂ H ₅	CH ₃	1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	4-piperidilo
CH ₃	CH ₃	0	--	C ₆ H ₇
CH ₃	CH ₃	0	--	C ₆ H ₁₁
H	CH ₃	0	--	4-C ₆ H ₄
C ₂ H ₅	H	0	--	4-C ₆ H ₄
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0	--	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	0	--	C ₃ H ₃
H	H	0	--	C ₃ H ₅
CH ₃	H	0	--	C ₄ H ₇
CH ₃	CH ₃	0	--	C ₅ H ₉
CH ₃	H	0	--	C ₇ H ₁₃
CH ₃	CH ₃	0	--	2-(C ₃ H ₇)C ₃ H ₄
CH ₃	CH ₃	0	--	2-(C ₆ H ₅)C ₂ H ₄
CH ₃	CH ₃	0	--	4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀
CH ₃	CH ₃	0	--	3-(C ₆ H ₅)C ₇ H ₁₂

R ₄			(alq ₂)	
H		0	--	4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀
CH ₃	CH ₃	0	--	4-piridil,
CH ₃	CH ₃	0	--	4-piperidilo

RECIPIENTE 24

dl-Gabeta, 7, 10, 13-alfa-Tetrahidro-1-acetoxi-6,6-dimetil-2-(1-metil-4-fenilbutoxi)-OH-dibenzos[b, d']pirax-5(10')-ona

Se combinan la temperatura de 0°C. piridina (15 mililitros), anhídrido acético (15 mililitros) y dl-Gabeta, 7, 10, 13-alfa-tetrahidro-1-acetoxi-6,6-dimetil-2-(1-metil-4-fenilbutoxi)-OH-dibenzos[b, d']pirax-5(10')-ona (4.00 gramos) y la mezcla se agita durante media hora a temperatura de 0°C. La mezcla de reacción se vacía en hielo/cuando y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. La mezcla acidificada se extrae con acetato de etilo (2 veces 100 mililitros); los extractos se combinan y se lavan con salmuera. El extracto se seca luego (MgSO₄) y se evapora para proporcionar un aceite incoloro que se cristaliza de éter-pentano. Rendimiento = 1.00 gramos; temperatura de fusión de 95° a 100°C.

Análisis: Calculado para C₂₆H₃₄O₅: C, 74.64; H, 7.01%

Encontrado : C, 74.55; H, 7.50%

La evaporación del agua madre proporciona una segunda

fracción cristalina que se disuelve en hexano. Rendimiento = 1.74 gramos; temperatura de fusión de 34° a 36°.

Por medio de este procedimiento, pero usando el anhídrido del ácido alcohólico apropiado y la dl- α -beta,7,10,10a- α -tetrahidro-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[\bar{b} , \bar{d}]piran-9-(8H)-onas apropiadas de los Ejemplos 4, 9, 11, 12 y 14 como reactivos, se proporcionan los ésteres de propioniloxi, biririloxi y valeriloxi de los mismos.

La reducción del grupo 9-ceto y los monoésteres producidos de esta manera de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 5, proporcionan los derivados del 9-hidroxi correspondientes. Se produce una mezcla de α - y β -isómeros.

EJEMPLO 25

dl- α -beta,7,8,9,10,10a- α -hexahidro-1,9-diacetoxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[\bar{b} , \bar{d}]pirano

Una solución de dl- α -beta,7,8,9,10,10a- α -hexahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(1-metil-4-fenilbutil)-6H-dibenzo[\bar{b} , \bar{d}]piran- β -ol (2.0 gramos) en piridina (20 mililitros) se trata a temperatura de 10° con anhídrido acético (20 mililitros) y la mezcla se agita durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se trata de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24.

De manera semejante, los compuestos de 1, 2-dihidroxi de los ejemplos 9, 10 a 12, 14 y 15 se convierten en los ésteres de diacetoxi, dicaproyloxi, dibutiriloxi y divaleriloxi.

ENCUENTRO 26

hidrocloruro de dl-6beta,7,10,10aalfa-Tetrahydro-1-(4-N-piperidil-buti-roxi)-6,6-dimetil-3- β -(5-fenil)pentiloxi-7-OH-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona

Una mezcla de dl-6beta,7,10,10aalfa-tetrahydro-1-hidroxi-6,6-dimetil-3- β -(5-fenil)pentiloxi-7-OH-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona (1.26 gramos, 3.06 milimoles), hidrocloruro de ácido 4-N-piperidilbutírico (0.039 gramos, 3.06 milimoles) y dicitlohexilcarbodiimida (0.028 gramos, 3.39 milimoles) en diclorometano (3.5 mililitros) se agita a temperatura de 20°C. durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfria a temperatura de 0°C. se agita durante media hora y se filtra. El material filtrado se evapora hasta formar un aceite que se lava con éter (3 veces) y se evapora para rendir 1.76 gramos (17 por ciento) de dl-6beta,7,10,10aalfa-tetrahydro-1-(4-N-piperidil-buti-roxi)-6,6-dimetil-3- β -(5-fenil)pentiloxi-7-OH-dibenzo[b,d]piran-9(8H)-ona, en forma de hidrocloruro como una espuma blanca sólida.

Espectro Infrarrojo: (KBr) NH⁺ 2667, 2564, ν = 0 1770 y 1730 cm⁻¹.

Espectroscopia de Masa (mol. ion): (M⁺ - HCl),
407, 262, 247, 18, 20 y 21.

PREPARACION A

2-Bromo-5-fenilpentano

Al pentabromuro de fósforo, preparado mediante la adición de bromo (2.0 gramos) en cloruro de metileno (10 mililitros) a tribromuro de fósforo (15.0 gramos) en cloruro de metileno (15 mililitros) a temperatura de 0°C. se añade 5-fenil-2-pentanol (8.2 gramos) en cloruro de metileno a temperatura de 0°C. La mezcla se agita durante 2.5 horas a temperatura de 0°C. y luego se deja calentar a temperatura ambiente. Se añade agua (10 mililitros), la mezcla se agita durante una hora y la capa de cloruro de metileno se separa. La extracción se repite y los extractos combinados se lavan con agua, con una solución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera y luego se seca sobre sulfato de magnesio. La concentración de los extractos secados proporciona 12.4 gramos del producto del encabezado como un aceite de color amarillo pardo.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: ¹³C TMS
CDCl₃

1.6 (D, 3, metilo, $\delta = 7\text{Hz}$), 1.6-2.0 (m, 4, etileno), 2.3-3.0 (bd, 1, 2, bencílico-metileno), 3.7-4.2 (m, 1, metina), 6.9-7.4 (m, 7, aromático).

PREPARACION B

2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenilpentano

Una solución de 1-bromopropilbenceno (51.7 gramos) en éter (234 mililitros) se añade por gotas a través de un período de 2 horas a una mezcla en reflujo de magnesio (7.32 gramos) en éter (70 mililitros). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 30 minutos más y luego se añade por gotas una solución de 3,5-dimetoxiacetofenona (40 gramos) en éter (78 mililitros) y se calienta a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfría rápidamente mediante la adición de cloruro de amonio saturado (234 mililitros), la capa de éter se separa y la fase acuosa se extrae con éter (3 veces 200 mililitros). Los extractos de éter combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío para rendir 81 gramos de un aceite. Cuarenta gramos del aceite se hidrogenan en una mezcla que contiene etanol (300 mililitros), ácido clorhídrico concentrado (2 mililitros) y catalizador sobre carbono al 5 por ciento (5 gramos). El catalizador se filtra y el etanol se remueve al vacío. El residuo se destila al vacío rindiendo 20 gramos de 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenilpentano (temperatura de ebullición de 0.125 milímetros, 140° a 145°).

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ_{CDCl_3}

1.27 (d, 3, CH_2CH_3), 1.3-1.1 (m, 4, etileno), 2.3-2.1 (m, 3, benéficos-metileno, metílico), 3.4 (s, 6, metoxilo), 6.2-6.7 (m, 3, aromático), 7.2-7.5, aromático.

PREPARACION C

2-(3,5-dihidroxifenil)-5-fenilpentano

Una mezcla de 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenilpentano (22 gramos) y el hidrocloreuro de piridina (34 gramos) bajo una atmósfera de nitrógeno se calienta a temperatura de 190°C. durante 2 horas con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se enfría, se disuelve en ácido clorhídrico de concentración 6N (200 mililitros) y se diluye con agua hasta 600 mililitros. La solución acuosa se extrae con acetato de etilo (4 veces 100 mililitros), los extractos de acetato de etilo se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío para rendir 24 gramos del producto crudo. El producto se purifica mediante cromatografía de gel de sílice para rendir 19.2 gramos de 2-(3,5-dihidroxifenil)-5-fenilpentano como un aceite.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃
1.1 (d, 3, alfa-metilo), 1.3-1.6 (m, 4, etileno), 2.2-2.8 (m, 3, benílico-metileno, metinilo), 6.1-6.5 (m, 3, aromático), 6.65 (bd.s., 2, hidroxilo), 7-7.4 (m, 5, aromático).

Siguiendo el procedimiento de las Preparaciones B y C, se preparan los compuestos enumerados a continuación substituyendo el 1-bromoalquilbenceno apropiado para 1-bromopropilbenceno:

2-(3,5-(dihidroxifenil)-6-fenilhexano--

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃

1.1 (d, 3, alfa-metilo, J-7 cps), 1.0-1.9 (m, 6, δ CH₂(CH₂)₃-CH(OH₃)-Ar⁷, 0.2-2.0 (m, 3, bencílico metileno, metililo), 6.0 (bd, s., c, fenólico OH), 6.2-6.4 (m, 3, aromático), 7.1-7.4 (m, 5, aromático).

1-(3,5-dihidroxifenil)-2-feniletano--

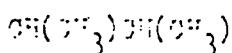
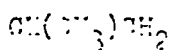
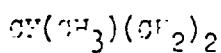
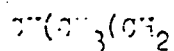
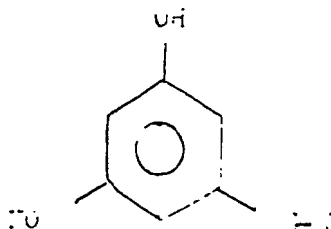
temperatura de fusión : 76° a 77°C.

2-(3,5-dihidroxifenil)-4-fenilbutano (en aceite)--

espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{THS} CDCl₃ 1.1,

1.25 (d, 2, metilo), 1.4-2.0 (m, 2, metileno), 2.15-2.7 (m, 3, bencílico-metileno, metililo), 6.3 (s, 3, aromático), 6.85 (s, 2, hidroxilo-recubrimiento de D₂O), 7.1 (s, 5, aromático).

Se preparan los siguientes compuestos de manera semejante a partir del alcohol apropiado y 3,5-dimetoxibenzaldehído o 3,5-dimetoxiacetofenona mediante los métodos de las Preparaciones A, B y C:



$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	C_6H_{11}
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)_4$	C_7H_{15}
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)_5$	C_8H_{19}
$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	C_9H_{19}
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	C_9H_{19}
$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	$\text{C}_{10}\text{H}_{22}$
$\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{10}\text{H}_{22}$
$(\text{C}_2\text{H}_5)_4$	$\text{C}_{10}\text{H}_{22}$
$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$	C_6H_{13}
$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$	C_7H_{15}

PREPARACION D

1-(3,5-Dihidroxifenil)-2-metil-4-fenilbutano.

Una solución de n-butillitio (22 mililitros de 2.2M) se añade por gotas a bromuro de trifenilfosforio de 3,5-dimetoxibencilo (31.5 gramos) en tetrahidrofurano (200 mililitros) con agitación y la solución de color rojo oscuro resultante se agita durante media hora. Se añade por gotas acetona de bencilo (3.4 gramos) y la mezcla de reacción se agita durante 12 horas. Luego se ajusta a un pH de 7 mediante la adición de ácido acético y se concentra bajo presión reducida. El residuo se extrae

con cloruro de metileno y el extracto se evapora para proporcionar 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-4-fenil-1-buteno crudo como un aceite. Se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (400 gramos) y elución con benceno. Rendimiento: 10 gramos como un aceite.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} _{CDCl₃}
1.95 (s,3), 2.3-3.1 (m,4), 3.8 (s,6), 6.1-6.6 (m,3), 7.1-7.5
 δ (m,6).

El 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-4-fenil-1-buteno (9.4 gramos) preparada de esta manera se disuelve en etanol (250 mililitros) y se hidrogena catalíticamente a presión de 3.127 kilogramos por centímetro cuadrado en presencia de paladio sobre carbono (1 gramo de 10 por ciento) y ácido clorhídrico concentrado (1 mililitro). Rendimiento: 9.4 gramos de 1-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-4-fenilbutano como un aceite.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ ^{TMS} _{CDCl₃} 0.0
(s,3), 1.3-1.5 (m,3), 2.2-2.9 (m,4), 3.75 (s,6), 6.35 (s,3),
7.25 δ (s,6).

Se desmetila de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 3 para proporcionar 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-metil-4-fenilbutano.

El bromuro de trifenilfosfonio de 3,5-dimetoxibencilo se prepara sometiendo a reflujo una mezcla de bromuro de 3,5-dimetoxibencilo (12 gramos) y trifenilfosfina (14.2 gramos) en acetonitrilo (200 mililitros) durante una hora. La mezcla de

reacción luego se enfría y el producto cristalino se recupera mediante filtración, se lava con éter y se seca (20 gramos); de temperatura de fusión de 269°C. a 270°C.

PREPARACION E

2-metil-2-(3,5-dihidroxifenil)-1-fenilpentano

A una solución del reactivo de Grignard preparado de 2-fenilbrometano (3.5 gramos), magnesio (0.8 gramos) y éter seco (50 mililitros) se añaden a la solución de 2-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)propionitrilo (2.7. gramos) en éter seco (20 mililitros). El éter se destila y se reemplaza por benceno seco (50 mililitros); la mezcla se somete a reflujo durante 48 horas. Luego se descompone mediante tratamiento cuidadoso con ácido sulfúrico diluido, se calienta en un baño de vapor durante una hora. La mezcla luego se extrae con éter, el extracto se seca (CaCl_2) y se concentra hasta formar un aceite. La destilación del aceite vacío proporciona 2-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)-1-fenil-3-pentano; de temperatura de ebullición de 166° a 0.2 milímetros. (rendimiento: 3.32 gramos, 50 por ciento).

La pentanoa producida de esta manera (3.32 gramos) se disuelve en etanol (400 mililitros) y se trata con borohidruro de sodio (10 gramos) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas y luego se enfría y neutraliza con ácido clorhídrico de concentración 6N. El etanol se remueve

bajo presión reducida y el residuo se extrae con éter. El extracto se seca (CaSO_4) y se concentra para proporcionar 2-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenil-3-pentanol, como un aceite (52 gramos, rendimiento del 88 por ciento).

El pentanol (16 gramos) se absorbe en éter (100 mililitros) y se hace reaccionar con potasio pulverizado (2.5 gramos) en éter (200 mililitros). Se añade disulfuro de carbono (equimolar al potasio) y la mezcla se agita durante media hora. Se añade luego yoduro de metilo (9.0 gramos) y la mezcla de reacción se agita durante 6 horas. La suspensión resultante se filtra y el material filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se absorbe en etanol (150 mililitros), se añade níquel de Raley (25 gramos) y la mezcla se somete a reflujo durante 18 horas. La evaporación del alcohol y destilación del residuo, proporciona 2-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenil-3-penteno.

El derivado de penteno se hidrogena catalíticamente de acuerdo con los procedimientos de la Preparación D y el 2-metil-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-fenil-3-penteno resultante se desmetila a través del procedimiento de la Preparación C para proporcionar el producto.

PREPARACION F

3,5-Dibenciloxicetofenona

A través de un período de 1.5 horas, se añade metillitio

(531 mililitros de una solución de 2 molar, 1.06 Moles) bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución que se agita rápidamente de ácido 3,5-dibenciloxibenzoico (175 gramos, 0.532 moles) en éter (250 mililitros) tetrahidrofurano (1400 mililitros) mantenido a temperatura de 10° a 20°C. Después de agitarse durante 0.75 horas adicionales a temperatura de 10° a 15°C., se añade lentamente agua (600 mililitros) manteniendo la temperatura de reacción a menos de 20°C. La capa acuosa se separa y se extrae con éter (3 veces 250 mililitros). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio (4 veces 300 mililitros), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío, para proporcionar un aceite que se cristaliza lentamente y de éter de isonorbilo. El producto crudo se recristaliza de éter-hexano para rendir 104.7 gramos (59 por ciento) del producto; de temperatura de fusión de 59° a 61°C.

PREPARACION G

3-(3,5-Dibenciloxifenil)crotonato de etilo

(Reacción de Wittig)

Una mezcla de 3,5-dibenciloxiacetofenona (43.2 gramos, 0.13 moles) y carbetoximetilentrifenilfosforano (90.5 gramos, 0.26 moles) se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura de 170°C. durante 4 horas. La fusión cristalina se enfría a temperatura ambiente, se tritura con éter y el material preci-

pitado del óxido de trifenilfosfina se remueve mediante filtración. El material filtrado se concentró al vacío hasta formar un residuo aceitoso que se cromatógrafió sobre gel de sílice (1500 gramos) y se eluyó con soluciones de benceno:hexano de concentración de benceno aumentado comenzando con 40:60 y terminando con 100 por ciento de benceno. La concentración de las fracciones apropiada proporciona un residuo aceitoso que se cristaliza de hexano. Rendimiento: 40.2 gramos (77 por ciento); de temperatura de fusión de 73° a 75°C.

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{16}O_4$: C, 77.18; H, 6.11.

Encontrado: C, 77.72; H, 6.00.

De manera semejante, se prepara 3-(3,5-dimetoxifenil) crotonato de etilo a partir de 3,5-dimetoxiacetofenona (01.7 gramos) y trifenilfosforano de carbetoimetileno (200 gramos) Rendimiento = 01.8 gramos, 36 por ciento, temperatura de ebullición: de 140° a 162° a 0.3 milímetros.

PREPARACION II

3-(3,5-Dibenciloxifenil)-1-butanol

Una solución de 3-(3,5-dibenciloxifenil)crotonato de etilo (24.1 gramos, 60 milimoles) en éter (250 mililitros) se añade a una mezcla de hidruro de aluminio de litio (3.42 gramos, 90 milimoles) y éter (250 mililitros). Se añade cloruro de aluminio (0.18 gramos, 1.35 milimoles) y la mezcla se somete a reflujo durante 12 horas y luego se enfría. Se añaden sucesiva-

mente a la mezcla de reacción agua (3.4 mililitros), hidróxido de sodio (3.4 mililitros de concentración 6N) y agua (10 mililitros). Las sales inorgánicas que se precipiten se filtran y el material filtrado luego se concentra al vacío para proporcionar el alcohol deseado como un aceite - 2.4 gramos (98 por ciento).

$R_f = 0.25$ $\bar{\Delta}$ gel de sílice: benceno(18):acetato de etilo(1) $\bar{\Delta}$.

Espectroscopia de masa: (mol. ion) 362.

Análisis: Calculado para $C_{24}H_{26}O_3$: C, 79.53; H, 7.23%

Encontrado: C, 79.37; H, 7.11%

De manera semejante, el 3-(3,5-dimetoxifenil)crotonato de etilo (60.4 gramos) se reduce en 3-(3,5-dimetoxifenil)butanol (48.0 gramos, 80 por ciento).

PREPARACION I

Tosilato de 3-(3,5-Dibenciloxifenil)butilo

Se añade cloruro de tosilo (11.1 gramos, 58.1 milimoles) a una solución de 3-(3,5-dibenciloxifenil)- β -butanol (20.7 gramos, 57 milimoles) en piridina (90 mililitros) a temperatura de $-45^{\circ}C$. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura de $-35^{\circ}C$. durante 18 horas y luego se diluye con ácido clorhídrico de concentración 2N frío (1500 mililitros) y se extrae con éter (5 veces 250 mililitros). Los extractos combinados se lavan con

una solución saturada de cloruro de sodio (4 veces 250 mililitros) y luego se seca (Na_2SO_4). La concentración del extracto seco proporciona el producto como un aceite. Se cristaliza mediante tratamiento con éter-hexano. Rendimiento: 24.63 gramos (84 por ciento).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}$: C, 72.06; H, 6.24%

Encontrado: C, 72.05; H, 6.29%

PREPARACION J

3-(3,5-Dibenciloxifenil)-1-fenoxibutano

Una solución de fenol (4.56 gramos, 48.6 milimoles) en dimetilformamida (40 mililitros) se añade bajo una atmósfera de nitrógeno a una suspensión de hidruro de sodio (2.32 gramos, 48.6 milimoles de 50 por ciento que se ha lavado anteriormente con pentano) en dimetilformamida (70 mililitros) a temperatura de 60°C . La mezcla de reacción se agita durante una hora a temperatura de 60° a 70°C . después de lo cual se añade una solución de tosilato 3-(3,5-dibenciloxifenil)butilo (23.93 gramos, 46.3 milimoles) en dimetilformamida (80 mililitros). La mezcla de reacción se agita a temperatura de 80°C . durante media hora y luego se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua fría (2500 mililitros) y se extrae con éter (4 veces 400 mililitros). Los extractos combinados se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico de concentración 2N frío (2 veces 300 milili-

tros) y una solución saturada de cloruro de sodio (3 veces 300 mililitros) y luego se secan (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo presión reducida proporciona el producto como un aceite. El residuo aceitoso se disuelve en benceno y se filtra a través de gel de sílice (100 gramos). La concentración del material filtrado bajo presión reducida proporciona el producto como un aceite. Rendimiento: 14.80 gramos (73 por ciento).

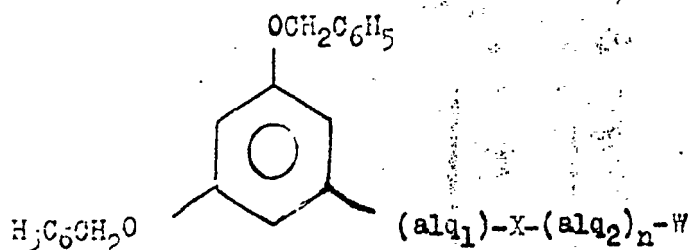
$n_D = 0.7$ (gel de sílice, benceno).

Espectroscopia de masa: (mol. ion) 438

Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_3$: C, 82.16; H, 6.89%

Encontrado: C, 82.07; H, 6.84%

La repetición de los procedimientos G a J, usando los derivados de 3,5-dibenciloxi de benzaldehído, acetofenona o propiofenona, el carbetoxi apropiado (o carbometoxi) alquiliden-trifenilfosforano; y el alcohol apropiado, el fenol, tiofenol, hidroxipiridina o hidroxipiperidina apropiados, como reactivos proporciona los siguientes compuestos:



Por razones de conveniencia, los distintos valores de n para valores determinados se tabulan colectivamente en relación con $-(\text{alq}_1)\text{-X-(alq}_2)_n$.

Alq1	X	alq2	n	W
(CH ₂) ₃	0	---	0	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , C ₄ H ₇ , 4-ClC ₆ H ₄ , C ₆ H ₁₁ , 3-piridilo, 3-piridilo, 4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀ , 4-piperidilo, CH ₃ , 4-(4-FC ₆ H ₄)C ₆ H ₁₀ .
(CH ₂) ₃	0	CH ₂	1	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , C ₆ H ₁₁ , 4-piperidilo, CH ₃ .
(CH ₂) ₃	0	(CH ₂) ₂	1	C ₆ H ₅ , CH ₃ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-piridilo.
(CH ₂) ₃	0	CH(CH ₃)	1	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , CH ₃ , 4-piperidilo, 2-piridilo.
(CH ₂) ₃	0	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	1	C ₆ H ₅ , 4-piridilo, CH ₃ .
CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	0	---	0	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , C ₆ H ₁₁ , C ₃ H ₅ , 4-piridilo, C ₇ H ₁₃ , 3-piperidilo, CH ₃ . 4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀ , 2-(4-ClC ₆ H ₄)C ₄ H ₆ .
CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	0	CH ₂	1	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-piridilo, 2-piperidilo, CH ₃ .
CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	0	(CH ₂) ₂	1	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-piridilo, 4-piperidilo, CH ₃ , C ₅ H ₉ .
CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	0	(CH ₂) ₄	1	C ₆ H ₅ , 4-piridilo, 2-piperidilo, CH ₃ , 4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀ .
CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	0	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	1	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , CH ₃ , C ₃ H ₅ .

Alq1	X	alq2	n	W
CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	0	CH(CH ₃)	0	C ₆ H ₅ , 4-ClC ₆ H ₄ , CH ₃ , 3-piperidilo, C ₇ H ₁₃ •
CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	0	CH ₂ CH(CH ₂ H ₅)	1	C ₆ H ₅ , CH ₃ , C ₆ H ₁₁ •
CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂	0	---	0	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , 2-piridilo, CH ₃ , 4-piperidilo, C ₃ H ₅ , 2-(4-FC ₆ H ₄)C ₇ H ₁₂ •
CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂	0	(CH ₂) ₂	1	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-PIRIDILO, C ₆ H ₁₁ , 2-piperidilo, CH ₃ •
CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂	0	(CH ₂) ₄	1	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-piridilo, C ₃ H ₅ , C ₅ H ₉ •
CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂	0	CH(CH ₃)	1	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , CH ₃ , 2-piridilo, 4-piperidilo, C ₆ H ₁₁ •
CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂	0	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	1	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , C ₇ H ₁₃ •
(CH ₂) ₄	0	---	0	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-piridilo, C ₄ H ₇ , 2-piperidilo, CH ₃ •
(CH ₂) ₄	0	CH ₂	1	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-piridilo, 3-piridilo, 4-piperidilo, CH ₃ , C ₆ H ₁₁ •
(CH ₂) ₄	0	CH ₂ CH(CH ₃)	1	C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀ •
(CH ₂) ₄	0	CH(CH ₃)CH ₂	1	C ₆ H ₅ , CH ₃ , 2-piridilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 4-FC ₆ H ₄ •

Alq_1	X	alq_2	n	#
$(CH_2)_4$	O	$(CH_2)_5$	1	C_6H_5 , 4-piridilo, 3-piperidilo, 4-ClC ₆ H ₄ .
$(CH_2)_3$	S	---	0	C_6H_5 , 4-FC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-piridilo, 2-piridilo, 2-piperidilo, 4-piperidilo, CH ₃ , C ₃ H ₅ , C ₅ H ₉ , C ₆ H ₁₁ , 4-(ClC ₆ H ₄)C ₆ H ₁₀ .
$(CH_2)_3$	S	CH ₂	1	C_6H_5 , 4-FC ₆ H ₄ , CH ₃ , 2-piridilo, 4-piridilo, 3-piperidilo, C ₅ H ₉ .
$(CH_2)_3$	S	$(CH_2)_2$	1	C_6H_5 , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-piridilo, CH ₃ , C ₃ H ₅ .
$(CH_2)_3$	S	$(CH_2)_4$	1	C_6H_5 , 4-FC ₆ H ₄ , 4-piridilo, CH ₃ , 4-piperidilo, C ₆ H ₁₁ .
$H(CH_3)(CH_2)_2$	S	---	0	C_6H_5 , 4-FC ₆ H ₄ , C ₆ H ₁₁ , CH ₃ , 4-piridilo, 3-piridilo, 4-piperidilo, C ₃ H ₇ , 4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀ .
$H(CH_3)(CH_2)_2$	S	CH ₂	1	C_6H_5 , 4-FC ₆ H ₄ , CH ₃ , 2-piridilo.
$H(CH_3)(CH_2)_2$	S	$(CH_2)_2$	1	C_6H_5 , 4-ClC ₆ H ₄ , CH ₃ , 4-piridilo, 3-piperidilo.
$H(CH_3)(CH_2)_2$	S	$(CH_2)_4$	1	C_6H_5 , CH ₃ , 4-piridilo
$H(C_2H_5)(CH_2)_2$	S	---	0	C_6H_5 , 4-FC ₆ H ₄ , 4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀ , 4-piridilo, 3-piridilo, 2-piperidilo, C ₆ H ₁₁ .

Alq1	X	Alq2	n	W
CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂	S	CH(CH ₃)	1	C ₆ H ₅ , 4-ClC ₆ H ₄ , CH ₃ , 4-piperidilo.
CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂	S	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	1	C ₆ H ₅ , CH ₃ , 4-piridilo.
CH(CH ₃)(CH ₂) ₃	O	--	0	CH ₃ , CH ₃ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-piridilo, C ₃ H ₅ , C ₇ H ₁₃ , 2-(4-FC ₆ H ₄)C ₅ H ₈ .
CH(CH ₃)(CH ₂) ₃	O	(CH ₂) ₂	1	C ₆ H ₅ , CH ₃ , 3-piridilo, 4-piperidilo, C ₆ H ₁₁ .
CH(CH ₃)(CH ₂) ₃	S	--	0	C ₆ H ₅ , CH ₃ , 4-ClC ₆ H ₄ , 2-piridilo, C ₆ H ₁₁ , 3-(4-ClC ₆ H ₄)C ₆ H ₁₀ .
CH(CH ₃)(CH ₂) ₃	S	(CH ₂) ₄	1	CH ₃ , C ₆ H ₅ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-piridilo.

PREPARACION K

3-(3,5-Dihidroxifenil)-1-fenoxibutano

Una solución de 3-(3,5-dibenciloxifenil)-1-fenoxibutano (14.7 gramos, 133.5 milimoles) en una mezcla de acetato de etilo (110 mililitros) etanol (110 mililitros) y ácido clorhídrico concentrado (0.7 mililitros) se hidrogena durante 2 horas bajo presión de hidrógeno de 4.22 kilogramos por centímetro cuadrado en presencia de paladio sobre carbono al 10 por ciento (1.5 gramos). La remoción del catalizador mediante filtración y concentración del material filtrado proporciona un aceite. El aceite se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (100 gramos) y elución con benceno-acetato de etilo que consiste de acetato de etilo del 0 a 10 por ciento. Las fracciones intermedias se combinan y se concentran para proporcionar el producto del encabezado: 7.8 gramos (80 por ciento), como un aceite.

$R_f = 0.25$ (gel de sílice, benceno(4), metanol(1)).

Espectroscopía de Masa: (mol.ión) 258

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{18}O$: C, 74.39; H, 7.02%

Encontrado : C, 74.13; H, 7.00%

De manera semejante, los éteres restantes (X = O) de la Preparación J se desvencilan para proporcionar los derivados de 3,5-dihidroxycorrespondientes.

Los tio-éteres se desvencilan mediante tratamiento

con ácido trifluoacético. El procedimiento consiste de agitar una solución de éter de dibencilo (X =S) en ácido trifluoacético a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad y el residuo se absorbe en éter. La solución de éter se lava con agua, se seca ($MgSO_4$) y se evapora para proporcionar el compuesto desvencilado.

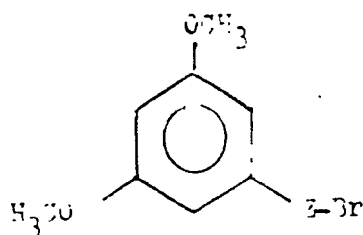
PREPARACION I

1-Bromo-3-(3,5-Dimetoxifenil)butano

Una solución de tribromuro de fósforo (5.7 mililitros, 0.06 moles) en éter (30 mililitros) se añade a una solución de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-butanol (30.0 gramos, 0.143 moles) en éter (20 mililitros) a temperatura de $-5^{\circ} C$. durante 2.5 horas. Luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos adicionales. La mezcla se vacía sobre hielo (200 gramos) y la mezcla resultante se extrae con éter (3 veces 50 mililitros). Los extractos combinados se lavan con una solución al 5 por ciento de hidróxido de sodio (3 veces 50 mililitros), una solución de cloruro de sodio saturada (1 vez 50 mililitros) y se secan (Na_2SO_4). La remoción del éter y la destilación al vacío del residuo proporciona el compuesto o producto del encabezado; 25 gramos (rendimiento del 55 por ciento); de temperatura de ebullición de

125° a 132° C. a 0.4 milímetros.

Se preparan los siguientes compuestos a partir de 3,5-dimetoxibenzaldehído, 3,5-dimetoxiacetofenona y 3,5-dimetoxipropiofenona y el trifenilfosforano de carboxialquili-
deno apropiado mediante los procedimientos de las Preparaciones G, H y L.



Z

(CH₂)₃

(CH₂)₄

C(C₂H₅)CH₂

PREPARACION M

4-(3,5-Dihidroxifenil)-1-(4-piridil)pentano

Una mezcla de 3-(3,5-dimetoxifenil)butilo en forma de bromuro de trifenilfosfonio (19.0 gramos, 35.4 milimoles) en dimetilsulfóxido (50 mililitros) se añade a carboxaldehído de 4-piridina (3.79 gramos, 35.4 milimoles) en tetrahidrofurano (40 mililitros). La mezcla resultante luego se añade por

gotas a una suspensión espesa de hidruro de sodio al 50 por ciento (1.87 gramos, 39 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura de 0° a 5° C. Después de completarse la adición, la mezcla se agita durante una hora a temperatura de 0° a 5° C. y luego se concentra bajo presión reducida. El material concentrado se diluye con agua (200 mililitros) y luego se acidifica con HCl de concentración 6N. La solución ácida acuosa se extrae con benceno (4 veces 50 mililitros). Luego se hace básica y se extrae con acetato de etilo (3 veces 50 mililitros). La evaporación de los extractos combinados después de secarse ($MgSO_4$) proporciona 4-(3,5-dimetoxifenil)-1-(4-piridil)-1-pentano (7.1 gramos, 70 por ciento) como un aceite.

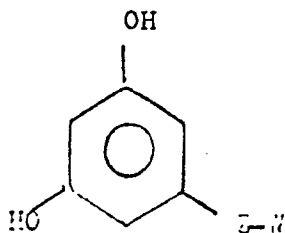
La hidrogenación catalítica del derivado de penteno producido de esta manera de conformidad con el procedimiento que se proporciona en la Preparación D, proporciona 4-(3,5-dimetoxifenil)-1-(4-piridil)pentano en un rendimiento cuantitativo; temperatura de fusión de 131° a 133° C.

Luego, el derivado de pentano obtenido de esta manera se destmetila calentando una mezcla del compuesto (7.15 gramos, 25 milimoles) e hidrocloreuro de piridina (35 gramos) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura de 210° C. durante 8 horas. La mezcla caliente se vacía en agua (40 mililitros) y la solución restante se hace básica con hidróxido de sodio de concentración 6N. Se remueve el agua y la piridina mediante destilación al vacío. Se añade etanol (50 mililitros) al residuo

y las sales inorgánicas que se precipitan y se filtran. El material filtrado se concentra al vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (150 gramos) usando como agentes de elución etanol/benceno al 5 por ciento (4 litros), etanol/benceno al 10 por ciento (1 litro), etanol/benceno al 13 por ciento (1 litro) y etanol/benceno al 16 por ciento (5 litros). El producto se aísla como un sólido vítreo mediante concentración de las fracciones apropiadas del eluato. Rendimiento = 5.0 gramos (78 por ciento).

El bromuro de 3-(3,5-dimetoxifenil)butiltrifenilfosfonio se prepara sometiendo a reflujo una mezcla de 1-bromo-3-(3,5-dimetoxifenil)butano (21.5 gramos, 78.5 milimoles) y trifenilfosfina (20.5 gramos, 78.5 milimoles) en xileno (60 mililitros) durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se enfría y se seca en un desecador al vacío para proporcionar 36.4 gramos (rendimiento del 86 por ciento) del producto; de temperatura de fusión de 190° a 200° C.

La repetición de este procedimiento pero usando al bromo-(3,5-dimetoxifenil)alcano apropiado y el aldehído o la cetona apropiados, proporciona los siguientes compuestos:



Z	W
$(\text{CH}_2)_3$	2-piridilo
$(\text{CH}_2)_3$	3-piridilo
$(\text{CH}_2)_3$	4-piridilo
$(\text{CH}_2)_3$	2-piperidilo
$(\text{CH}_2)_3$	4-piperidilo
$(\text{CH}_2)_4$	2-piridilo
$(\text{CH}_2)_4$	4-piridilo
$(\text{CH}_2)_4$	3-piperidilo
$(\text{CH}_2)_4$	4-piperidilo
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	2-piridilo
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	4-piperidilo
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	3-piridilo
$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	4-piridilo
$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	3-piperidilo
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	2-piridilo
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)\text{CH}_2$	3-piridilo
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	4-piperidilo
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$	3-piridilo
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$	4-piperidilo
$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$	4-piridilo
$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_2$	4-piridilo
$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_2$	2-piperidilo
$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_2$	4-piperidilo
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$	3-piridilo

Z	W
$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_3$	3-piridilo
$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_3$	4-piperidilo
$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	2-piridilo
$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$	4-piridilo
$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$	2-piperidilo
$(\text{CH}_2)_3$	C_6H_{11}
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$	C_6H_{11}
$(\text{CH}_2)_4$	C_3H_5
$(\text{CH}_2)_2$	C_4H_7
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)$	C_5H_9
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	C_7H_{13}
$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	C_6H_{11}
$(\text{CH}_2)_6$	C_6H_5
$(\text{CH}_2)_7$	C_6H_5
$(\text{CH}_2)_8$	C_6H_5
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_6$	C_6H_5
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_7$	C_6H_5
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$	4-FC C_6H_4
$\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3$	C_6H_5
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$	4-Cl C_6H_4
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4$	4-Cl C_6H_4
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)$	4-Cl C_6H_4
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)$	4-FC C_6H_4
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	4-FC C_6H_4

Z	W
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	4-ClC ₆ H ₄
$(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)$	C ₆ H ₁₁
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	C ₆ H ₅
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	C ₆ H ₁₁
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	4-piperidilo
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$	C ₆ H ₁₁
$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	C ₆ H ₁₁
$(\text{CH}_2)_3$	C ₆ H ₁₁
$(\text{CH}_2)_4$	C ₆ H ₁₁
$(\text{CH}_2)_8$	C ₆ H ₁₁

PREPARACION N

Oxido de 3,5-Dimetoxi-alfa-metilestireno

A una solución de metiluro de dimetilsulfoxonio (69.4 milimoles) en dimetilsulfóxido (65 mililitros) a temperatura ambiente se añade 3,5-dimetoxiacetofenona sólida (10 gramos, 55.5 milimoles). La mezcla de reacción se agita durante una hora a temperatura de 25° C. durante media hora a temperatura de 50. C. y luego se enfría. La mezcla se diluye con agua (50 mililitros) y se añade a una mezcla de hielo-agua (200 mililitros) -- éter (250 mililitros)--éter de petróleo de baja temperatura de ebullición (25 mililitros). El extracto orgá-

nico se lava dos veces con agua (250 mililitros) se seca ($MgSO_4$) y se evapora hasta formar un aceite. La destilación fraccionada del aceite rinde 8.0 gramos (75 por ciento) de óxido de 3,5-dimetoxi-alfa-metilestireno, de temperatura de ebullición de 93° a 97° C., 0.2 milímetros.

Espectro Infrarrojo (CCl_4): 2780, 2595, 1196, 1151, 1058 cm^{-1} .

Espectro de Luz Ultravioleta (etanol al 95 por ciento): $\lambda_{max.} = 279$ nm ($\epsilon = 2068$).

Espectroscopía de Masa (mol.ión): 194

Espectro de Resonancia Magnética de Protones ($CDCl_3$) (60 MHz): δ (1.70 (s, CH_3-), 2.76 (d, $J = 6$ Hz Δ H), 2.95 (d, $J = 6$ Hz, Δ H), 3.81 (s, CH_3O-), 6.41 (t, $J = 2$ Hz, ArH) y 6.58 (d, $J = 2$ Hz, ArH).

Análisis Calculado para $C_{11}H_{14}O_3$: C, 68.02; H, 7.27%

Encontrado : C, 67.96; H, 7.28%

PREPARACION O

Eter de 2-(3,5-Dimetoxifenil)-2-hidroxiopropil-2-feniletilo

Una mezcla de 2-fenilfenol seco (30 mililitros, 251 milimoles) y metal de sodio (690 miligramos, 30 milimoles) se calienta a temperatura de 110° C. durante 30 minutos. La solución de la resultante del 2-feniletóxido de sodio se enfría

a temperatura de 60° C., se añade óxido de 3,5-dimetoxi-alfa-metilestireno (2 gramos, 10.3 milimoles) y la mezcla de reacción se calienta 15 horas a temperatura de 60° C. La mezcla de reacción se enfría y se añade a una mezcla de éter y agua. El extracto de éter se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El exceso de 2-feniletanol se remueve mediante destilación al vacío (temperatura de ebullición -65° C. 0.1 milímetro) dejando un residuo de 3.5 gramos. El residuo se purifica a través de cromatografía de columna en gel de sílice de Merck 60 (300 gramos) y se eluye en fracciones de 15 mililitros con éter-pentano al 60 por ciento. Las fracciones 52 a 88 rindieron 2.9 gramos (89 por ciento) del éter de 2-feniléter de 2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-propilo.

Espectro Infrarrojo (CCl_4): 3534, 1595, 1202, 1153 cm^{-1} .

Espectro de Luz Ultravioleta (etanol al 95 por ciento): $\lambda_{\text{max.}} = 278$ ($\epsilon = 1830$), 273 ($\epsilon = 1860$).

Espectroscopía de Masas (mol.ión) 316

Espectro de Resonancia Magnética de Protones, 60 MHz):
 δ 1.46 (s, CH_3 -), 2.86 (s, OH), 2.86 (t, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$),
3.53 (s, $-\text{CH}_2\text{O}$), 3.71 (t, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}$), 3.80 (s, OCH_3),
6.38 (t, $J = 2$ Hz, ArH), 6.61 (d, $J = 2$ Hz, ArH), y 7.23 (s, PhH).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 72.12; H, 7.65%

Encontrado: C 71.92; H, 7.63%

PREPARACION P

Eter de 2-(3,5-Dimetoxifenil)propilo de 2-Feniletilo

A una solución a temperatura de 0° C. de éter de 2-feniletilo de 2-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-propilo (550 miligramos) en piridina (2 mililitros) se añade por gotas oxocloruro de fósforo (477 mililitros, 5.22 milimoles). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura de 20° C. durante un período de más de 1.5 horas. Luego se agita durante 1.5 horas a temperatura de 20° C. y luego se añade a éter (150 mililitros) y carbonato de sodio al 15 por ciento (100 mililitros). La fase orgánica se separa y se lava con carbonato de sodio al 15 por ciento (3 veces 50 mililitros), se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta formar un aceite. El aceite se disuelve en etanol absoluto (15 mililitros), paladio sobre carbono al 10 por ciento (100 miligramos) se añade luego y la mezcla se agita bajo una atmósfera de gas de hidrógeno. Cuando cesa la absorción de hidrógeno (26.5 mililitros, 20 minutos), la mezcla de reacción se filtra a través de tierra de diatomeas y el material filtrado se evapora hasta formar un aceite. El aceite se purifica mediante cromatografía de capa de preparación sobre placas de gel de sílice, se eluye dos veces en 6:1 pentano: éter para rendir 211 miligramos (40 por ciento) de éter de 2-feniletilo de 2-(3,5-dimetoxifenil)propilo.

Espectro Infrarrojo (CCl_4): 1600, 1205, 1155, 1109 cm^{-1} .

Espectroscopía de Masa: (molécula) 300

Espectro de Resonancia Magnética de Protones (CDCl_3 , 60 MHz) δ 1.22 (d, $J = 7$ Hz, CH_3 -), 2.82 (t, $J = 7$ Hz, CH_2Ph) -2.8 (H-C-Me), -3.6 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 3.75 (s, OCH_3), 6.35 (m, ArH-) y 7.18 (s, PhH).

PREPARACION Q

Eter de 2-Feniletilo de 2-(3,5-Dihidroxifenil)propilo

Una mezcla de éter de 2-feniletilo de 2-(3,5-dimetoxifenil)propilo (195 miligramos, 0.65 milimoles) piridina 0.4 mililitros, 4.96 milimoles) y el hidrocloreuro de piridina seco (4 gramos, 34.6 milimoles) se calienta a temperatura de 190°C . durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría y se añade a una mezcla de agua (100 mililitros) y éter (150 mililitros). El extracto de éter se lava una vez con agua (50 mililitros) y, junto con un segundo extracto de éter (50 mililitros) de la fase acuosa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta formar un aceite. El aceite se purifica mediante cromatografía de capa de preparación en placas de gel de sílice, se eluye seis veces con éter-pentano al 30 por ciento para rendir 65.8 miligramos (37 por ciento) de éter de 2-feniletilo de 2-(3,5-dihidroxifenil)propilo.

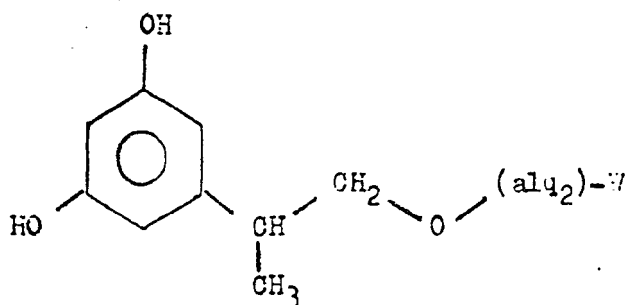
droxifenil)propilo.

Espectro Infrarrojo (CHCl_3): 3559, 3279, 1605, 1147
1105 cm^{-1} .

Espectroscopía de Masa: (molécula) 272

Espectro de Resonancia Magnética de Protones (CDCl_3 ,
60 MHz) δ 1.18 (d, $J = 7$ Hz, CH_3 -), 2.80 (t, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{PH}$),
2.80 (H-C-Me), 3.4 - 3.8 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$), 6.08 (t, $J = 2$ Hz, ArH)
6.21 (d, $J = 2$ Hz, ArH) y 7.16 (s, PhH).

Se preparan los siguientes compuestos de los alcanó-
les apropiados mediante los métodos de los Procedimientos O y P.



<u>(alk₂)</u>	<u>W</u>
$-(\text{CH}_2)_6-$	CH_3
$-(\text{CH}_2)_6$	C_6H_5
$-(\text{CH}_2)_4-$	CH_3
$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	CH_3
$-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4$	CH_3
$-(\text{CH}_2)-$	4- FC_6H_4
$-(\text{CH}_2)-$	4-piridilo
$-(\text{CH}_2)-$	2-piperidilo

<u>(alg₂)</u>	<u>W</u>
-CH(CH ₃)CH ₂ -	4-piperidilo
-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	CH ₃
-CH(CH ₃)-	CH ₃
-C(CH ₃) ₂ -	CH ₃

PREPARACION K

4-(3,5-Dihidroxifenil)-1-fenoxipentano

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 3,5-dibenciloxiacetofenona (50.0 gramos, 0.15 M) en tetrahidrofurano (175 mililitros) y 3-fenoxipropiltrifenil-bromuro de fosfenio (7.18 gramos, 0.15 moles) en dimetilsulfóxido (450 mililitros) se añade por gotas a través de un período de 1.75 horas a una suspensión de hidruro de sodio al 50 por ciento (7.89 gramos, 0.165 moles) (anteriormente lavado con pentano) en tetrahidrofurano (75 mililitros) mantenido a temperatura de 0° a 5° C. Después de agitarse durante 4 horas a 0° a 5° C., la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y luego se agita cuidadosamente en hielo y agua (2000 mililitros), se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y se extrae con acetato de etilo (5 veces 400 mililitros). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio (3 veces 300 mililitros) se secan sobre sulfato de so-

dio y se concentran al vacío para rendir un aceite que se tritura con éter para precipitar el óxido de trifenilfosfina. La filtración, seguida por concentración del material filtrado, proporciona un residuo aceitoso que se cromatografía sobre gel de sílice (1300 gramos) eluyéndose con benceno-hexano que consiste de benceno al 30 por ciento y al 100 por ciento. De las fracciones intermedias, se aíslan 51 gramos (75 por ciento) de 4-(3,5-dibenciloxifenil)-1-fenoxipen-3-eno como un aceite; $R_f = 0.8$ (gel de sílice, 2-benceno:1-hexano); Espectroscopía de Masa (mol.ión): 450.

Análisis: Calculado para $C_{31}H_{30}O_3$: C, 82.63; H, 6.71%

Encontrado : C, 82.90; H, 6.69%

Una solución de 4-(3,5-dibenciloxifenil)-1-fenoxipent-3-eno (51 gramos, 0.113 moles) en una mezcla de etanol absoluto (160 mililitros), acetato de etilo (160 mililitros) y ácido clorhídrico concentrado (0.2 mililitros) se hidrogena durante 12 horas bajo una presión de hidrógeno de 24.97 kilogramos en presencia de Pd/C al 10 por ciento. La remoción del catalizador mediante filtración y la concentración del material filtrado al vacío, rinde 30.8 gramos (100 por ciento) del producto como un aceite viscoso.

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{20}O_3$: C, 74.97; H, 7.40%

Encontrado : C, 74.54; H, 7.45%

PREPARACION 8

Oxido de 3,5-Dimetoxi-Beta-metilestireno

A una solución de -78°C . de etiluro de difenilsulfonio (1.0 mol) en tetrahidrofurano (un litro) se añade lentamente 3,5-dimetoxibenzaldehído (1.0 mol). La mezcla de reacción se agita a temperatura de -78°C . durante 3 horas y luego se deja calentar a temperatura ambiente. Luego se añade a éter-agua y la fase de éter se separa. La fase de éter se lava con agua, se seca (MgSO_4) y se evapora. La destilación fraccionada del residuo proporciona el producto del encabezado.

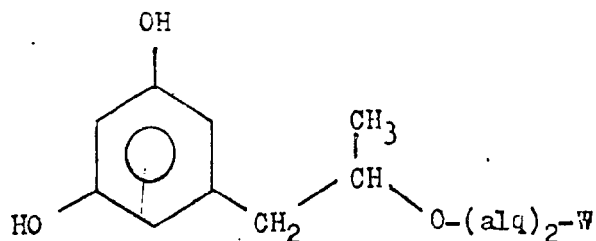
PREPARACION T

Eter de 3-(3,5-Dihidroxifenil)-2-propilbutilo

A una solución de butóxido de sodio en butanol (0.5 litros de liq) se añade óxido de 3,5-dimetoxi-beta-metilestireno (6.33 moles). La mezcla se calienta durante 18 horas a temperatura de 70°C . y luego se enfría y se añade a una mezcla de éter y agua. La solución de éter se separa, se seca (MgSO_4) y se evapora para proporcionar el éter de 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxi-2-propilbutilo. Se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con una elución de éter-pentano.

Por medio del procedimiento de la Preparación P se produce el producto del encabezado.

De manera semejante, se preparan los siguientes a partir de los alcoholes apropiados:



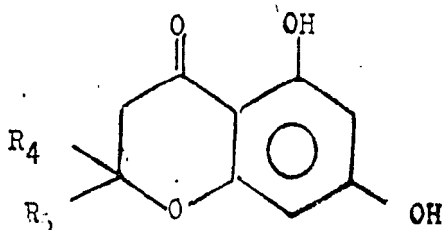
<u>(alq₂)</u>	<u>W</u>	<u>(alq₂)</u>	<u>W</u>
CH ₂	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂	CH ₃
(CH ₂) ₆	CH ₃	CH(C ₂ H ₅)-(CH ₂) ₂	CH ₃
(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)CH ₂	C ₆ H ₅
(CH ₂) ₂	4-FC ₆ H ₄		
(CH ₂) ₂	4-piridilo		

PREPARACION U

2-R₄R₅-5,7-Dihidroxi-4-cromanonas

Se emplea el procedimiento de la Patente Británica Número 1,077,066 para producir los compuestos que se tabulan a continuación. Consiste de hacer reaccionar el R₄R₅C=CH-COOH con un exceso (50 por ciento) de 1,3,5-trihidroxibenceno y de ácido polifosfórico (de 10 a 20 gramos por gramo de trihidroxibenceno) en un baño de vapor durante tres horas. La mezcla luego se enfría y se vacía en agua. El material precipitado, se ex-

tras con éter, el extracto etéreo se lava con una solución de hidróxido de sodio, se seca y se evapora para proporcionar el producto. La purificación se logra mediante destilación del residuo. Los siguientes se preparan de esta manera:



<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
CH ₃	H
H	H
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
C ₂ H ₅	H
CH ₃	C ₂ H ₅

PREPARACION V

(4-Halofenil)ciclohexanoles

A. 3- y 4-(4-fluofenil)ciclohexanoles

Una solución de benceno que contiene cantidades equimolares de 4-fluocestireno y 2-metoxibutadieno y hidroquinona (1 por ciento en peso basado en el dieno) se calienta en un tubo sellado

a temperatura de 150°C. durante 10 horas. El recipiente de reacción se enfría, el contenido se remueve y se concentra para proporcionar 1-metoxi-4(y 5)-4-(fluofenil)cicloheptano que se separan mediante destilación al vacío. La hidrólisis del éter con ácido clorhídrico al 3 por ciento proporciona 3- y 4-(4-fluofenil)ciclohexanonas.

La reducción de borohidruro de sodio de las cetonas de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, proporciona los compuestos de ceto.

De manera semejante, se preparan a partir de 4-cloroestireno los 3- y 4-(4-clorofenil)ciclohexanoles.

B. 2-(4-Fluofenil)ciclohexanol

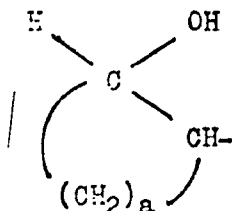
Este compuesto se prepara de óxido de ciclohexano y p-fluofenil-litio de acuerdo con el procedimiento de Huitric y otros, J. Org. Chem., 27, 715-9 (1962), para preparar 2-(4-clorofenil)ciclohexanol.

PREPARACION 17

(2-Halofenil)cicloalcanoles)

Se emplea el procedimiento de Huitric y otros, J. Org. Chem., 27, 715-9 (1962) pero usando el óxido cicloalquile- no apropiado y el p-halo (Cl ó F) fenil-litio como los reactivos

para producir los siguientes compuestos:



<u>a</u>	<u>X</u>	<u>a</u>	<u>X</u>
2	Cl	2	F
3	Cl	3	F
5	Cl	5	F

PREPARACION X

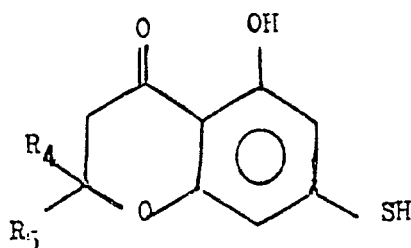
5-Hidroxi-7-mercaptop-2,2-dimetil-4-cromanona

Una mezcla de 3,5-dihidroxifenil-metilsulfuro (5.85 gramos) y ácido 3-metilcrotonico (4.5 gramos) se calienta a temperatura de 125°C. bajo una atmósfera de nitrógeno y se añade éterato de trifluoruro de boro (8.7 mililitros). La mezcla se somete a reflujo durante una hora y luego se enfría. Se añade agua (10 mililitros), seguido por hidróxido de sodio de concentración 6N (40 mililitros). La mezcla se calienta en un baño al vapor durante cinco minutos y luego se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico de concentración 6N. Se extrae con éter (3 veces 100 mililitros) y los extractos combinados se lavan con bicarbonato de sodio al 10 por ciento (1 vez 25 mili-

litros) y agua (1 vez 25 mililitros) y luego se secan (Na_2SO_4). La concentración del extracto al vacío proporciona dl-5-hidroxi-2,2-dimetil-7-metilmercapto-4-cromanona. Se purifica mediante cromatografía de gel de sílice.

El compuesto de metilmercapto producido de esta manera se hidroliza sometién dose a reflujo durante la noche con un exceso de ácido bromhídrico al 48 por ciento. La concentración de la mezcla de reacción proporciona el compuesto del encabezado. Se purifica mediante cromatografía de gel de sílice.

Los siguientes compuestos se preparan de manera semejante, pero reemplazando el ácido 3-metilcrotonico con el ácido apropiado de la fórmula $\text{R}_4\text{R}_5\text{C}=\text{CH}-\text{COOH}$:



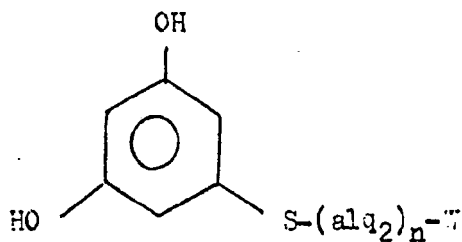
<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
H	CH ₃
H	H
C ₂ H ₅	CH ₂
H	C ₂ H ₅
CH ₃	C ₂ H ₅

PREPARACION Y

Alquilación de 3,5-Dihidroxifenilmercaptano

Una solución de 3,5-dihidroxifenilmercaptano (3.5 gramos, 0.01 moles) en etanol absoluto (50 mililitros) se hace justamente alcalina con etóxido de sodio. El bromuro apropiado de la fórmula $\text{Br}-(\text{alq}_2)_n-$ (0.01 mol) se añade y la mezcla se somete a reflujo durante 3 horas. Luego se concentra a presión reducida y el residuo se extrae con éter. La evaporación del éter proporciona el producto.

Se preparan de esta manera los siguientes compuestos:



<u>n</u>	<u>(alq₂)</u>	<u>7</u>
1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_5-$	CH_3
1	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4-$	CH_3
1	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_5-$	CH_3
1	$-(\text{CH}_2)_8-$	CH_3
1	$-(\text{CH}_2)_4-$	CH_3
1	$-\text{CH}_2-$	C_6H_5
1	$-(\text{SH}_2)-$	C_6H_5

<u>n</u>	<u>(alg₂)</u>	<u>Y</u>
1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅
1	-CH ₂ -	C ₃ H ₅
1	-CH ₂ -	C ₅ H ₉
1	-CH ₂ -	C ₆ H ₁₁
1	-(CH ₂) ₂ -	C ₅ H ₉
1	-(CH ₂) ₃ -	C ₅ H ₉
1	-(CH ₂) ₅ -	C ₆ H ₁₁
1	-(CH ₂) ₄ -	C ₅ H ₉
1	-(CH ₂) ₃ CH(C ₂ H ₅)-	C ₆ H ₁₁
1	-(CH ₂) ₇ -	C ₅ H ₉
1	-(CH ₂) ₄ -	C ₇ H ₁₃
1	-(CH ₂) ₂ -	C ₇ H ₁₃
1	-(CH ₂) ₅ -	C ₄ H ₇
1	-(CH ₂) ₅ -	C ₃ H ₅
1	-(CH ₂)-	2-piperidilo
1	-(CH ₂) ₃ -	4-piperidilo
1	-(CH ₂)-	2-piridilo
1	-(CH ₂) ₃ -	3-piridilo
1	-(CH ₂) ₄ -	2-piridilo
1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	2-piridilo
1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	4-piridilo

<u>n</u>	<u>alq₂</u>	<u>w</u>
1	-CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂ -	4-piperidilo
1	-(CH ₂) ₄ -	4-FC ₆ H ₄
1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	4-ClC ₆ H ₄
1	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	4-FC ₆ H ₄
0	--	C ₆ H ₅
0	--	4-FC ₆ H ₄
0	--	4-ClC ₆ H ₄
0	--	C ₃ H ₅
0	--	C ₅ H ₉
0	--	C ₆ H ₁₁
0	--	C ₇ H ₁₃
0	--	4-piridilo
0	--	2-piperidilo
0	--	2-piridilo
0	--	2-(C ₆ H ₅)C ₃ H ₄
0	--	4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀
0	--	3-(C ₆ H ₅)C ₇ H ₁₂
0	--	CH ₃

PREPARACION 3

dl-2-(3,5-Dibenciloxifenil)-2-hidroxi-1-(2-fenil-
etoxi)-propano

A una solución de temperatura de 20°C. de metiluro de dimetilsulfoxonio (0.184 moles) en dimetilsulfóxido (185 mililitros) se añade 3,5-dibenciloxiacetofenona (51.0 gramos, 0.153 moles). Después de agitarse durante 1.5 horas a temperatura de 20°C. la reacción se diluye con 200 mililitros de agua y hielo y se añaden 500 mililitros de éter y 200 mililitros de hielo y agua. La fase orgánica se lava con agua fría (2 veces 200 mililitros), se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta formar un aceite. Una solución del 1-(3,5-dibenciloxifenil)-1-metiloxirano producido de esta manera crudo (0.153 moles) en dimetilsulfóxido (100 mililitros se añade rápidamente a una solución a temperatura de 20°C. de fenetoxido de sodio (0.306 moles) en dimetilsulfóxido (150 mililitros que se elabora mediante la adición lenta de 36.5 mililitros $\left[\frac{0.306 \text{ moles}}{1} \right]$ de fenetanol a una suspensión espesa de 7.34 gramos $\left[\frac{0.306 \text{ moles}}{1} \right]$ de hidruro de sodio en 150 mililitros de dimetilsulfóxido). La mezcla de reacción se calienta lentamente a través de un período de media hora a temperaturas de 70°C. se agita durante 30 minutos y se enfría hasta temperatura de 20°C. La reacción se diluye con 200 mililitros de hielo y agua y se añade éter (2 litros) y hielo y agua (1 litro). La fase orgánica se lava con agua fría (2 veces 1 litro), se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta formar un aceite. Este aceite crudo se purifica durante cromatografía de columna en 1.5 kilogramos de gel de sílice, y se eluye con éter-pentano de 60 por ciento para rer-

dir 30.0 gramos (42 por ciento) de dl-2-(3,5-dibenciloxifenil)-2-hidroxi-1-(2-feniletoksi)propano como un aceite.

Espectro Infrarrojo: (CHCl₃) OH 3534 cm⁻¹.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS CDCl₃

1.46 (s, metilo), 2.85 (t, J=7Hz, -CH₂Ph), 2.81 (s, hidroxilo) 3.55 (s, -CH₂O-), 3.68 (t, J=7Hz, -OCH₂-), 5.06 (s, PhCH₂O-), 6.56 (t, J=2Hz, C-4 ArH), 6.76 (d, J=2Hz, C-2,6 ArH), 7.25 (s, ArH) y 7.43 (s, ArH).

Espectroscopia de Masa: m/e 468 (M⁺), 453, 377 y 335 (100 por ciento)

PREPARACION AA

dl-2(3,5-Dihidroxifenil)-1-(2-feniletoksi)propano

A una solución a temperatura de 0°C. de dl-2-(3,5-dibenciloxifenil)-2-hidroxi-1-(2-feniletoksi)propano (29.0 gramos 61.9 milimoles) en piridina (50 mililitros, 0.619 moles) se añade lentamente oxiclورو de fósforo (5.65 mililitros, 61.9 milimoles). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura de 20°C. y se agita a temperatura de 20°C. durante 20 horas. La mezcla de reacción se añade a una solución a temperatura de 0°C. de NaOH de concentración 3.3N (300 mililitros) y la mezcla resultante se extrae con éter (3 veces 500 mililitros). Cada extracto se lava con carbonato de potasio saturado (1 vez 500 mi-

lilitros) y agua (3 veces 500 mililitros). El extracto orgánico combinado se seca sobre sulfato de magnesio, gel de sílice y luego se decolora (con carbono) y se evapora hasta formar un aceite. Este aceite se purifica a través de cromatografía de columna sobre gel de sílice (200 gramos) se eluye con éter-pentano al 60 por ciento para rendir 17 gramos (61 por ciento) de un aceite (mezcla de olefinas). A una solución de esta mezcla de olefinas (3.62 gramos) en etanol (10 mililitros) y acetato de etilo (10 mililitros) se añade bicarbonato de sodio sólido (300 miligramos) y Pd/C al 10 por ciento (1.2 gramos). Esta mezcla se agita durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de tierra de diatomeas. El material filtrado evaporado se purifica a través de cromatografía de columna sobre gel de sílice (200 gramos), se eluye con éter-pentano al 80 por ciento para rendir 2.0 gramos (92 por ciento) de dl-2-(3,7-dihidroxifenil)-1-(2-beniletoksi)propano, como un aceite.

Espectro Infrarrojo: (CHCl₃) OH 3471, 3279 cm⁻¹.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: δ TMS
CDCl₃

1.10 (d, J=7Hz, metilo), 2.80 (t, J=7Hz, -CH₂Ph)
2.30 (s, metina), 3.5 (m, -CH₂O-CH₂-) 6.10 (t, J=2Hz, C-4
ArH), 6.20 (d, J= 2Hz, C-2,6 ArH), 6.5 (m amplio, hidroxilo)
y 7.10 (s, ArH).

Espectroscopia de Masa: m/e 272 (M⁺), 151, 168,
151, 137, 137, 123 105 (100 por ciento) y 91.

1

REIVINDICACIONES

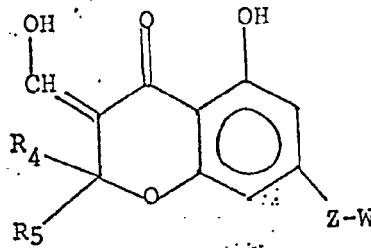
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la producción de cromano-
nas de la fórmula:

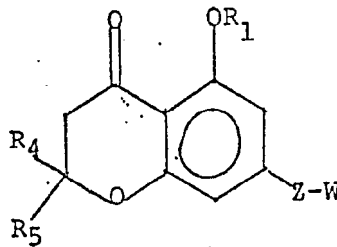
15



20

útiles como intermedios en la producción de dibenzo[*b,d*]pi-
ranos, caracterizados porque se hace reaccionar un compues-
to de la fórmula:

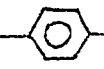
25

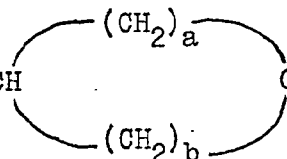



30

con formiato de etilo en presencia de hidróxido de sodio,
en donde R₄, R₅, Z y W son como sigue: cada uno de R₄ y R₅
se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, metilo y
etilo; Z se selecciona del grupo que consta de (a) alquile-

26097

1 no que tiene de uno a nueve átomos de carbono; (b) $-(\text{alq}_1)_m-$
 - $X-(\text{alq}_2)_n-$, en donde cada uno de (alq_1) y (alq_2) tiene de
 1 a 9 átomos de carbono, con la condición de que la suma de
 átomos de carbono en (alq_1) más (alq_2) no sea mayor de 9;
 5 cada uno de m y n es 0 o 1; X se selecciona del grupo que
 consta de O, S, SO y SO₂; y W se selecciona del grupo que
 consta de metilo, piridilo, piperidilo, -W₁ en donde
 W₁ se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, flúor y

10 cloro; y -CH $-(\text{CH}_2)_a$ CH-W₂, en donde W₂ se selec-

ciona del grupo que consta de hidrógeno y -W₁; a es
 un número entero de 1 a 5 y b es 0 o un número entero de 1
 a 5; con la condición de que la suma de a y b no sea mayor
 que 5; y con la condición de que cuando W es metilo, Z sea
 15 $-(\text{alq}_1)_m-X-(\text{alq}_2)_n-$.

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE CROMANO-
 NAS.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
 cede y con los fines que se han especificado.

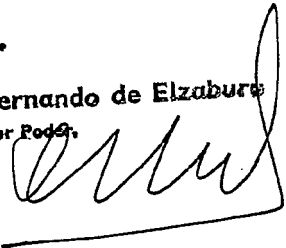
Esta Memoria consta de CIENTO CINCUENTA Y TRES ho-
 jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29. SET. 1977

P.A.

25

Fernando de Elzaburu
 Por Poderes.



30

26097

VAL

