

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

IN.-



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

NUMERO

466.756

AI

21

FECHA DE PRESENTACION

7-2-1978

22

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
800.673	26-5-1.977	Estados Unidos
*800.674	26-5-1.977	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/AG1K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENZOPIRANOXANTENONAS.

71 SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 - ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES)

Michael Edward Flaugh; David Alfred Hall y Richard Eugene Heiney, todos de nacionalidad estadounidense, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención proporciona un procedimiento para la
preparación de nuevas hexahidrobenzopiranoxantenonas que son
útiles como antiandrógenos.

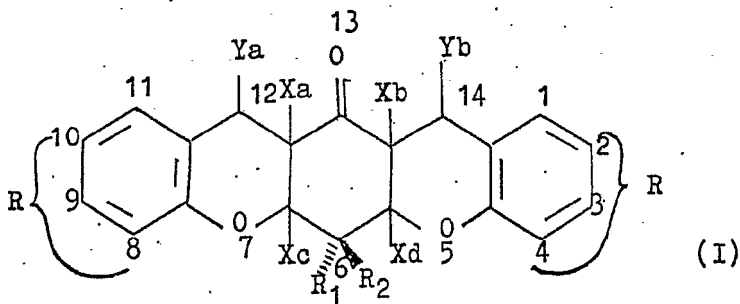
5 Esta invención se refiere a una nueva clase de compues-
tos con actividad antiandrógena. Los andrógenos son sustan-
cias activas en la estimulación de las características se-
xuales secundarias en los machos. Aunque estas sustancias
evidentemente son de gran importancia fisiológica, pueden
10 producir ciertos efectos secundarios indeseables y sería al-
tamente ventajoso eliminar o reducir al mínimo estos efectos
profiláctica o terapéuticamente. Por ejemplo, los efectos
estimulantes de los andrógenos sobre la próstata son cono-
cidos desde hace muchas décadas. La patogénesis de la hiper-
trofia prostática benigna (HPB) y/o del cáncer de próstata
15 (CP) no es totalmente conocida; sin embargo, se cree que los
andrógenos ejercen influencia sobre ambos síndromes. Además,
también se cree que el acné, una enfermedad inflamatoria en
la que están implicadas las glándulas sebáceas y que se en-
cuentra fundamentalmente en los adolescentes, depende de la
20 secreción de sebo que a su vez depende de la acción andróge-
na. Otras condiciones que dependen de los andrógenos son el
hirsutismo y ciertos tipos de cáncer, incluidos los tipos de
cáncer de mama.

25 Los andrógenos son agentes hormonales esteroideos. Du-
rante algún tiempo, ha sido costumbre intentar el control
de la actividad andrógena por administración de otros este-
roides. Sin embargo, aunque la administración de estos este-
roides puede ser eficaz en la disminución de la acción an-
drógena, su administración en general produce otros efectos
30 secundarios indeseables que limita su utilidad. Por ejemplo,

1 el acetato de ciproterona es un potente antiandrógeno este-
roideo. Sin embargo, aunque ha presentado eficacia clínica
contra la hipertrofia prostática benigna y contra el cáncer
de próstata, no se utiliza rutinariamente en el hombre debi-
do a sus efectos hormonales secundarios. Se ha indicado que
5 produce la supresión de la función de la glándula adrenal
además de ejercer potentes efectos secundarios progestativos.

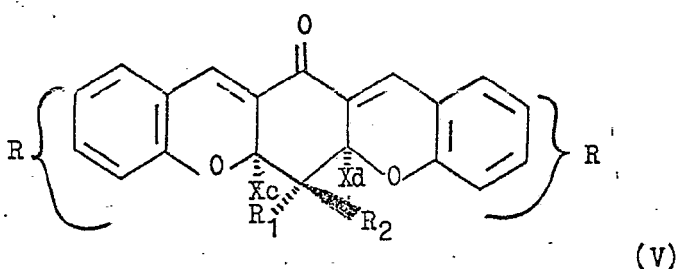
10 Por lo tanto, es muy conveniente descubrir sustancias
de estructura no esteroídica y que presenten potente activi-
dad antiandrógena. Es a esta clase de compuestos a los que
se dirige esta invención. Solamente se conoce un número muy
limitado de antiandrógenos no esteroídicos en este campo.
La patente estadounidense 3.857.953 describe una clase de
arilidenciclanonas. Estos compuestos no son esteroideos y
15 presentan actividad antiandrógena. Esta invención se dirige
a una nueva clase de antiandrógenos no esteroideos.

Esta invención consiste en un procedimiento para la
preparación de nuevos compuestos de benzopiranoxantenona de
fórmula:



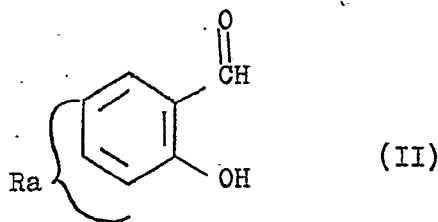
25 donde cada grupo R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,
hidroxi, ciano o halo y ambos grupos R son idénticos y es-
tán situados simétricamente; R₁ es alquilo C₁-C₃ y R₂ es me-
tilo o bien R₁ y R₂ unidos forman un grupo -(CH₂)_n-, donde
30

1 n es un número entero de 4 a 6; y X_a , X_b , X_c , X_d , Y_a e Y_b
son hidrógeno, sometidos a la limitación de que X_c y X_d no
se encuentran en configuración α , X_a y X_b están en configu-
5 ración α o en configuración β y R_1 , cuando es alquilo C_1-C_3 ,
está en configuración α ; cuyo procedimiento se caracteriza
por reducir un compuesto de fórmula:

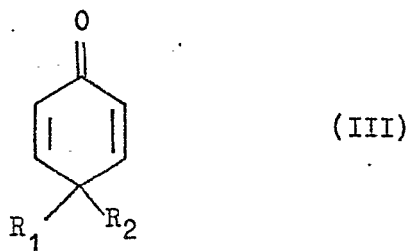


15 donde R , R_1 , R_2 , X_c y X_d son los definidos anteriormente,
con la condición de que, si la reducción se realiza en pre-
sencia de dióxido de platino, el producto de reducción se
hace reaccionar después con clorocromato de piridinio, di-
cromato sódico o dicromato potásico.

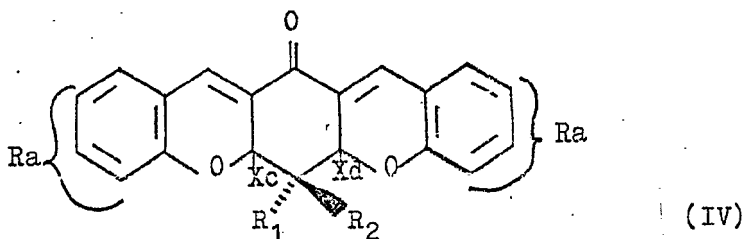
Los compuestos de partida de Fórmula V se preparan me-
diante un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un
20 2-hidroxibenzaldehído de fórmula:



25 donde R_a es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano o
halo, con un 2,5-ciclohexadieno de fórmula:



1 en presencia de pirrolidina o de una pirrolidina monosustituida o disustituida con cloro, bromo o grupos alquilo C_1-C_3 ,
y un ácido carboxílico C_1-C_7 , en un disolvente inerte, a una
temperatura de 0° a $65^{\circ}C$, para formar una dihidrobenzopirano-
5 xantenona de fórmula:



10 donde R_a , R_1 y R_2 son los definidos anteriormente y X_c y X_d
se encuentran en la configuración α,α o α,β ; y, si la reac-
ción de los compuestos de Fórmulas II y III se realiza a una
temperatura inferior a la ambiente, calentar el compuesto
15 de Fórmula IV a una temperatura comprendida entre la ambien-
te y $100^{\circ}C$ para preparar el correspondiente compuesto de Fórmu-
la V donde R es R_a y X_c y X_d están en la configuración
 α,α ; y si se desea un compuesto de Fórmula I donde R es hi-
droxi, hacer reaccionar un compuesto de Fórmula V donde R_a
20 es alcoxi C_1-C_4 con tribromuro de boro en un disolvente
inerte para preparar el correspondiente compuesto de Fórmu-
la V donde R es hidroxilo.

25 .En los compuestos de Fórmula I, el carbono de la po-
sición 6 completa un espiroanillo C_5-C_7 o está sustituido
con un grupo metilo (R_2) y con el grupo R_1 que es alquilo
 C_1-C_3 . En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo
 C_1-C_3 " se refiere a metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.
Preferiblemente R_1 es metilo y, cuando es este el caso, na-
turalmente queda definido un compuesto 6,6-dimetílico.

30 Sin embargo, cuando R_1 es alquilo C_1-C_3 y es distinto

1 de metilo, los sustituyentes en el carbono de la posición 6
son diferentes y, por lo tanto, es posible más de un isó-
mero. En estos casos, los compuestos de esta invención son
5 aquellos donde el grupo metilo (R_2) está en una posición
generalmente axial con respecto al anillo mientras que el
grupo R_1 se encuentra en una posición generalmente ecuato-
rial con respecto al anillo.

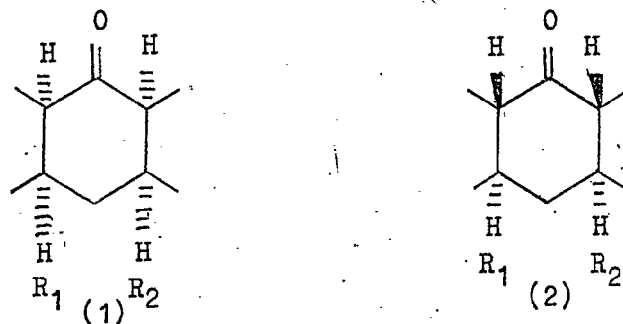
En las fórmulas anteriores, el grupo R representa hi-
drógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, ciano o ha-
10 lo. En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo C_1-C_4 "
se refiere a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,
isobutilo, sec-butilo y t-butilo. El término "alcoxi C_1-C_4 "
en el sentido utilizado aquí se refiere a metoxi, etoxi,
15 n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y
t-butoxi. En el sentido utilizado aquí, el término "halo"
se refiere a cloro, flúor, y bromo. Entre los grupos ante-
riores, R representa preferiblemente cualquiera de los gru-
pos hidrógeno, metoxi, etoxi o ciano.

En cada uno de los compuestos de esta invención el
20 grupo R aparece en dos puntos. En cualquier compuesto parti-
cular de esta invención, el grupo en ambos puntos de la mo-
lécula representa el mismo radical. Además, los grupos en
cualquier compuesto particular de esta invención están si-
tuados simétricamente y, por lo tanto, están en las posi-
25 ciones 2 y 10, en las posiciones 3 y 9 ó en las posiciones
4 y 8.

Las dihidrobenzopiranoxantenas de Fórmula IV donde
los hidrógenos 5a, y 6a están en posición trans uno respecto
a otro, es decir, uno de los hidrógenos está en la posi-
30

1 ción α y el otro en la posición β , son fácilmente epimeriza-
dos a las dihidrobenzopiranoxantenonas de Fórmula V simple-
mente calentándolos a una temperatura superior a la ambiente.

5 Las hexahidrobenzopiranoxantenonas de Fórmula I difie-
ren de los compuestos dihidro por hidrogenación de los do-
bles enlaces en los carbonos 12- y 13a. Los productos hidro-
genados resultantes de Fórmula I contienen hidrógenos en los
carbonos 5a, 6a, 12, 12a, 13a y 14. La estereoconfiguración
particular de los hidrógenos en los carbonos 5a, 6a, 12a y
10 13a es un factor esencial en la definición de esta inven-
ción. Entre las diversas combinaciones estereoquímicas que
son posibles entre estos cuatro hidrógenos, dos de ellas re-
presentan a compuestos de esta invención. Dentro de la defi-
nición de esta invención están incluidos los dos radicales
15 siguientes de las hexahidrobenzopiranoxantenonas.



25 De lo anterior se deduce que las hexahidrobenzopirano-
xantenonas de Fórmula I comprenden aquellas donde (1) los
hidrógenos en los carbonos 5a y 6a se encuentran en posi-
ción cis uno con respecto a otro y (2) los hidrógenos de
los carbonos 12a y 13a se encuentran en posición cis uno
con respecto al otro.

30 Además de las limitaciones anteriores relativas a la
estereoconfiguración de los compuestos de Fórmula I, existe
otra limitación. El grupo R_1 puede ser un grupo alquilo

1 C₁-C₃. En los casos donde R₁ es metilo, queda definido un
compuesto 6,6-dimetílico y no surge ninguna otra considera-
ción de estereoconfiguración. Sin embargo, cuando R₁ es dis-
tinto de metilo, queda definido un compuesto 6-metil-6-etí-
5 lico, 6-metil-6-n-propílico ó 6-metil-6-isopropílico. Todos
ellos son compuestos de Fórmula I; sin embargo, los aspectos
estereoconfigurativos son tales que los compuestos de Fórmu-
la I quedan limitados a aquellos donde R₁ se encuentra en
posición ecuatorial con respecto a la estructura del anillo
10 y el grupo metilo (R₂) se encuentra en posición axial con
respecto a la estructura del anillo. En otras palabras, los
compuestos de esta invención donde R₁ es alquilo C₁-C₃ dis-
tinto de metilo son aquellos donde los hidrógenos 5a y 6a
y el grupo R₁ están todos en posición α .

15 La primera etapa de la síntesis de los materiales de
partida es la reacción de los compuestos de Fórmula II y
III. Cuando la reacción se lleva a cabo a la temperatura am-
biente o más baja, el producto que resulte es predominate-
mente una mezcla de los isómeros ópticos 5a α , 6a β y 5a β , 6a α
20 de Fórmula IV. Estos son intermediarios útiles y al ser so-
metidos a una temperatura superior a la temperatura ambiente
se transponen al isómero 5a α , 6a α de Fórmula V.

25 Cuando la condensación del 2-hidroxibenzaldehído con
una 2,5-ciclohexadienona 4-sustituída se realiza a una tem-
peratura superior a la ambiente y generalmente entre 55 y
65°C, se aísla directamente de la mezcla de reacción el
producto isomérico 5a α , 6a α .

30 Como resulta evidente de los productos obtenidos en
la reacción anterior, se requiere una relación molar como
mínimo 2:1 entre el 2-hidroxibenzaldehído y la 2,5-ciclohe-

1 xadienona 4-sustituída.

5 La condensación puede llevarse a cabo habitualmente en cualquier disolvente que sea inerte a las sustancias reaccionantes y que permita una solubilidad suficiente de las mismas. En el caso de que se desee que la epimerización produzca el aislamiento directo del isómero 5 α ,6 α , el punto de ebullición del disolvente debe ser suficientemente alto para conseguir este resultado, es decir, el punto de ebullición debe ser superior a la temperatura ambiente si se ha de utilizar la presión atmosférica. Los disolventes típicos empleados son los hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y similares y los éteres como tetrahidrofurano.

15 Se emplea un ácido carboxílico C₁-C₇, generalmente en una proporción por lo menos equivalente en moles a la cantidad de aldehído empleada. Se utilizan los ácidos carboxílicos típicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y ácido benzoico. El ácido preferido es el ácido acético. Además se emplea pirrolidina o pirrolidina sustituida. Son útiles las pirrolidinas como 2-metilpirrolidina, 3-cloropirrolidina, 2,3-dibromopirrolidina y 3-propilpirrolidina. La amina preferida es la pirrolidina.

25 Para realizar la condensación, las sustancias reaccionantes se mezclan en el disolvente elegido. El orden de adición de las sustancias reaccionantes no es crítico; sin embargo, normalmente se agrega en último lugar la ciclohexadienona. Después se deja reaccionar la mezcla a la temperatura de reacción seleccionada y el producto se recupera por las técnicas habituales.

30

1 Los materiales de partida son salicilaldehído o un salicilaldehído sustituido de Fórmula II y una 2,5-ciclohexadienona 4-sustituída de Fórmula III.

5 El salicilaldehído así como los salicilaldehídos 3-, 4- ó 5-sustituídos se obtienen por técnicas conocidas. Por ejemplo, pueden prepararse mediante la reacción de Reimer-Tiemann que implica el tratamiento del fenol apropiadamente sustituido con cloroformo y un hidróxido metálico alcalino, especialmente hidróxido sódico.

10 La dienona puede obtenerse por una cualquiera de dos secuencias de reacción relativamente complejas. La formación de ciclohexenonas 4-sustituídas a partir de metilvinilcetona y el aldehído apropiado es conocida; véase E.L. Eliel y G. Lukach, J. Am. Chem. Soc. 79, 5986 (1957); Y. Chan y W.W. Epstein, Org. Syn. 53, 48 (1973) y C.H. Heathcock y colaboradores, Tetrahedron Letters, 4995 (1971).

15 La condensación de metilvinilcetona con el aldehído se controla fácilmente. Generalmente se emplean cantidades equimoleculares de metilvinilcetona y el aldehído o un exceso moderado de hasta alrededor del 10 % del aldehído, preferiblemente en condiciones ácidas. La condensación es exotérmica.

20 La conversión de la ciclohexenona 4-sustituída al producto deseado puede realizarse por dos vías. La conversión directa implica una deshidrogenación empleando diclorodicianoquinona; H.E. Zimmerman y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 93, 3653 (1971). Alternativamente, la conversión puede realizarse indirectamente mediante la secuencia descrita en H. Plieninger y colaboradores, Chem. Ber. 94, 2115 (1961).
25 Esta secuencia implica el tratamiento de la ciclohexenona
30

1 4-sustituída con acetato de propen-2-ilo en condiciones áci-
das para producir un 2-acetoxi-1,3-ciclohexadieno 5-susti-
tuído que se trata con N-bromosuccinimida para producir una
5 6-bromociclohex-2-enona 4-sustituída que después es deshi-
drobromada a la ciclohexadienona deseada empleando triamida
hexametilfosfórica.

Los compuestos de Fórmula V donde el grupo R es hi-
droxi se preparan por desmetilación de los correspondien-
tes compuestos donde R (o R_a) es metoxi. La desmetilación
10 se realiza por tratamiento del compuesto dimetoxi con tri-
bromuro de boro. Típicamente se añaden 3 equivalentes mola-
res de tribromuro de boro a una mezcla del compuesto dimeto-
xi en un disolvente inerte. La adición se realiza con la
mayor rapidez posible mientras la temperatura de la mezcla
15 de reacción se mantiene en 0°C. Una vez completada la adi-
ción, la mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente
y se mantiene a esa temperatura durante 4 a 16 horas. El
producto se recupera agregando la mezcla sobre agua de hie-
lo y extrayendo el producto en un disolvente apropiado, por
20 ejemplo cloruro de metileno o acetato de etilo.

Los compuestos de Fórmula V donde R es alcoxi también
pueden obtenerse a partir de los compuestos donde R es hi-
droxi. Los compuestos hidroxí se tratan con un gran exceso
de carbonato potásico y el bromuro de alquilo apropiado en
25 presencia de triamida hexametilfosfórica que a su vez puede
servir como disolvente. La reacción se lleva a cabo a tem-
peratura elevada, de 50 a 100°C, durante 1 a 20 horas.

Las hexahidrobenzopiranoxantenonas de Fórmula I se
preparan por reducción de las dihidrobenzopiranoxantenonas.
30 La reducción puede efectuarse catalíticamente. Por ejemplo,

1 puede realizarse en un disolvente apropiado sobre cataliza-
dores convencionales como níquel Raney, paladio en carbón,
dióxido de platino, platino en carbón y similares. La reduc-
ción se lleva a cabo generalmente a la temperatura ambiente
5 o a una temperatura moderadamente elevada de 25 a 50°C y a
una presión de 30 a 60 psi (2,1 a 4,2 kg/cm²). La reducción
catalítica habitualmente es completa al cabo de 4 a 48 ho-
ras y más probablemente al cabo de 24 horas. La reducción
puede efectuarse a la presión atmosférica; sin embargo, el
10 tiempo de reacción aumenta así considerablemente.

La reducción se lleva a cabo en presencia de un di-
solvente. Los disolventes típicos son los éteres como tetra-
hidrofurano; ésteres como acetato de etilo; hidrocarburos
aromáticos como benceno y tolueno y alcoholes como metanol
15 y etanol. Se prefiere altamente como disolvente un éter,
especialmente el tetrahidrofurano.

La cantidad de catalizador oscila generalmente entre
10 y 100 % en peso con respecto a la dihidrobenzopiranoxan-
tenona. En general, la cantidad de níquel Raney que se uti-
liza es mayor que la de catalizador de platino o paladio.
20

La reducción puede producir una mezcla de cetonas epí-
meras. Aunque las posiciones de los hidrógenos adicionados
a las posiciones 12a y 13a son cis entre sí, pueden ser am-
bas α y β con respecto a los hidrógenos situados en las po-
siciones 5a y 6a. Cuando se emplean níquel Raney o paladio,
25 se obtiene una mezcla aproximadamente 80:20 de los epímeros,
predominando el isómero 12 α ,13 α . Cuando se emplea platino
como catalizador, el producto es prácticamente por completo
el isómero 12 α ,13 α .

30 La reducción catalítica suele ir acompañada por lo

1 menos en parte por la reducción del grupo ceto de la posi-
ción 13, produciendo el correspondiente compuesto hidroxí-
lico. Así se obtienen cantidades variables del correspon-
diente alcohol. Los catalizadores de níquel Raney y paladio
5 producen una sobre-reducción del 30-50 % aproximadamente.
La sobre-reducción es mayor con un catalizador de platino
y es prácticamente completa con dióxido de platino.

10 La porción alcohólica de la mezcla de productos puede
ser retrooxidada al producto hexahidro deseado de Fórmula I
por tratamiento con un equivalente como mínimo de clorocro-
mato de piridinio, dicromato sódico o dicromato potásico.
Esta retrooxidación es necesaria cuando se utiliza para la
reducción el dióxido de platino como catalizador. Se prefie-
re aislar el alcohol antes de la retrooxidación; sin embar-
15 go esto no es esencial y la mezcla de productos puede ser
tratada en condiciones oxidantes. La oxidación se realiza a
la temperatura ambiente en un disolvente, como cloruro de
metileno o cualquiera de los disolventes antes descritos.
Cuando se emplea clorocromato de piridinio, la oxidación es
20 completa al cabo de 24 horas. Es más rápida empleando un di-
cromato, siendo completa al cabo de 1 a 4 horas.

25 Las dihidrobenzopiranoxantenonas también pueden con-
vertirse en sus correspondientes hexahidrobenzopiranoxante-
nonas por reducción electrolítica. Este método es suficien-
temente selectivo para que no se produzca ninguna de las
sobre-reducciones antes descritas.

30 La reducción electrolítica se lleva a cabo disolviendo
o suspendiendo la dihidrobenzopiranoxantenona en un medio
orgánico o en un medio constituido por una mezcla orgánica
acuosa. La mezcla orgánica acuosa puede encontrarse en forma

1 de emulsión o como combinación miscible. Los medios orgánicos
útiles típicos son las amidas, por ejemplo N,N-dimetil-
formamida y N,N-dimetilacetamida; los nitrilos como aceto-
nitrilo; los alcoholes, por ejemplo metanol y etanol; los
5 hidrocarburos aromáticos como benceno y tolueno; los hidro-
carburos halogenados como cloruro de metileno y cloroformo.
Los medios orgánicos preferidos para uso en el proceso de
electrolisis de esta invención son las amidas, nitrilos y
alcoholes. Son medios específicamente preferidos la N,N-di-
10 metilformamida, acetonitrilo y metanol. Un medio orgánico
especialmente preferido es el metanol.

Además se agrega un electrolito a la mezcla. Los elec-
trolitos útiles son las sales como haluros, tosilatos y per-
cloratos de los metales alcalinos como litio, sodio y pota-
sio. Otros electrolitos útiles son las sales de amonio cua-
15 ternario, como haluros y percloratos. Estas incluyen, por
ejemplo, las sales de tetraalquilamonio, trialquilaralquil-
amonio, dialquildiaralquilamonio o alquiltriaralquilamonio,
todos ellos conteniendo un total de 10 a 28 átomos de car-
20 bono en el catión. Una sal preferida de este tipo es la sal
de tetrabutylamonio.

Otra clase de electrolitos son las sales de aminas
terciarias, incluidos los haluros, tosilatos y percloratos
de trialquilaminas, dialquilaralquilaminas, alquildiaralquil-
25 aminas y triaralquilaminas, todas ellas con un total de 7 a
21 átomos de carbono en el catión. Una sal de amina tercia-
ria preferida es una sal de tributylamina y en especial la
sal de ácido p-toluensulfónico.

30 Son ejemplos de electrolitos típicos el perclorato de
litio, perclorato potásico, perclorato sódico, cloruro de

1 litio, bromuro potásico, fluoruro sódico, yoduro sódico, yoduro de litio, cloruro de tricaprililammonio, cloruro de benciltributilammonio, bromuro de benciltrietilammonio, 5 cloruro de benciltrietilammonio, bromuro de benciltrimetilammonio, bromuro de cetiltrimetilammonio, yoduro de metiltributilammonio, bromuro de miristiltrimetilammonio, bromuro de tetrabutilammonio, cloruro de tetrabutilammonio, yoduro de tetrabutilammonio, cloruro de dibencildietilammonio, bromuro de dibencildipropilammonio, cloruro de fenetiltributilammonio, 10 bromuro de difenetildipentilammonio, cloruro de tribencilammonio, cloruro de tetrahexilammonio, bromuro de triheptilbencilammonio, yoduro de tripropilfenetilammonio, cloruro de tributilfenetilammonio, perclorato de N,N-di-isopropil-N-etilamina, bromuro de tri-n-hexilamina, p-toluensulfonato 15 de N-bencil-N,N-dietilamina, bromuro de N-bencil-N,N-dibutilamina, perclorato de N,N-dibencil-N-butilamina, cloruro de N,N-dibencil-N-etilamina, p-toluensulfonato de tribencilamina y cloruro de tributilamina.

20 Además se incluye en el medio de reacción una fuente de protones. Los mejores resultados se obtienen con ácidos relativamente débiles con unos valores del pK_a de 2 a 6, como el ácido benzoico y el ácido acético.

25 En la reducción electrolítica, la dihidrobenzopiranoxantenona de Fórmula V se encuentra habitualmente en una proporción de 1 a 15 mg por mililitro de medio. El electrolito en general se encuentra en una proporción de 0,01 M a 1,0 M y generalmente el ácido está presente en una proporción de 1-5 % en peso, calculado sobre el volumen del medio. La reducción electrolítica, en general, se realiza a una temperatura 30 de 5 a 80°C y convenientemente entre 20 y 30°C.

1 La mezcla resultante, que contiene la dihidrobenzopi-
ranoxantenona, la fuente de protones, el electrolito y el
medio orgánico o acuoso-orgánico, se pone en contacto con
5 el cátodo de una célula electrolítica. Se aplica un poten-
cial correspondiente a un punto al pie de la descarga de fon-
do. El potencial se determina preparando una curva de co-
rriente en función del potencial en el electrodo activo so-
bre el medio, antes de la electrolisis. Después se deja pa-
sar la corriente al potencial determinado a través de la cé-
10 lula hasta que ha pasado una cantidad de corriente corres-
pondiente a una a dos veces el número de faradays requerido
para una reducción de 4 electrones. La electrolisis es un
proceso especialmente conveniente de reducción catódica que
ocurre con facilidad en los aparatos de electrolisis de cons-
15 trucción convencional. Por ejemplo, el proceso puede llevar-
se a cabo utilizando una célula electrolítica convencional
como cualquiera de las descritas por M.J. Allen, Organic
Electrode Processes, Reinhold Publishing Corporation, New
York, 1958. Estas células electrolíticas convencionales es-
20 tán descritas en la página 33 de la publicación y comprenden
un cátodo y un ánodo adecuados, separados por un puente. El
cátodo utilizado en este proceso es de mercurio. Los mate-
riales anódicos que pueden utilizarse son el platino y el
carbono. El platino metálico es un ánodo preferido y espe-
25 cialmente cuando se encuentra en forma de tela metálica fina
o malla de alambre. El carbono, debido a su bajo coste, re-
presenta otro ánodo preferido.

30 El puente que conecta el cátodo y el ánodo puede ser
un puente salino convencional como, por ejemplo, una mezcla
acuosa al 4 % saturada de cloruro potásico. También puede

1 ser una membrana porosa adecuada como, por ejemplo, una mem-
brana cambiadora de ión, una membrana cerámica o una membra-
na de vidrio sinterizado de porosidad pequeña a media. Cual
quiera de estas membranas descritas y discutidas por M.J.
5 Allen, supra, puede emplearse.

Una célula electrolítica típica comprende un comparti-
miento catódico cilíndrico de vidrio, provisto de una cami-
sa, en el que está suspendido un compartimiento anódico de
vidrio, parte del cual es una frita de vidrio. En general,
10 el cátodo adopta la forma de cubeta de mercurio de forma
circular. El compartimiento anódico generalmente es un cilin-
dro de vidrio fritado o un tubo de vidrio circular de doble
pared con una frita de vidrio circular soldada a su extremo
inferior. En general, el ánodo está constituido por un alam-
15 bre de platino sumergido en la misma mezcla de medio orgá-
nico o acuoso-orgánico y electrolito utilizada en el compar-
timiento catódico. Normalmente la célula electrolítica se
cierra con una tapa a través de la cual se insertan una fri-
ta de desaireación, una sonda de referencia y un termómetro.
20 El electrodo de referencia comprende un tubo de vidrio que
contiene una unión fibrosa en la que se inserta un electrodo
de calomelanos saturado.

En la práctica, la mezcla apropiada que contiene el
medio orgánico o acuoso-orgánico, el electrolito y el dona-
25 dor de protones, se introduce en el compartimiento catódico.
Se agrega a la mezcla agitada una cantidad predeterminada
(alrededor de 1-15 mg/ml) de la dihidrobenzopiranoxantenona
y el compartimiento anódico circular que contiene la mezcla
de medio orgánico o acuoso-orgánico y electrolito junto con
30 la tapa de la célula de electrolisis se coloca adecuadamente:

1 con respecto al cátodo. Después se introduce argón a través
de la frita de desaireación y en la mezcla catódica agitada.
Una vez completada la desaireación (alrededor de 15 minutos),
5 la frita desairante se levanta a una posición situada sobre
la superficie de la solución catódica y se prosigue el paso
de argón durante toda la electrolisis. Después se aplica un
potencial predeterminado a la célula hasta que ha pasado una
10 cantidad de corriente que corresponde aproximadamente al do-
ble del número de faradays requeridos para una reducción de
cuatro electrones. El cálculo de los culombios que han pasa-
do a través del sistema puede determinarse mediante un culom-
bímetro y el sistema también puede ser controlado mediante
15 cromatografía en capa fina o cromatografía de líquidos a al-
ta presión. Cualquiera de estos métodos es útil para deter-
minar el grado de reacción. Una vez completada la electroli-
sis, se recoge la solución de catolito.

El tratamiento de la mezcla de reacción se realiza por
técnicas rutinarias. En general, primero se separa a vacío
20 la mayor parte del medio orgánico o acuoso-orgánico. El re-
siduo siruposo resultante se disuelve después en acetato de
etilo. La solución de acetato de etilo se lava varias veces
generalmente con volúmenes iguales de agua para eliminar el
electrolito y el donador de protones. Después la fase de
25 acetato de etilo se seca sobre un agente desecante adecuado,
como sulfato magnésico anhidro y se filtra. Se separa el ace-
tato de etilo disolvente y el residuo se seca durante varias
horas en una estufa de vacío a unos 45°C. Después se obtiene
la hexahidrobenzopiranoxantenona deseada por cristalización
30 del residuo en un sistema disolvente apropiado.

El catión del electrolito es un factor de gran impor-

1 tancia en la reacción de electrolisis. Se ha descubierto que
la estereoconfiguración de la hexahidrobenzopiranoxantenona
de Fórmula I depende en alto grado del electrolito particu-
lar que se utiliza. Cuando el electrolito es una sal con un
5 catión que forma un par iónico fuertemente asociado, como
un catión litio, sodio o potasio, se obtiene un producto
constituído predominantemente por la hexahidrobenzopirano-
xantenona en una configuración 5 α ,6 α ,12 α β ,13 α β . Por el
contrario, un electrolito con un catión que forme un par
10 iónico débil, como una sal de amonio cuaternario o una sal
de amina terciaria, dirige la reducción electrolítica a un
producto constituído predominantemente por la hexahidrob-
enzopiranoxantenona con una configuración 5 α ,6 α ,12 α ,13 α .
Como en general el isómero $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ es más activo como anti-
andrógeno que el isómero $\alpha,\alpha,\beta,\beta$, se prefiere con mucho em-
15 plear una sal de amonio cuaternaria o una sal de amina ter-
ciaria como electrolito.

Como ejemplos de dihidrobenzopiranoxantenonas de Fórm-
20 mula IV que son útiles como intermediarios en la preparación
de antiandrógenos citaremos las siguientes:

(5 α ,6 α β)-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano-
(3,2-b)xanten-13-ona,

(5 α ,6 α β)-6,6a-dihidro-4,8-dimetil-6,6-dimetil-5aH,13H-
(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,

25 (5 α ,6 α β)-6,6a-dihidro-3,9-dietil-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,

(5 α ,6 α β)-6,6a-dihidro-2,10-di-n-propil-6,6-dimetil-5aH,13H-
(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,

30 (5 α ,6 α β)-6,6a-dihidro-2,10-di-t-butil-6,6-dimetil-5aH,13H-
(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,

- 1 (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-3, 9-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
- (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-4, 8-dietoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
- 5 (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-4, 8-diisopropoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
- (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-3, 9-di-n-butoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
- 10 (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-3, 9-diciano-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
- (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-4, 8-dicloro-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
- (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-4, 8-difluor-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
- 15 (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-2, 10-dibromo-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
- (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidroespiro[5aH, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)-
xanten-6, 1'-ciclopentan]-13-ona,
- 20 (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-4, 8-dimetiespiro[5aH, 13H-(1)benzo-
pirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclohexan]-13-ona,
- (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-3, 9-dietilespiro[5aH, 13H-(1)benzo-
pirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-cicloheptan]-13-ona,
- (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-2, 10-di-n-propilespiro[5aH, 13H-(1)-
benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclopentan]-13-ona,
- 25 (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-3, 9-dimetoxiespiro[5aH, 13H-(1)benzo-
pirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclohexan]-13-ona,
- (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-4, 8-dietoxiespiro 5aH, 13H-(1)benzo-
pirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclopentan]-13-ona,
- 30 (5aα, 6aβ)-6, 6a-dihidro-4, 8-dihidroxiespiro[5aH, 13H-(1)benzo-
pirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclohexan]-13-ona.

1 Son ejemplos de las dihidrobenzopiranoxantenonas de
Fórmula V las siguientes:

(5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-6, 6-dimetil-5aH, 13H-(1)benzopirano-
(3, 2-b)xanten-13-ona,

5 (5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-6 β -metil-6 α -etil-5aH, 13H-(1)benzo-
pirano(3, 2-b)xanten-13, -ona,

(5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-6 β -metil-6 α -n-propil-5aH, 13H-(1)-
benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

10 (5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-6 β -metil-6 α -isopropil-5aH, 13H-(1)-
benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

(5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-4, 8-dimetil-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

(5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-3, 9-dietil-6, 6-dimetil-5aH, 13H-(1)-
benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

15 (5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-2, 10-di-n-propil-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13, ona,

(5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-2, 10-di-t-butil-6 β -metil-6 α -etil-
5aH, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

20 (5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-3, 9-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

(5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-4, 8-dietoxi-6 β -metil-6 α -isopropil-
5aH, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

(5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-4, 8-diisopropixi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

25 (5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-3, 9-di-n-butoxi-6 β -metil-6 α -n-propil-
5aH, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

(5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-4, 8-dihidroxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

30 (5 α , 6 α)-6, 6a-dihidro-3, 9-diciano-6 β -metil-6 α -etil-5aH, 13H-
(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

- 1 (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dicloro-6 β -metil-6 α -isopropil-
5 α H,13H(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-difluor-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)-
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
5 (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidroespiro[5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-
xanten-6,1'-ciclohexan]-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dimetilespiro[5 α H,13H-(1)benzopi-
rano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclopentan]-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-3,9-dietilespiro[5 α H,13H-(1)benzo-
10 pirano(3,2-b)xanten-6,1'-cicloheptan]-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-3,9-dimetoxiespiro[5 α H,13H-(1)benzopi-
rano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclohexan]-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dietoxiespiro[5 α H,13H-(1)benzopi-
rano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclopentan]-13-ona,
15 (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dihidroxiespiro[5 α H,13H-(1)benzo-
pirano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclohexan]-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-2,10-dibromo-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)-
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona.

20 Son ejemplos de hexahidrobenzopiranoxantenonas de Fó-
mula (I) las siguientes:

- (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-6,6-dime-
til-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-6 β -metil-
6 α -etil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
25 (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-6 β -metil-
6 α -n-propil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-6 β -metil-
6 α -isopropil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-
30 ona,

- 1 (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetil-6,6-dimetil-5 α H,13H(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-3,9-dietil-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
- 5 (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-2,10-di-n-propil-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-2,10-di-t-butil-6 β -metil-6 α -etil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-xanten-13-ona,
- 10 (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-3,9-dime-toxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dieto-xi-6 β -metil-6 α -etil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
- 15 (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-diiso-propoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
- 20 (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-3,9-di-n-butoxi-6 β -metil-6 α -isopropil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dihid-roxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
- 25 (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-3,9-dicia-no-6 β -metil-6 α -etil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-diclo-ro-6 β -metil-6 α -isopropil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-xanten-13-ona,
- 30

- 1 (5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-difluor-
6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
(5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-2, 10-dibro-
mo-6, 6-dimetil-5 α H, 13H(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
- 5 (5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-6, 6-dimetil-
5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
(5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-6 β -metil-
6 α -etil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
(5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-6 β -metil-
6 α -n-propil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
- 10 (5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dietil-
6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
(5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dimetil-
6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
(5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3, 9-dietil-
6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,
- 15 (5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-2, 10-di-n-
propil-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-
13-ona,
- 20 (5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-2, 10-di-t-
butil-6 β -metil-6 α -etil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)-
xanten-13-ona,
(5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3, 9-dimeto-
xi-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-
13-ona,
- 25 (5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dietoxi-
6 β -metil-6 α -etil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-
13-ona,
- 30 (5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-diiso-
propoxi-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xan-

- 1 ten-13-ona,
(5 α , 6 α , 12 β , 13 β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3, 9-di-n-
butoxi-6 β -metil-6 α -isopropil-5 α H, 13H-(1)benzopirano-
(3, 2-b)xanten-13-ona,
- 5 (5 α , 6 α , 12 β , 13 β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dihid-
droxi-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-
13-ona,
(5 α , 6 α , 12 β , 13 β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3, 9-dicia-
no-6 β -metil-6 α etil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xan-
ten-13-ona,
- 10 (5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidroespiro[5 α H,
13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclohexan]-13-
ona,
(5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidroespiro-
- 15 [5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclopent-
tan]-13-ona,
(5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dimetil-
- 20 espiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ci-
clohexan]-13-ona,
(5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3, 9-dime-
toxiespiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-
ciclohexan]-13-ona,
- 25 (5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 9-dieto-
xiespiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-
cicloheptan]-13-ona,
(5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dihidro-
- 30 xiespiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-
ciclohexan]-13-ona,

- 1 (5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dicloroespiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclopentan]-13-ona,
- 5 (5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-2, 10-dibromoespiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-cicloheptan]-13-ona,
- (5 α , 6 α , 12 α β , 13 α β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidroespiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclopentan]-13-ona,
- 10 (5 α , 6 α , 12 α β , 13 α β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidroespiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclohexan]-13-ona,
- (5 α , 6 α , 12 α β , 13 α β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dimetilespiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclohexan]-13-ona,
- 15 (5 α , 6 α , 12 α β , 13 α β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3, 9-dietilespiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-cicloheptan]-13-ona,
- (5 α , 6 α , 12 α β , 13 α β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3, 9-dimetoxiespiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclopentan]-13-ona,
- 20 (5 α , 6 α , 12 α β , 13 α β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dietoxiespiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclohexan]-13-ona,
- 25 (5 α , 6 α , 12 α β , 13 α β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dihidroxi-espiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-cicloheptan]-13-ona,
- (5 α , 6 α , 12 α β , 13 α β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-3, 9-dicianoespiro[5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-6, 1'-ciclopentan]-13-ona,
- 30

1 (5 α , 6 α , 12 β , 13 β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dicicloespiro[5aH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclohexan]-13-ona,

5 (5 α , 6 α , 12 β , 13 β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dicloro-6 β -metil-6 α -isopropil-5aH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,

(5 α , 6 α , 12 β , 13 β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-difluoro-6, 6-dimetil-5aH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,

10 (5 α , 6 α , 12 β , 13 β)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-2, 10-dibromo-6, 6-dimetil-5aH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona.

15 Las hexahidropiranoxantenonas de Fórmula I poseen las características de ejercer una respuesta antiandrogénica cuando se administran a una dosis comprendida entre 0,05 mg y 100 mg por kg de peso corporal. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento o alivio de los estados causados por los andrógenos o que dependen de los andrógenos tales como la hipertrofia prostática benigna, acné, cáncer de próstata y similares.

20 Los compuestos de esta invención pueden ser administrados por vía oral en forma de tabletas, cápsulas, elixires y similares. También pueden ser administrados por inyección parenteral. Además, pueden ser administrados en forma de supositorios y lociones. En forma de tabletas, se mezclan con un vehículo farmacéutico inerte que puede contener un ligante adecuado como, por ejemplo, gomas, almidones y azúcares. También pueden incorporarse a cápsulas de gelatina o formularse en elixires que tienen la ventaja de ser susceptibles de aromatización mediante la adición de agentes
25
30 aromatizantes naturales o sintéticos corrientes. La adminis-

1 tración también puede realizarse en forma de suspensiones
parentales acuosas.

5 Los compuestos de esta invención producen eficazmente
un efecto antiandrogénico a 0,05-100 mg/kg de peso corporal,
en régimen diario. Preferiblemente estas formulaciones se
proporcionan de manera que se obtenga una dosis unitaria de
1 a 500 mg de compuesto activo. Las dosis unitarias especial-
mente preferidas son las que contienen de 50 a 250 mg. Pre-
feriblemente los compuestos se administran por vía oral.

10 La actividad antiandrogénica de los compuestos de es-
ta invención se pone de manifiesto mediante un ensayo nor-
mal en rata in vivo utilizando ratas macho no maduras cas-
tradas. El ensayo se realiza rutinariamente empleando ratas
15 macho no maduras, habitualmente de 21 días de edad, que han
sido castradas bilateralmente y mantenidas sin tratamiento
durante 3 días. Esto constituye un tiempo adecuado para el
metabolismo de los andrógenos endógenos y para que se inicie
la atrofia de los órganos sexuales secundarios. Después las
20 ratas castradas se dividen por lo menos en tres grupos de
tratamiento. Se inyectan 10 ratas subcutáneamente una vez al
día con 0,02 mg de propionato de testosterona (PT) suspendi-
do en aceite de maíz. Estas ratas sirven como grupo de con-
trol estimulado con andrógenos. Otro grupo de cinco ratas
se inyecta subcutáneamente una vez al día con el vehículo
25 aceite de maíz y sirven como grupo de control castrado. El
tercer grupo en tratamiento está constituido por cinco ratas
que reciben cada una subcutáneamente 0,02 mg de PT y un com-
puesto experimental por vía oral o subcutánea, una vez al
30 día. Se emplea un grupo experimental independiente para ca-
da compuesto y para cada nivel de dosis ensayado. Todos los

1 animales se tratan durante 7 días consecutivos. Al octavo
día se sacrifican todas las ratas, habitualmente de 28 días
de edad en ese momento y se someten a autopsia. En la autopsia
se extirpan las vesículas seminales (VS) y las glándulas
5 de la próstata ventral (PV) y se pesan.

Los pesos de las vesículas seminales y de las glándulas
de la próstata ventral del grupo de control castrado se
sustraen de los del grupo estimulado con andrógenos para
determinar la estimulación androgénica resultante de la ad-
10 ministración exógena de PT. Los pesos de los VS y PV de ca-
da grupo experimental se sustraen de los del grupo estimu-
lado con andrógenos y la diferencia se divide por el aumento
de peso del órgano resultante del tratamiento con PT solamen-
te. Estas diferencias se expresan como porcentaje de inhibi-
15 ción.

El efecto del compuesto administrado sobre el efecto
estimulante de la PT exógena se pone en evidencia por el
fracaso de las glándulas endocrinas pesadas de aumentar de
peso a la velocidad indicada para las ratas estimuladas con
20 PT que no reciben ninguno de los compuestos experimentales.

La siguiente tabla pone de manifiesto la actividad in-
hibidora de andrógenos de los compuestos de esta invención.

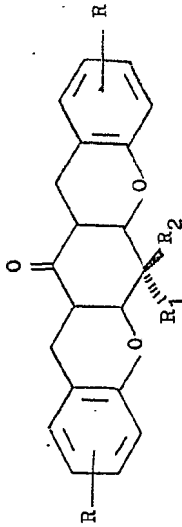
25

30



TABLA

Actividad antiendrogénica



Grupo Experi- mental	Compuesto			Dosis, mg/afa ²	Variación, %		
	R	R ₁	R ₂		PV	VS	
1	H	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (s.c.)	-80	-86
1	2,10-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro ³	0,03 (s.c.)	-78	-87
1	3,9-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro ³	0,03 (s.c.)	-83	-73
1	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,10 (s.c.)	-47	-44
1	4,8-di-OH	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,10 (s.c.)	-26	-50
1	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (s.c.)	-77	-74
2	2,10-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	-14	-17
2	3,9-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	-14	-18
2	3,9-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	-20	-18
2	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	+6	+10
2	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	-49	-40
3	4,8-di-OH	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	-58	-60
3	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	-56	-49
4	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	-40	-44
4	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	-49	-50
5	H	C ₂ H ₅	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	-50	-34
5	4,8-di-OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	-66	-63
5	H	-C ₅ H ₁₀	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	-58	-45
5	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5aa, 6aa, 12aa, 13aa	0,03 (oral)	-72	-71

1

5

10

15

20

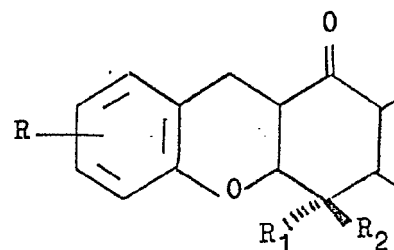
25

30

1

Actividad

5



10

15

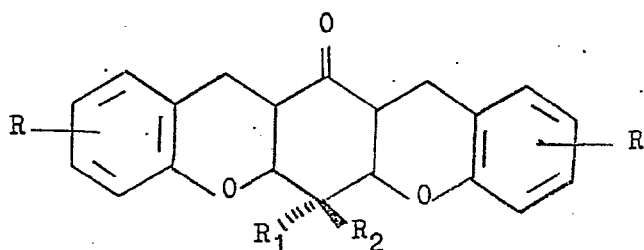
20

25

30

Grupo Experimental ¹	Compuesto			
	R	R ₁	R ₂	Col
1	H	CH ₃	CH ₃	Hexahid
1	2,10-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahid
1	3,9-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahid
1	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahid
1	4,8-di-OH	CH ₃	CH ₃	Hexahid
1	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahid
2	2,10-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahid
2	3,9-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahid
2	3,9-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahid
2	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahid
2	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahid
3	4,8-di-OH	CH ₃	CH ₃	Hexahid
3	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahid
4	4,8-di-OC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Hexahid
4	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahid
5	H	C ₂ H ₅	CH ₃	Hexahid
5	4,8-di-OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	Hexahid
5	H	-C ₅ H ₁₀ -		Hexahid
5	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Hexahid

TABLA
Actividad antiandrogénica



Compuesto		Configuración estérea	Dosis, mg/día ²	Variación, %	
R ₁	R ₂			PV	VS
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (s.c.)	-80	-86
CH ₃	CH ₃	Hexahidro ³	0,03 (s.c.)	-78	-87
CH ₃	CH ₃	Hexahidro ³	0,03 (s.c.)	-83	-73
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12αβ,13αβ	0,10 (s.c.)	-47	-44
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,10 (s.c.)	-26	-50
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (s.c.)	-77	-74
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (oral)	-14	-17
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (oral)	-14	-18
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αβ	0,03 (oral)	-20	-18
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αβ	0,03 (oral)	+6	+10
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (oral)	-49	-40
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (oral)	-58	-60
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (oral)	-56	-49
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (oral)	-40	-44
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (oral)	-49	-50
C ₂ H ₅	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (oral)	-50	-34
C ₂ H ₅	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (oral)	-66	-63
-C ₅ H ₁₀ -		Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (oral)	-58	-45
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α,6α,12α,13αα	0,03 (oral)	-72	-71

1 Notas.

- 5 1. Designa los compuestos ensayados durante una prueba particular. Como la sensibilidad de este ensayo varía de una prueba a otra, la potencia de un compuesto dado debe compararse con la de los otros de la misma prueba. Para este fin, se emplea como patrón la 6, 6aa, 12, 12aa, 13aa, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aaH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona y aparece en cada grupo de ensayo.
2. s.c. - subcutánea.
3. mezcla de hexahidro-epímeros (a) 6aa, 6aa, 12aa, 13aa y (b) 5aa, 6aa, 12aβ, 13aβ.

10 A continuación ilustramos las preparaciones de los compuestos de partida así como los compuestos de Fórmula I.

Preparación A. 4,4-dimetil-2-ciclohexenona

15 En un matraz de 3 litros se prepara una mezcla de 743 ml (630 g, 8 moles) de metilvinilcetona recién destilada y 1250 ml (940 g, 13,7 moles) de isobutiraldehído. Se añaden a la mezcla a lo largo de 2 minutos 9 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agita magnéticamente y se enfría con un baño de agua de hielo para mantener una temperatura interna de 45-50°C. Al cabo de 1 hora se retira el baño y la

20 mezcla se somete a reflujo a través de un separador Dean-Stark durante 3 horas. Después se destila la mezcla por una columna Vigreux corta a una presión de 15 mm. La fracción principal, p.e.₁₅ 70-77°C, es el producto casi puro, conteniendo posiblemente una pequeña cantidad de isobutiraldehído. Rendimiento: 751 g (67 %). Por bidestillación se obtiene un producto con punto de ebullición más definido (p.e.₁₅ 74-79°C), exento de isobutiraldehído.

Preparación B. 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona

Método a. Empleando 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona

30 A 1,5 litros de tolueno se añaden 134,9 g (1,1 moles) de 4,4-dimetil-2-ciclohexenona y 249 g (1,21 moles) de 2,3-

1 dicloro-4,5-dicianobenzoquinona (DDQ). La mezcla resultante
se somete a reflujo bajo nitrógeno durante 3,5 horas. Duran-
te este tiempo se deposita un precipitado de 2,3-dicloro-
4,5-dicianohidroquinona (DDH) de la solución inicialmente
5 roja oscura. Después se enfría la mezcla de reacción y la
DDH se recoge por filtración. Se separa la mayor parte del
tolueno por evaporación rotatoria y el residuo resultante
se disuelve en éter. La solución etérea se lava con hidróxi-
do sódico 1 N varias veces hasta que las aguas de lavado son
10 transparentes y después se lava con agua. Después de secar,
la solución etérea se concentra para dar el compuesto del
título crudo. Por destilación del producto se obtienen 82,6 g
del compuesto del título puro, p.e. 58-61°C/5 mm.

Método b. Secuencia indirecta

15 1. 2-Acetoxi-5,5-dimetil-1,3-ciclohexadieno

A una solución de 465 g (3,75 moles) de 4,4-dimetil-2-
ciclohexenona en 1,5 litros de acetato de isopropenilo se
añaden 6 g de ácido p-toluensulfónico. Se destila lentamen-
te la acetona de la mezcla durante una noche (alrededor de
20 16 horas) a través de una columna Vigreux de 14 pulgadas
(35 cm). Después se aumenta la temperatura para separar por
destilación la mayor parte del acetato de isopropenilo res-
tante. La mezcla resultante se destila después a presión re-
ducida para dar 484 g del compuesto del título crudo, p.e.
25 45-65°C/4 mm. El producto se purifica por bidestilación pa-
ra obtener el compuesto del título puro, p.e. 80-84°C/7 mm.

2. 6-Bromo-4,4-dimetil-2-ciclohexenona

A una solución de 484 g (2,92 moles) de 2-acetoxi-5,5-
dimetil-1,3-ciclohexadieno en 4 litros de tetracloruro de
30 carbono se añaden 421 g (2,92 moles) de N-bromosuccinimida

1 (NBS) seguido de 0,5 g de azo-bis-isobutironitrilo (AIBN).
La mezcla resultante se agita y se calienta a reflujo duran-
te 2 horas. Después de enfriar, se separa a vacío la mayor
5 parte del tetracloruro de carbono. Después el residuo se
disuelve en éter y la solución etérea se lava dos veces con
una solución acuosa de bicarbonato sódico. Después la solu-
ción etérea se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se
separa a vacío. El residuo resultante se destila para dar
396 g (68 %) del compuesto del título, p.e. 90-102°C/2 mm.

10 3. 4,4-Dimetil-2,5-ciclohexadienona

Se calienta a 80°C en atmósfera de nitrógeno, durante
5 horas, una solución de 218 g (1,09 moles) de 6-bromo-4,4-
dimetil-2-ciclohexenona en 1000 ml de triamida hexametil-
fosfórica seca (HMPT). Después de enfriar, la mezcla se
15 agrega sobre 3 litros de solución de NaCl. El producto se
extrae cuatro veces con éter. Los extractos etéreos se lavan
dos veces con una solución saturada de NaCl. Se separa el
éter a vacío y se destila el producto, p.e. 15 83-87°C.
Rendimiento: 86 g (65 %).

20 Preparación C. 4-etil-4-metil-2-ciclohexenona

A 200 ml de benceno se agregan 35,0 ml (30,8 g) de
metilvinilcetona (recién destilada a 40°C/155 mm) y 50,0 ml
(40,1 g) de α -metilbutiraldehído. La mezcla se enfría en un
baño de hielo y se añaden 0,5 ml de ácido sulfúrico concen-
25 trado. La mezcla se llevó lentamente a reflujo a lo largo de
1 hora y después se somete a reflujo durante 3 horas en un
sistema que contiene un separador de agua Dean-Stark. Des-
pués se agrega la mezcla a una solución saturada de bicar-
bonato sódico enfriada con hielo y el total se extrae con
30 éter. El extracto etéreo se separa y se lava con solución

1 acuosa saturada de cloruro sódico y después se seca sobre
sulfato sódico. El éter se separa empleando un evaporador
rotatorio y el residuo se destila a presión reducida (6 mm)
para obtener 38,5 g (64,6 %) del compuesto del título, p.e.
5 73-78°C/7 mm.

IR (CHCl₃): 1668 cm⁻¹ (C=O).

λ_{\max} (MeOH): 228 nm (ϵ 16.050).

10 RMN (CDCl₃) δ : 0,92 (t, J = 7 Hz, 3H, Et), 1,12 (s,
3H, CH₃), 1,51 (qt, J = 7 Hz, 2H, Et), 1,85 (multiplete,
2H, β -CH₂), 2,45 (t, J = 7 Hz, 2H, α -CH₂), 5,84 (d, J =
10 Hz, 1H, β -CH), 6,68 (d, J = 10 Hz, 1H, α -CH).

Análisis para C₉H₁₄O:

Calculado : C, 78,21; H, 10,21

Encontrado: C, 77,97; H, 9,95.

15 Preparación D. 4-etil-4-metil-2,5-ciclohexadienona

A 300 ml de tolueno se agregan 35,0 g (0,25 moles) del
producto de la Preparación C y 62,4 g (0,275 moles) de 2,3-
dicloro-4,5-dicianobenzoquinona (DDQ). La mezcla resultante
se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. Des-
20 pués se enfría la mezcla y la 2,3-dicloro-4,5-dicianohidro-
quinona (DDH) que se ha formado se recoge por filtración.
El filtrado se trata en un evaporador rotatorio para separar
la mayor parte del tolueno. Después el residuo resultante
se disuelve en éter y la solución etérea se lava varias ve-
25 ces con hidróxido sódico 1 N y después con agua. Después la
capa etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro y el éter
se separa utilizando un evaporador rotatorio. Se destila el
residuo para obtener 23,5 g (69 %) del compuesto del título
30 p.e. 86-93°C/7 mm.

1

IR (CHCl₃): 1667 (C=O), 1627 cm⁻¹ (C=C).

λ_{\max} (MeOH): 237 nm (ϵ 13.900).

RMN (CDCl₃) δ : 0,61 (t, J = 7 Hz, 3H, Et), 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,69 (qt, J = 7 Hz, 2H, Et), 5,28 (d, J = 10 Hz, 2H, β -CH), 6,80 (d, J = 10 Hz, 2H, β -CH).

5

Análisis para C₉H₁₂O:

Calculado : C, 79,37; H, 8,88

Encontrado: C, 79,65; H, 8,66

Preparación E. 4-ciclohexanespiro-2-ciclohexenona

10

Una solución de 54,3 ml (0,5 moles) de ciclohexanocarboxaldehído y 40,5 ml (0,5 moles) de metilvinilcetona recién destilada en 200 ml de benceno se agita a la temperatura ambiente y se añaden cuidadosamente 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla resultante se calienta gradualmente a reflujo a lo largo de 1 hora. La mezcla se refluye durante 3 horas, separando el agua continuamente mediante un separador de agua Dean-Stark. Después la mezcla se deja enfriar y se lava con solución diluida de bicarbonato sódico. Las aguas de lavado se extraen con éter y la mezcla orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se separa a presión reducida y el aceite residual se destila para dar 46,8 g (56 %) del compuesto del título, p.e. 122-126°C/5 mm.

15

20

25

IR (CHCl₃): 1670 cm⁻¹ (C=O).

RMN (CDCl₃) δ : 1,52 [s, 10H, (CH₂)₅], 1,90 (t, J = 7 Hz, 2H, β -CH₂), 2,44 (t, J = 7 Hz, 2H, α -CH₂), 5,89 (d, J = 10 Hz, 1H, β -CH), 6,87 (d, J = 10 Hz, 1H, α -CH).

Análisis para C₁₁H₁₆O:

Calculado : C, 80,44; H, 9,82

Encontrado: C, 80,18; H, 9,99.

30

1 Preparación F. 4-ciclohexanoespiro-2,5-ciclohexadienona

Se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno, durante 6 horas, una mezcla de 16,4 g (0,1 moles) del producto de la Preparación E y 25 g (0,12 moles) de DDQ en 150 ml de tolueno. Después la mezcla resultante se enfría y filtra.

5 A continuación se separa del filtrado la mayor parte del tolueno a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en éter. La solución se lava dos veces con hidróxido sódico 1 N, y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato sódico. Se separa el disolvente y el residuo se recristaliza en hexano para dar 9,9 g (61 %) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido, p.f. 86-88°C.

10 IR (CHCl₃): 1663 (C=O), 1622 cm⁻¹ (C=C).

15 λ_{\max} (MeOH): 242 nm (ϵ 14.800).

RMN (CDCl₃) δ : 1,60 [s, 10H, (CH₂)₅], 6,27 (d, J = 10 Hz, 2H, β -CH), 7,98 (d, J = 10 Hz, 2H, α -CH).

Análisis para C₁₁H₁₄O:

Calculado : C, 81,44; H, 8,70

20 Encontrado: C, 80,50; H, 8,32.

Preparación 1. (5 α ,6 α -6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5 α H,13H-

(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

25 Una solución de 30 g (0,25 moles) de salicilaldehído en 150 ml de benceno se enfría bajo nitrógeno mientras se trata primero con 26,25 g (0,37 moles) de pirrolidina y después con 15 ml (0,25 moles) de ácido acético. Al cabo de 15 minutos a la temperatura ambiente, se añaden 15 g (0,125 moles) de 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona y la mezcla se calienta a 60°C durante la noche. Después de enfriar, la

30

1 mezcla se vierte en un gran volumen de agua de hielo. Se se-
para la capa orgánica y se lava dos veces con solución acuosa
de ácido acético al 1 % y después tres veces con solución de
NaOH 1 M. Después de un lavado final con una solución satura-
5 da de NaCl, la solución orgánica se seca sobre sulfato sódi-
co. Se separa el disolvente y el producto se recristaliza en
benceno-hexano. Rendimiento después de dos recristalizaciones:
18,6 g (46 %), p.f. 211-213°C.

10 IR (CHCl₃): 1670 (C=O), 1623 cm⁻¹ (C=C).
λ_{max} (EtOH): 253 (ε12.400), 119 (ε13.300), 378 nm
(ε10.300).

RMN (CDCl₃) δ : 1,19 (s, 3H, 6α-CH₃), 1,49 (s, 3H,
6β-CH₃), 4,89 (d, J = 2,3 Hz, 2H, 5a-H y 6a-H), 7,07 (m, 8H,
Ar-H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 2H, 12-H y 14-H).

15 Análisis para C₂₂H₁₈O₃:
Calculado : C, 79,98; H, 5,49
Encontrado: C, 79,76; H, 5,69.

EJEMPLO 1

20 (5α,6α,12α,13α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-6,6-dimetil-
5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

Una solución de 4,0 g (12,1 milimoles) del producto
de la Preparación 1 en 500 ml de acetato de etilo se hidroge-
nan sobre 4 g de níquel Raney [preparado por el procedimiento
de A.W. Burgstahler descrito en L. Fieser y M. Fieser,
25 Reagents for Organic Synthesis, 1, pág. 729, John Wiley &
Sons, Inc. (1967)] a 40-60°C y a 60 psi durante 5-12 horas.
Después de filtrar se separa el disolvente. El producto se
recristaliza en metanol-agua. Rendimiento: 2,45 g (61 %),
30 p.f. 205-207°C.

1 IR (CHCl₃): 1732 cm⁻¹ (C=O),
λ_{max} (EtOH): 275 (ε 4.300), 283 hombro nm (ε 3.500).
5 RMN (CDCl₃)δ: 1,37 (s, 3H, 6α-CH₃), 1,56 (s, 3H, 6β-CH₃), 2,67 (qt ensanchado, J = 7 y 17 Hz, 2H, 12β-H y 14β-H),
3,24 (qt ensanchado, 2H, 12α-H y 13α-H), 3,34 (d ensanchado, J = 17 Hz, 2H, 12α-H y 14α-H), 4,18 (d, J = 2,8 Hz, 2H, 5a-H y 6a-H), 6,87 (m, 8H, Ar-H).

Análisis para C₂₂H₂₂O₃:

Calculado: C, 79,02; H, 6,63

10 Encontrado: C, 78,76; H, 6,63.

Preparación 2. (5α,6α)-6,6α-dihidro-2,10-dimetoxi-6,6-dimetil-5αH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

15 Una solución de 12,5 g (82 milimoles) de 5-metoxisalicilaldehído en 100 ml de benceno se enfría mientras se añaden 8,73 g (123 milimoles) de pirrolidina seguido de 4,92 g (82 milimoles) de ácido acético. Después de agitar la mezcla a la temperatura ambiente durante varios minutos se añaden 5,0 g (41 milimoles) de 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona. Después la mezcla se calienta bajo nitrógeno a 60°C durante la noche, después de lo cual se agrega sobre agua de hielo y la capa orgánica resultante se separa. Después la capa orgánica se lava sucesivamente con ácido acético diluido, varias veces con hidróxido sódico diluido y después con solución de cloruro sódico. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se separa el disolvente. El residuo se recristaliza dos veces en una mezcla de benceno y hexano para dar 3,75 g (23 %) del compuesto del título, p.f. 219-220°C.

25 IR (CHCl₃): 1663 (C=O), 1620 cm⁻¹ (C=C).

30 λ_{max} (EtOH): 221 (ε 36.200), 336 (ε 20.400), 472

1 (ϵ 11.600), 453 hombro nm (ϵ 11.400).

RMN (CDCl_3) δ : 1,18 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,48 (s, 3H, 6 β -CH₃), 3,76 (s, 6H, OCH₃), 4,83 (d, J = 2,1 Hz, 2H, 5 α -H y 6 α -H), 6,78 (m, 6H, Ar-H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 12-H y 14-H).

5 Análisis para C₂₄H₂₂O₅:

Calculado : C, 73,83; H, 5,68

Encontrado: C, 73,95; H, 5,88.

Preparación 3. (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

10 Se prepara una solución de 14,35 g (94,4 milimoles) de 4-metoxisalicilaldehído en 100 ml de benceno. Se enfría la solución y se añaden 10 g (141 milimoles) de pirrolidina y 5,66 g (94,4 milimoles) de ácido acético. Al cabo de varios minutos se añaden 5 g (41 milimoles) de 4,4-dimetil-2,5-ciclo-

15 hexadienona. Después la solución se calienta bajo nitrógeno a 55°C durante la noche. A continuación la mezcla de reacción resultante se agrega sobre agua de hielo y se separa la capa orgánica. Esta última se lava después sucesivamente con ácido acético diluído, varias veces con hidróxido sódico diluído y después con solución de cloruro sódico. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se separa el disolvente.

20 El residuo se recristaliza en una mezcla de benceno y hexano y se cromatografía sobre silicato magnésico, eluyendo con benceno, para obtener 1,5 g del compuesto del título, p.f. 220-221°C.

25

IR (CHCl_3): 1660 (C=O), 1608 cm^{-1} (C=C).

λ_{max} (EtOH): 213 (ϵ 38.400), 276 (ϵ 16.900), 460 (ϵ 23.900), 446 hombro nm (ϵ 22.800).

30 RMN (CDCl_3) δ : 1,18 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,49 (s, 3H, 6 β -CH₃), 3,82 (s, 6H, OCH₃), 4,88 (d, J = 2,1 Hz, 2H, 5 α -H y

1 6aH), 6,44 (m, 4H, Ar-H), 7,10 (m, 2H, Ar-H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 2H, 12-H y 14-H).

Análisis para $C_{24}H_{22}O_5$:

Calculado : C, 73,83; H, 5,68

5 Encontrado: C, 73,79; H, 5,78.

Preparación 4. (5a,6a)-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

10 Una solución de 100 g (0,66 moles) de 3-metoxisalicilaldehído en 800 ml de benceno se enfría bajo nitrógeno a medida que se trata primero con 80 g (1,15 milimoles) de pirrolidina y después con 60 g (1,0 moles) de ácido acético. Al cabo de 15 minutos a la temperatura ambiente se añaden 40 g (0,33 moles) de 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona y la mezcla se calienta a 55-60°C durante la noche. Después de enfriar se vierte la mezcla en un gran volumen de agua de hielo. La capa orgánica se lava dos veces con solución acuosa de ácido acético al 1 % y después tres veces con solución de hidróxido sódico 1 M. Después de un lavado final con solución saturada de cloruro sódico, la solución orgánica se seca sobre sulfato sódico. Se separa el disolvente y el producto se recristaliza en una mezcla de benceno y hexano para dar 43 g (33 %) del compuesto del título, p.f. 239-241°C.

15

20

IR (CHCl₃): 1664 (C=O), 1619 cm⁻¹ (C=C).

25

λ_{max} (EtOH): 225 (ϵ 35.400), 358 (ϵ 18.300), 436 (ϵ 8.300), 454 hombro nm (ϵ 6.500).

RMN (CDCl₃) δ : 1,26 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,61 (s, 3H, 6 β -CH₃), 3,88 (s, 6H, OCH₃), 4,94 (d, J = 2,3 Hz, 2H, 5a-H y 6a-H), 6,86 (s, 6H, Ar-H), 7,59 (d, J = 2,3 Hz, 2H, 12-H y 14-H).

30

Análisis para $C_{24}H_{22}O_5$:

1 Calculado : C, 73,83; H, 5,68

 Encontrado: C, 73,79; H, 5,62.

EJEMPLO 2

5 (5aa,6aa,12aa,13aa)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-2,10-dime-
toxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

10 Una solución de 1,0 g (2,56 milimoles) del producto
de la Preparación 2 en acetato de etilo se hidrogena sobre
níquel Raney durante 24 horas. Se filtra la mezcla y el fil-
trado se evapora para separar el disolvente. El residuo re-
sultante se recristaliza dos veces en una mezcla de metanol
y agua. El producto seco, p.f. 174-178°C, pesa 0,59 g (58 %).

15 El análisis del producto por RMN indica que se trata
de una mezcla de epímeros del compuesto del título así como
algo de producto que ha sido reducido excesivamente al co-
rrespondiente alcohol.

20 Se agitan durante la noche 0,35 g del producto ante-
rior en 10 ml de cloruro de metileno conteniendo 0,3 g de
clorocromato de piridinio, en atmósfera de nitrógeno. Después
se añaden a la mezcla 10 ml de benceno y se agita durante
1 hora más. Después se filtra la mezcla y el sólido que se
recoge se lava bien con benceno que se agrega al filtrado. Se
separa el disolvente del filtrado y el residuo resultante se
disuelve en acetato de etilo. Después la solución de acetato
de etilo se pasa por una columna corta de silicato magnésico.
25 Se separa el disolvente efluente y el residuo resultante se
recristaliza en una mezcla de benceno y hexano para dar
0,18 g (51 %) del compuesto del título seco, ligeramente im-
puro.

30 Una columna de 6 pies de longitud (180 cm) y 5/8"
(16 mm) de diámetro, adecuada para cromatografía de líquidos

1 a alta presión, se rellena en seco con unos 150 g de gel de
sílice de 10-20 micras. La columna se equilibra con una mez-
5 cla 20:80 de tetrahidrofurano (THF) e isooctano. Se agregan a
la columna porciones de unos 30 mg del producto anterior lige-
ramente impuro en cloruro de metileno. Se hace pasar un total
de 173 mg del producto a través de la columna en siete veces.
Después de cristalizar el producto en hexano, se obtienen en
total 137 mg, que representa un rendimiento global del 30 %
del compuesto del título purificado y seco, p.f. 207-207,5°C.

10 IR (CHCl₃): 1727 cm⁻¹ (C=O).

λ_{\max} (MeOH): 229 nm (ϵ 13.800).

RMN (CDCl₃) δ : 1,37 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,52 (s, 3H, 6 β -
15 CH₃), 2,68 (qt ensanchado, J = 7 y 17 Hz, 2H, 12 β -H y 14 β -H),
3,23 (qt ensanchado, 2H, 12 α -H y 13 α -H), 3,30 (d ensanchado,
J = 17 Hz, 2H, 12 α -H y 14 α -H), 3,67 (s, 6H, OCH₃), 4,12 (d,
J = 2,7 Hz, 2H, 5 α -H y 6 α -H), 6,57 (m, 6H, Ar-H).

Análisis para C₂₄H₂₆O₅:

Calculado : C, 73,08; H, 6,64;

Encontrado: C, 72,84; H, 6,70.

20 EJEMPLO 3

(5 α ,6 α ,12 α β ,13 α β)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-3,9-dimeto-
xi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona y
(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α -12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-3,9-dimeto-
xi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

25 Empleado el procedimiento de hidrogenación del Ejem-
plo 2, se reducen 0,5 g (12,8 milimoles) de (5 α ,6 α)-6,6 α -
dihidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-
xanten-13-ona sobre níquel Raney en acetato de etilo. Se fil-
30 tra la mezcla y el disolvente se separa a vacío. El residuo
amarillento resultante se recristaliza dos veces en una mez-

1 cla de etanol y agua. El rendimiento de producto seco, p.f. 217°C, es 0,31 g (61 %). El análisis de RMN del producto seco indica que se trata de una mezcla de los compuestos del título anteriores en una relación de alrededor de 1:4 respectivamente.

5 Análisis para $C_{24}H_{26}O_5$:

Calculado : C, 73,08; H, 6,64

Encontrado: C, 73,23; H, 6,40.

10 Una columna de 6 pies de longitud (180 cm) y 5/8" (16 mm) de diámetro para cromatografía de líquidos a alta presión se rellena en seco con unos 150 g de gel de sílice de 10-20 micras. Después la columna se equilibra con una mezcla 30:70 de THF e isooctano. Utilizando este sistema a un caudal de 5-6 ml/minuto y unas 300 psig (21 kg/cm² manométricos) se separa la mezcla anterior. La mezcla se introduce en la columna en porciones de unos 10-15 mg disueltos en unos 0,75 ml de THF. En total se realizan seis operaciones llegando a unos 70 mg. Los dos componentes purificados se cristalizan en hexano, se recogen y secan. Se obtienen 15 mg (rendimiento global: 13 %) del compuesto $\alpha,\alpha,\beta,\beta$, p.f. 219°C y 44 mg (rendimiento global: 38 %) del compuesto $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$, p.f. 230-231°C.

Compuesto $\alpha,\alpha,\beta,\beta$

25 IR ($CHCl_3$): 1727 cm^{-1} (C=O).

λ_{max} (MeOH): 283 (ϵ 7.800), 289 nm (ϵ 7.400).

30 RMN ($CDCl_3$) δ : 1,32 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,47 (s, 3H, 6 β -CH₃), 2,90 (m, 6H, Hs a 12, 12a, 13a y 14), 3,54 (m, 2H, 5 α -H y 6 α -H), 3,77 (s, 6H, OCH₃), 6,45 (d, J = 2,5 Hz, 2H, 4-H y 8-H), 6,48 (qt., J = 2,5 y 9 Hz, 2H, 2-H y 10-H), 7,02 (d, J = 9 Hz, 2H, 1-H y 11-H).

1 Compuesto $\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$

IR (CHCl_3): 1727 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

λ_{max} (MeOH): 284 (ϵ 6.500), 291 nm (ϵ 6.000).

5 RMN (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 3H, $6\alpha\text{-CH}_3$), 1,55 (s, 3H, $6\beta\text{-CH}_3$),
2,63 (qt ensanchado, $J = 7$ y 16 Hz, 2H, $12\beta\text{-H}$ y $14\beta\text{-H}$),
3,23 (qt ensanchado, 2H, $12\alpha\text{-H}$ y $13\alpha\text{-H}$), 3,26 (d ensanchado,
 $J = 16$ Hz, 2H, $12\alpha\text{-H}$ y $14\alpha\text{-H}$), 3,69 (s, 6H, OCH_3), 4,18 (d,
 $J = 2,8$, 2H, $5\alpha\text{-H}$ y $6\alpha\text{-H}$), 6,27 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H, 4-H y
8-H), 6,36 (qt, $J = 2,5$ y 8 Hz, 2H, 2-H y 10-H), 6,91 (d,
10 $J = 8$ Hz, 2H, 1-H y 11-H).

Preparación 5. (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dihidroxi-6,6-
dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

15 Se agita bajo nitrógeno mientras se enfría con hielo y
metanol una solución de 5,0 g (12,8 milimoles) de (5 α ,6 α)-
6,6 α -dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopira-
no(3,2-b)xanten-13-ona de la Preparación 4 en 100 ml de clo-
ruro de metileno. Se agrega gota a gota una solución de
5 ml de tribromuro de boro a lo largo de 10 minutos. Después
20 se retira el baño y la mezcla resultante de intenso color
violeta se agita durante la noche. Se agrega la mezcla so-
bre agua de hielo, se añade acetato de etilo y las dos fa-
ses se agitan fuertemente durante una hora aproximadamente.
Se separa la capa orgánica y la fase acuosa se extrae dos
25 veces con acetato de etilo limpio. Se filtran los extractos
y se secan sobre sulfato sódico. Se separan los disolventes
y el producto crudo se recristaliza en acetona y agua para
obtener el compuesto del título. Rendimiento: 3,59 g (77 %),
p.f. > 230°C (desc.).

30 IR (KBr): 1660 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1613 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

1 λ_{\max} (MeOH): 223 (ϵ 41.600), 363 (ϵ 24.050), 433 hombro (ϵ 10.100), 455 hombro nm (ϵ 8.000).

5 RMN (DMSO- d_6) δ : 1,14 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,61 (s, 3H, 6 β -CH₃), 4,98 (d, J = 2,0 Hz, 2H, 5 α -H y 6 α -H), 6,88 (s, 6H, Ar-H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 2H, 12-H y 14-H), 9,27 (s, 2H, OH).

Análisis para C₂₂H₁₈O₅:

Calculado : C, 72,92; H, 5,01

Encontrado: C, 72,66; H, 5,23.

10

EJEMPLO 4

(5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6 α , 12, 12 α , 13 α , 14-hexahidro-4, 8-dihidroxi-6, 6-dimetil-5 α H, 13H(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona

15 Se disuelven 1,0 g del producto de la Preparación 5 en acetato de etilo y se hidrogena sobre 1 g de níquel Raney recién preparado. La hidrogenación se realiza durante 1 hora a la temperatura ambiente y a 60 psig (4,2 kg/cm² manométricos). Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora para separar el disolvente. El residuo resultante se cristaliza en una mezcla de benceno y acetato de etilo. El producto se recoge y recristaliza de nuevo en benceno/acetato de etilo para dar 0,15 g (rendimiento: alrededor del 15 %) del compuesto del título, p.f. 194-198°C.

20

IR (suspensión): 3520 (OH), 1720 cm⁻¹ (C=O).

25 λ_{\max} (MeOH): 277 (ϵ 3.400), 283 nm (ϵ 3.300).

RMN (DMSO- d_6) δ : 1,48 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,66 (s, 3H, 6 β -CH₃), 2,86 (qt ensanchado, J = 7 y 13 Hz, 12 β -H y 14 β -H), 3,36 (s, OH), 3,52 (m ancho, 4H, 12 α -H, 13 α -H y 14 α -H), 4,26 (d, 2H, 5 α -H y 6 α -H), 6,59 (m, 6H, Ar-H).

25

Análisis para C₂₂H₂₂O₅:

30

1 Calculado : C, 72,12; H, 6,05
 Encontrado: C, 71,91; H, 5,86.

Preparación 6. (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dietoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

5 Una solución de 1,0 g (2,76 milimoles) de (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dihidroxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-xanten-13-ona en 25 ml de triamida hexametilfosfórica seca (HMPT) se trata con 1 g (7,25 milimoles) de carbonato potásico y 2 ml (2,9 g, 27 milimoles) de bromuro de etilo. La mezcla se calienta bajo nitrógeno a 70°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se vierte en 200 ml de agua fría. El producto resultante se recoge y recristaliza dos veces en etanol-agua. Se obtienen 0,54 g (rendimiento: 47 %) del compuesto del título, p.f. 211-213°C.

15 IR (CHCl₃): 1680 (C=O), 1635 cm⁻¹ (C=C).

λ_{max} (MeOH): 224 (ϵ 41.200), 356 (ϵ 19.800), 434 (ϵ 9.100), 456 hombro nm (ϵ 7.200).

20 RMN (CDCl₃) δ : 1,26 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,42 (t, J = t Hz, 6H, OEt), 1,59 (s, 3H, 6 β -CH₃), 4,06 (qt, J = 7 Hz, 4H, OEt), 4,90 (d, J = 2,3 Hz, 2H, 5 α -H y 6 α -H), 6,87 (m, 6H, Ar-H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 2H, 12-H y 14-H).

 Análisis para C₂₆H₂₆O₅:

 Calculado : C, 74,62; H, 6,26

 Encontrado: C, 74,92; H, 6,51.

25 * EJEMPLO 5

(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-4,8-dietoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

30 Una solución de 0,45 g del producto de la Preparación 6 en acetato de etilo se hidrogena sobre níquel Raney du-

1 rante 24 horas. Después se filtra la mezcla resultante y el
filtrado se evapora hasta dar un residuo sólido de color ama-
rillo pálido. El producto crudo resultante se disuelve en
10 ml de cloruro de metileno. A la solución resultante se
5 añaden después 0,3 g de clorocromato de piridinio y la mez-
cla resultante se agita bajo nitrógeno durante la noche. Des-
pués se diluye la mezcla resultante con 10 ml de benceno, se
agita durante 1 hora y se decanta. Se separan los disolven-
tes y el residuo, disuelto en acetato de etilo, se filtra
10 por una columna corta de silicato magnésico. Por cromatogra-
fía en capa fina se observa un material fundamentalmente de
una mancha con trazas muy débiles de otros dos componentes.
El producto se recristaliza en una mezcla de benceno y hexa-
no. El producto resultante se recoge y seca para dar 0,23 g
15 (51 %) del compuesto del título, p.f. 219-221°C.

IR (suspensión): 1735 cm^{-1} (C=O).

λ_{max} (MeOH): 277 (ϵ 3.300), 282 nm (ϵ 3.330).

RMN (CDCl_3) δ : 1,28 (t, J = 7 Hz, 6H, OEt), 1,45 (s,
3H, 6 α -CH₃), 1,67 (s, 3H, 6 β -CH₃), 2,73 (qt, J = 8 y 17 Hz,
20 2H, 12 β -H y 14 β -H), 3,32 (qt, J = 2,8 y 8 Hz, 2H, 12 α -H y
13 α -H), 3,40 (d, J = 17 Hz, 2H, 12 α -H y 14 α -H), 4,03 (m,
4H, OEt), 4,16 (d, J = 2,8 Hz, 2H, 5 α -H y 6 α -H), 6,68 (m,
6H, Ar-H).

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5$:

Calculado : C, 73,91; H, 7,16

Encontrado: C, 73,98; H, 7,10.

EJEMPLO 6

(5aa,6aa,12aa,13aa)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dime-
toxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

Una mezcla de 200 g de (5aa,6aa)-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona en 3,7 litros de tetrahidrofurano (THF) se hidrogena a una presión inicial de hidrógeno de 50-60 psi y a 50-60°C durante 24 horas en presencia de 100 g de PtO₂. Después se enfría la mezcla de reacción y el catalizador se separa por filtración y se lava bien con cloruro de metileno. El cloruro de metileno de lavado se agrega al filtrado y este último se concentra a vacío. El residuo resultante se tritura con hexano para dar el compuesto hexahidro en el que el grupo carbonilo de la posición 13 ha sido reducido a un grupo hidroxilo. El producto se recupera como sólido incoloro crudo. Por recristalización en tolueno-hexano, se obtiene el compuesto puro, p.f. 180-181°C.

IR (CHCl₃): 3550 cm⁻¹ (OH).

RMN (CDCl₃) δ: 1,12 (s, 3H, 6α-CH₃), 1,66 (s, 3H, 6β-CH₃), 2,35 (qt ensanchado, J = 2 y 8 Hz, 2H, 12α-H y 13α-H), 2,89 (d, J = 17 Hz, 2H, 12α-H y 14α-H), 3,19 (qt ensanchado, J = 8 y 17 Hz, 2H, 12β-H y 14β-H), 3,80 (s ancho, 9H, OCH₃, 5a-H, 6a-H y 13-H), 6,70 (multiplete, 6H, Ar-H).

Análisis para C₂₄H₂₈O₅:

Calculado : C, 72,89; H, 6,88

Encontrado: C, 73,01; H, 6,71.

En un matraz de 12 litros que contiene 3 litros de cloruro de metileno se añaden 250 g (0,16 moles) de clorocromato de piridinio. La suspensión resultante se agita fuertemente y se agregan rápidamente 250 g (0,63 moles) del produc-

1 to anterior en 4 litros de cloruro de metileno, a la tempe-
ratura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se
agita durante 24 horas. Después se añaden 3 litros de to-
lueno seguido de 300 g de carbón decolorante. Después se fil-
5 tra la mezcla resultante a través de una capa de tierra de
diatomeas. El filtrado se concentra a presión reducida y el
concentrado se pasa por una columna (30 x 55 cm) que contie-
ne 1 kg de gel de sílice compactado con cloruro de metileno
y eluido con cloruro de metileno. El eluyente se concentra
10 a presión reducida para dar el compuesto del título crudo.
El producto crudo se recristaliza en una mezcla de cloruro
de metileno y hexano para dar agujas incoloras (rendimiento:
62 %), p.f. 208-209°C.

IR (suspensión): 1718 cm^{-1} (C=O).

15 λ_{max} (EtOH): 275 (ϵ 3.660), 280 nm (ϵ 3.630).

RMN (CDCl_3) δ : 1,34 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,65 (s, 3H,
6 β -CH₃), 2,68 (qt ensanchado J = 7 y 17 Hz, 2H, 12 β -H y
14 β -H), 3,26 (qt ensanchado, 2H, 12 α -H y 13 α -H), 3,37 (d,
ensanchado, J = 17 Hz, 2H, 12 α -H y 14 α -H), 3,77 (s, 6H,
20 OCH₃), 4,15 (d, J = 2,8 Hz, 2H, 5 α -H y 6 α -H), 6,68 (s, 6H,
Ar-H).

Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5$:

Calculado : C, 73,08; H, 6,64

Encontrado: C, 72,83; H, 6,81.

25 * EJEMPLO 7

(5 $\alpha\alpha$, 6 $\alpha\alpha$, 12 $\alpha\alpha$, 13 $\alpha\alpha$)-6, 6 α , 12, 12 α , 13 α , 14-hexahidro-4, 8-dime-
toxi-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona

30 Una solución de 10 g (25,6 milimoles) del producto
de la Preparación 4 en 1 litro de acetato de etilo se hidro-
gena sobre 10 g de níquel Raney a 60°C y a 60 psi (4,2 kg/

1 cm²) durante 2 horas. Después de filtrar se separa el disolvente. El residuo se disuelve en 200 ml de cloruro de metileno y la solución se agita durante la noche bajo nitrógeno con 6,0 g de clorocromato de piridinio. Se diluye la mezcla
5 con 200 ml de benceno y, después de agitar durante 30 minutos, se filtra con succión a través de tierra de diatomeas. Se separan los disolventes y el residuo se pasa por una columna corta de silicato magnésico y se eluye con benceno. Por cristalización del producto en benceno-hexano se obtienen 7,1 g de una mezcla que por cromatografía líquida a alta presión contiene 70 % de (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a-13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona (1), 19 % de (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)
10 6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona (2) y 11 % de (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)
15 6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona (3). Mediante otra recristalización se obtiene una mezcla que contiene 90 % de (1) y 10% de (2), p.f. de la mezcla: 206-210°C.

20

EJEMPLO 8

(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

25

. Las aguas madres obtenidas en la purificación del producto del Ejemplo 7 y enriquecidas en los compuestos (2) y (3) del Ejemplo 7 se purifican por cromatografía de líquidos a alta presión. Se rellena una columna de 6 pies de longitud (180 cm) y 5/8" (16 mm) de diámetro en seco con unos 150 g de gel de sílice de 10-20 micras. La mezcla de productos (100 mg) se cromatografía en 6 porciones distintas
30 utilizando como eluyente una mezcla 30:70 de tetrahidrofu-

30

1 rano e isoóctano. Mediante este método se separan las canti-
dades residuales del compuesto del título del Ejemplo 7 y
otros materiales traza. La fracción que contiene los com-
puestos (2) y (3) se cromatografía de nuevo empleando como
5 eluyente una mezcla 10:90 de tetrahidrofurano e isoóctano.
La fracción que contiene el compuesto del título se recoge y
evapora. El residuo se lava con hexano y se seca durante la
noche a vacío para dar 30 mg del compuesto del título, p.f.
272-273°C.

10

IR (KBr): 1720 cm^{-1} (C=O).

λ_{max} (MeOH): 275 (ϵ 3.500), 280 hombro nm (ϵ 3.300).

RMN (CDCl_3) δ : 1,40 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,57 (s, 3H,
6 β -CH₃), 2,97 (m, 6H, H s a 12, 12a, 13a y 14), 3,54 (m,
2H, 5a-H y 6a-H), 3,85 (s, 6H, OCH₃), 6,76 (m, 6H, Ar-H).

15

Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5$:

Calculado : C, 73,08; H, 6,64

Encontrado: C, 73,34; H, 6,33.

Preparación 7. (5 α ,6 α)-6,6a-dihidro-6 β -metil-6a-etil-

5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

20

A 220 ml de benceno se añaden, mientras se enfría en
un baño de hielo, 18,2 g (149 milimoles) de salicilaldehido,
13,3 g de pirrolidina y 8,9 g de ácido acético. A la solu-
ción resultante se añaden después 10,0 g (73,5 milimoles) de
4-etil-4-metil-2,5-ciclohexadienona. La mezcla resultante
25 se agita a 55°C bajo nitrógeno durante un periodo total de
5 días. Después se enfría la mezcla y se vierte en un gran
volumen de agua de hielo. Se separa la capa orgánica resul-
tante, se lava dos veces con solución acuosa de ácido acé-
tico al 1 %, tres veces con hidróxido sódico 1.N y una vez
30 con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después se

1 Se disuelven 0,27 g (0,76 milimoles) del producto anterior en 5 ml de ácido acético y se enfría. Se enfría en un baño de hielo una mezcla de 20 mg (0,5 milimoles) de dihidrato de dicromato sódico en 10 ml de ácido acético y después
5 se agrega a la mezcla anterior. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después la mezcla se vierte en 100 ml de agua fría. El precipitado resultante se recoge por filtración y cualquier producto residual se extrae del filtrado acuoso con cloruro de metileno.
10 El producto se recoge y purifica por separación cromatográfica sobre gel de sílice empleando benceno como eluyente para obtener, después de recristalizar en una mezcla de benceno y hexano, 55,7 mg (21 %) del compuesto del título, p.f. 138-140°C.

15 IR (CHCl₂): 1730 cm⁻¹ (C=O).

λ_{max} (MeOH): 276 (ϵ 3.500), 283 nm (ϵ 3.140).

RMN (CDCl₃) δ : 1,07 (t, J = 7 Hz, 3H, Et); 1,52 (s, 3H, CH₃), 1,84 (qt, J = 7 Hz, 2H, Et), 2,71 (qt ensanchado, J = 7 + 17 Hz, 2H, 12 β -H y 14 β -H), 3,24 (qt ensanchado, J = 2,5 + 7 Hz, 2H, 12 α -H y 13 α H), 3,35 (d ensanchado, J = 17 Hz, 2H, 12 α -H y 14 α -H), 4,26 (d, J = 2,5 Hz, 2H, 5 α -H y 6 α -H), 6,88 (m, 8H, Ar-H).

Análisis para C₂₃H₂₂O₃:

Calculado : C, 79,28; H, 6,94

Encontrado: C, 79,22; H, 6,70.

25 Preparación 8. (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dimetoxi-6 β -metil-6 α -etil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

30 A 180 ml de benceno se agregan con enfriamiento 18,10 g (119 milimoles) de 3-metoxisalicilaldehído, 2,64 g de pirrolidina y 7,12 g de ácido acético. A la solución resultante

1 se añaden 8,00 (58,6 milimoles) de 4-etil-4-metil-2,5-ciclo-
hexadienona. La mezcla resultante se agita durante 2 días
bajo nitrógeno a 53°C. Después se enfría la mezcla y se vier-
te en un gran volumen de agua de hielo. Se separa la capa or-
5 gánica y se lava dos veces con solución acuosa de ácido acé-
tico al 1 %, tres veces con hidróxido sódico 1 N y después
con solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orga-
nica se seca sobre sulfato sódico y el benceno se separa en
un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografía sobre
10 gel de sílice para obtener el compuesto del título. Por re-
cristalización en una mezcla de cloroformo y metanol se ob-
tienen 2,18 g (9,2 %) del compuesto del título, p.f. 203-
205°C.

IR (CHCl₃): 1668 (C=O), 1622 cm⁻¹ (C=C).

15 λ_{max} (MeOH): 225 (ε 40.800), 356 (ε 20.400), 430 hom-
bro nm (ε 9.340).

RMN (CDCl₃)δ: 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H, Et), 1,25 (s,
3H, CH₃), 2,11 (qt, J = 7 Hz, 2H, Et), 3,85 (s, 6H, OCH₃),
5,05 (d, J = 2 Hz, 2H, 5a-H y 6a-H), 6,86 (s, 6H, Ar-H),
20 7,58 (d, J = 2 Hz, 2H, 12-H y 14-H).

Análisis para C₂₅H₂₄O₅:

Calculado : C, 74,24; H, 5,98

Encontrado: C, 74,46; H, 5,97.

EJEMPLO 10

25 (5α,6α,12α,13α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dime-
toxi-6β-metil-6α-etil-5aH-13H-(1)benzopirano-
(3,2-b)xanten-13-ona

30 Una solución de 1,0 g (2,5 milimoles) del producto de
la preparación 8 en 49 ml de tetrahidrofurano se hidrogena
sobre 0,5 g de dióxido de platino a 50 psi (3,5 kg/cm²) y a

1 la temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se
separa por filtración. El filtrado se evapora a vacío y el
residuo se recrystaliza en una mezcla de benceno y hexano pa-
ra obtener 0,41 g (40 %) del compuesto hexahidro en el que
5 el grupo carbonilo de la posición 13 ha sido reducido a hi-
droxilo, p.f. 222-223°C.

IR (CHCl₃): 3550 cm⁻¹ (OH).

λ_{max} (MeOH): 274 nm (ϵ 2.760).

Análisis para C₂₅H₃₀O₅:

10 Calculado : C, 73,15; H, 7,37

Encontrado: C, 72,91; H, 7,53.

A 6 ml de ácido acético se añaden 400 mg (0,98 mili-
moles) del alcohol anterior. La mezcla se enfría en un baño
de hielo y después se trata con una solución previamente en-
15 friada de 258 mg de dihidrato de dicromato sódico en 13 ml
de ácido acético. La mezcla se mantiene durante 4 horas y
después se vierte en 150 ml de agua fría. El precipitado re-
sultante es demasiado fino para ser recogido; por lo tanto,
se extrae varias veces con cloruro de metileno. El extracto
20 en cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico y el di-
solvente se separa por evaporación. El residuo se disuelve
en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se coloca en
una pequeña columna de silicato magnésico. Se recoge el pro-
ducto pero no cristaliza. El producto se cromatografía sobre
25 gel de sílice empleando benceno como eluyente. Se recoge el
material recuperado y se recrystaliza en una mezcla de ben-
ceno y hexano para obtener el compuesto del título en forma
de cristales incoloros, p.f. 191-192°C.

30 IR (CHCl₃): 1733 cm⁻¹ (C=O).

1 λ_{\max} (MeOH): 276 (ϵ 3.070), 281 hombro nm (ϵ 3.030).
RMN (CDCl_3) δ : 1,11 (t, J = 7 Hz, 3H, Et), 1,64 (s,
3H, CH_3), 1,90 (qt, J = 7 Hz, 2H, Et), 2,75 (qt ensanchado,
5 J = 8 + 17 Hz, 2H, 12 β -H y 14 β -H), 3,31 (qt ensanchado,
J = 8 + 2,5 Hz, 2H, 12 α -H y 13 α -H), 3,39 (d ensanchado,
J = 17 Hz, 2H, 12 α -H y 14 α -H), 3,78 (s, 6H, OCH_3), 4,29
(d, J = 2,5 Hz, 2H, 5 α -H y 6 α -H), 6,68 (m, 6H, Ar-H),

Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5$:

Calculado : C, 73,51; H, 6,91

10 Encontrado: C, 73,28; H, 7,00.

Preparación 9. (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidroespiro[5 α H,13H-(1)ben-
zopirano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclohexan]-13-ona

15 A 85 ml de benceno se añaden 7,52 g (61,6 milimoles)
de salicilaldehído, 5,5 g de pirrolidina y 3,7 g de ácido
acético. Se enfría la mezcla y se añaden 5,00 g (30,8 mili-
moles) de 4-ciclohexanoespiro-2,5-ciclohexadienona. Después
se agita la mezcla durante 2 días a 55 $^{\circ}\text{C}$ bajo nitrógeno. Des-
pués se enfría la mezcla y se vierte en un gran volumen de
20 agua de hielo. La capa orgánica resultante se separa y se
lava dos veces con una solución acuosa de ácido acético al
1 %, tres veces con hidróxido sódico 1 N y después con solu-
ción acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica
se seca sobre sulfato sódico y el benceno se separa en un
25 evaporador rotatorio. El residuo se recristaliza en metanol
pero queda una cantidad considerable de producto en las
aguas madres. Por lo tanto se concentran estas aguas ma-
dres y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice em-
pleando benceno como eluyente. El producto combinado (mate-
30 rial recristalizado y material cromatografiado) se recr-
staliza después en una mezcla de cloroformo y metanol para

1 dar 3,62 g (32 %) del compuesto del título, p.f. 162-163°C.

IR (CHCl₃): 1671 (C=C), 1622 cm⁻¹ (C=C).

λ_{max} (MeOH): 218 (ϵ 35.800), 256 (ϵ 9.900), 322 (ϵ 13.100), 388 nm (ϵ 12.900).

5 RMN (CDCl₃) δ : 1,8 (m ancho, 10H, CH₂), 5,03 (d, J = 2 Hz, 2H, 5a-H y 6a-H), 7,1 (m; 8H, Ar-H), 7,53 (d, J = 2 Hz, 2H, 12-H y 14-H).

Análisis para C₂₅H₂₂O₃:

Calculado : C, 81,06; H, 5,99

10 Encontrado: C, 81,13; H, 6,12.

EJEMPLO 11

(5 α , 6 α , 12 α , 13 α)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidroespiro[5aH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-6, 1'-ciclohexan]13-ona

15 Una solución de 2,0 g (0,55 milimoles) del producto de la Preparación 9 en 97 ml de tetrahidrofurano se hidrogena sobre 1,0 g de dióxido de platino a 50 psi (3,5 kg/cm²) y a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se separa el catalizador de la mezcla por filtración y el filtrado se evapora a vacío. El residuo se recristaliza en una mezcla de benceno y hexano para obtener 1,10 g (54 %) del compuesto hexa-

20 hidro en el que el grupo carbonilo de la posición 13 ha sido reducido a hidroxilo, p.f. 236-238°C.

IR (CHCl₃): 3580 cm⁻¹ (OH).

λ_{max} (MeOH): 277 nm (ϵ 4.150).

25 Análisis para C₂₅H₂₈O₃:

Calculado : C, 79,76; H, 7,50

Encontrado: C, 79,49; H, 7,68.

30 A 20 ml de ácido acético se añaden 1,00 g (2,66 milimoles) del alcohol anterior. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se agrega una solución enfriada de 0,70 g (1,75 ml

1 limoles) de dihidrato de dicromato sódico en 35 ml de ácido
acético. La mezcla se mantiene a la temperatura ambiente du-
rante 4 horas y después se vierte lentamente en 500 ml de
5 agua fría. El precipitado resultante se recoge por filtra-
ción. Después el material se disuelve en una pequeña cantidad
de acetato de etilo y se cromatografía sobre silicato magné-
sico empleando acetato de etilo como eluyente. Se evaporan
las fracciones de acetato de etilo y el residuo se recrista-
liza en una mezcla de benceno y hexano para dar 375 mg (38 %)
10 del compuesto de título, p.f. 226°C.

IR (suspensión): 1720 cm^{-1} (C=O).

λ_{max} (MeOH): 274 (ϵ 3.450), 282 nm (ϵ 3.450).

Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_3$:

Calculado: C, 80,18; H, 7,00

15 Encontrado: C, 80,43; H, 6,77

Preparación 10. (5 α ,6 β)-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5 α H,13H-

(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

Una solución de 8,72 g (71,4 milimoles) de salicil-
aldehído en 60 ml de benceno se enfría mientras se añaden
20 8,2 g (115 milimoles) de pirrolidina seguidos de 4,7 g (77 mi-
limoles) de ácido acético. Después de agitar durante 15 minu-
tos, se añaden 4,36 g (35,7 milimoles) de 4,4-dimetil-2,5-
ciclohexadienona y la solución se agita a 50° durante la no-
che bajo nitrógeno. Después de enfriar, la mezcla se vierte
25 en agua fría y se extrae con benceno. Los extractos se la-
van con solución diluída de hidróxido sódico y después con
solución de cloruro sódico. Después de secar el extracto so-
bre sulfato sódico, se separa el disolvente a vacío. Se cris-
talizan dos masas que totalizan 4,43 g del isómero 5 α ,6 α a
30 partir de la mezcla de producto crudo, empleando benceno-

1 hexano. Las aguas madres se evaporan a sequedad y se cromato-
grafían en una columna de 100 g de gel de sílice de activi-
dad I eluyendo con benceno. Se recogen tres fracciones prin-
cipales de la columna. La primera fracción contiene otros
5 0,18 g del isómero 5 α ,6 α puro. La segunda fracción contiene
0,97 g de una mezcla 1:2 del isómero 5 α ,6 α y del compuesto
del título. La tercera fracción contiene 0,66 g del compues-
to del título puro. Este producto se cristaliza en hexano,
p.f. 121-123°C.

10 IR (CHCl₃): 1670 (C=O), 1622 cm⁻¹ (C=C).

RMN (CDCl₃) δ : 1,32 (s, 6H, CH₃), 4,79 (d, J = 2 Hz, 2H,
5 α -H y 6 α -H), 7,11 (m, 6H, Ar-H), 7,50 (d, J = 2 Hz, 2H,
12-H y 14-H).

Análisis para C₂₂H₁₈O₃:

15 Calculado : C, 79,98; H, 5,49

Encontrado: C, 80,24; H, 5,61

Preparación 11. (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-6,6-dimetil-5 α H,13H-

(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

20 Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante la no-
che, una solución de 50 mg de (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-6,6-di-
metil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona en 5 ml de
tolueno. El análisis de una muestra por cromatografía en ca-
pa fina indica que la conversión al compuesto del título es
completa. Se separa el disolvente y el residuo se cromatogra-
25 fía en una columna corta de gel de sílice, empleando benceno
como eluyente. El producto (48 mg) se recupera del benceno
eluyente y se recristaliza en una mezcla de benceno y hexa-
no para dar 45 mg del compuesto del título, p.f. 183-184°C.
30 El producto se recristaliza de nuevo en una mezcla de bence-
no y hexano para dar el compuesto del título puro, p.f. 211-

1 212°C.

Preparación 12. (5 α ,6 α \beta)-6,6 α -dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

5 Se enfría una solución de 100 g (0,66 moles) de 3-metoxisalicilaldehído en 800 ml. de tolueno mientras se añaden 60 g (0,85 moles) de pirrolidina seguidos de 39,4 g (0,66 moles) de ácido acético. La mezcla se enfría a menos de 0° y se añaden 40 g (0,33 moles) de 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona. La mezcla se agita bajo nitrógeno durante la noche y se deja
10 calentar gradualmente a la temperatura ambiente. Se vierte la mezcla en agua de hielo. La capa orgánica se lava sucesivamente dos veces con ácido acético al 1 %, tres veces con solución de hidróxido sódico 1 M, varias veces con ácido clorhídrico 1 M (hasta que se ha extraído el débil color), tres
15 veces más con hidróxido sódico 1 M y una vez con solución saturada de cloruro sódico. En el transcurso de estas extracciones, se agrega cloruro de metileno como codisolvente. Después de secar la solución orgánica sobre sulfato sódico, se separan los disolventes a vacío dando un residuo cristalino
20 que, después de lavar con hexano y secar al aire, pesa 14 g (11 %), p.f. 175-180°C (tiende a resolidificar casi inmediatamente). El examen espectral del producto revela que es el compuesto del título casi puro, contaminado con menos del
25 5 % del isómero 5 α ,6 α . Los esfuerzos para separar el contaminante mediante recristalización cuidadosa en benceno-hexano no tuvieron éxito.

IR (CHCl₃): 1665 (C=O), 1620 cm⁻¹ (C=C).

λ_{max} (EtOH): 223 (ϵ 45.400), 350 nm (ϵ 24.400).

30 RMN (CDCl₃) δ : 1,39 (s, 6H, CH₃), 3,86 (s, 6H, OCH₃), 4,82 (d, J = 2 Hz, 2H, 5 α -H y 6 α -H), 6,90 (s, 6H, Ar-H),

1 7,51 (d, J = 2 Hz, 2H; 12-H y 14-H).

Análisis para $C_{24}H_{22}O_5$:

Calculado : C, 73,83; H, 5,68

Encontrado: C, 73,97; H, 5,76.

5 Preparación 13. (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

10 Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante la noche, una solución de 100 mg de (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H-13H(1)benzopirano-(3,2-b)xanten-13-ona en 5 ml de benceno. El análisis de una muestra por cromatografía en capa fina indica que la reacción es completa. Se separa el disolvente y el residuo se cromatografía en una columna corta de gel de sílice, empleando una mezcla de acetato de etilo al 10 % en benceno como eluyente. Se recuperan del
15 eluyente 89 mg del producto que se recristaliza dos veces en una mezcla de benceno y hexano para dar el compuesto del título, p.f. 237-239°C.

EJEMPLO 12

20 (5 α ,6 α -12 α ,13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

25 A 75 ml de acetonitrilo conteniendo 5 % de agua se añaden 15,0 g de p-toluensulfonato de tributilamina y 4,0 g de ácido benzoico. A la mezcla resultante se añaden 1,0 g de (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)-benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona. La solubilidad del sustrato a 25°C es alrededor de 4-5 mg/ml; por lo tanto, el sustrato se encuentra en la mezcla como suspensión. La mezcla se introduce en el compartimiento catódico de una célula electrolítica que comprende un cátodo de mercurio y un ánodo de platino.
30 Se aplica a la célula un potencial de -1,6 voltios

1 frente a un electrodo de referencia de calomelanosaturado y
se continúa la electrolisis hasta que el análisis por cromatografía en capa fina indica que la reacción es completa. La
mezcla de reacción se saca de la célula electrolítica y se
5 separa el disolvente. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución resultante se lava consecutivamente tres veces con ácido clorhídrico 1 N, tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, tres veces con ácido clorhídrico 1 N, dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una vez con agua. El análisis del producto por cromatografía de líquidos a alta presión indica que se
10 ha formado aproximadamente un 65 % de (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H-13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona. Se separa la capa de acetato de etilo y se seca el producto. Este último se cristaliza en una mezcla de metanol y cloroformo para obtener un rendimiento del 50 % aproximadamente del compuesto anterior con una pureza del 90 % aproximadamente.

EJEMPLO 13

20 (5 α ,6 α ,12 α β ,13 α β)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, se prepara una mezcla de 0,8 g de perclorato de litio y 4,0 ml de ácido acético glacial en 75 ml de acetonitrilo conteniendo 5 % de agua. A la mezcla resultante se agrega 1 g de (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona. La mezcla resultante se somete a reducción electrolítica con un cátodo de mercurio y un ánodo de platino a 25°C y a un potencial constante de -1,5 voltios.

30

1 frente a un electrodo de referencia de calomelanos saturado.
Por tratamiento y cristalización en cloroformo-metanol, se
obtiene (5 α ,6 α ,12 α β ,13 α β)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-4,8-
5 dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-
ona en forma de placas de color crema, con un rendimiento del
65 % aproximadamente. El producto tiene una pureza del 92 %
aproximadamente, p.f. 235-245 $^{\circ}$ C (estable).

EJEMPLO 14

(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-

10 6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, a una mez-
cla de 50 ml de N,N-dimetilformamida que contiene 5 % de agua
se añaden 2 g de ácido benzoico y una cantidad de perclorato
de tetrabutilamonio suficiente para llegar a una concentra-
ción de 0,2 M. Después se agregan a la mezcla resultante
100 mg de (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-
5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona. La mezcla resul-
tante se somete a reducción electrolítica en un cátodo de
mercurio a 25 $^{\circ}$ C y a un potencial constante de -1,6 voltios
20 frente a un electrodo de referencia de calomelanos saturado.
Por tratamiento y cristalización, se obtiene (5 α ,6 α ,12 α ,
13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-
5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona con un rendimiento
del 70 % aproximadamente.

25

EJEMPLO 15

(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-

6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, a una mez-
cla de 60 ml de metanol y 4,8 ml de ácido acético glacial se
agrega una cantidad de cloruro de tetrabutilamonio suficiente

1 para llegar a una concentración de 0,1 M. A la mezcla resul-
tante se añaden después 100 mg de (5aa,6aa)-6,6a-dihidro-
4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-
5 13-ona. La mezcla resultante se somete a reducción electroli-
tica en un cátodo de mercurio a 25°C y a un potencial cons-
tante de -1,4 voltios frente a un electrodo de referencia de
calomelanos saturado. Por tratamiento y cristalización se ob-
tiene (5aa,6aa,12aa,13aa)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-
10 dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-
ona con un rendimiento del 85 % aproximadamente.

EJEMPLO 16

(5aa,6aa,12aa,13aa)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimeto-
xi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

15 Empleando el procedimiento del Ejemplo 12, se prepara
una mezcla de 2,57 g de perclorato de tetrabutilamonio y
2,5 g de ácido benzoico en 50 ml de tolueno y 25 ml de meta-
nol. A la mezcla resultante se añaden después 300 mg de
20 (5aa,6aa)-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona. La mezcla resultante se so-
mete a reducción electrolítica en un cátodo de mercurio a
25°C y a un potencial constante de -1,6 voltios frente a un
electrodo de referencia de calomelanos saturado. Por tratamien-
to y cristalización, se obtiene (5aa,6aa,12aa,13aa)-6,6a-
25 12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-
(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona con un rendimiento del
65 % aproximadamente.

EJEMPLO 17

(5aa,6aa,12aa,13aa)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-
6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, a una mez-

1 cla de 75 ml de acetonitrilo conteniendo 5 % de ácido acético y 5 % de agua se añade una cantidad de cloruro de tetra-n-hexilamonio suficiente para llegar a una concentración de 0,1 M. Después se añaden a la mezcla resultante 200 mg de
5 (5aa,6aa)-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona. La mezcla resultante se somete a reducción electrolítica en un cátodo de mercurio a 25°C y a un potencial constante de -1,7 voltios frente a un electrodo de referencia de calomelanos saturado. La cromatografía de líquidos a alta presión indica la presencia de
10 (5aa,6aa,12aa,13aa)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona con un rendimiento del 65-70 % aproximadamente.

EJEMPLO 18

15 (5aa,6aa,12aa,13aa)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, a una mezcla de 75 ml de acetonitrilo que contiene 5 % de ácido acético se agrega una cantidad de cloruro de metiltrioctilamonio (336 partes alícuotas) suficiente para llegar a una concentración de 0,1 M. A la mezcla resultante se añaden después 200 mg de (5aa,6aa)-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona. La mezcla resultante se somete a reducción electrolítica en un cátodo de mercurio a 25°C y a un potencial constante de -1,6 voltios frente a un electrodo de referencia de calomelanos saturado. La cromatografía de líquidos a alta presión indica la presencia de (5aa,6aa,12aa,13aa)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona
25 con un rendimiento del 65-70 % aproximadamente.
30

1

EJEMPLO 19

(5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12, a una mezcla de 67 ml de acetonitrilo que contiene 5 % de agua y 1,5 % de ácido acético se añade una cantidad de tosilato de N,N-diisopropiletilamina suficiente para alcanzar una concentración de 0,1 M. A la mezcla resultante se añaden después 100 mg de (5aa, 6aa)-6, 6a-dihidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona. La mezcla resultante se somete a reducción electrolítica en un cátodo de mercurio a 25°C y a un potencial constante de -1,5 voltios frente a un electrodo de referencia de calomelanos saturado. La cromatografía de líquidos a alta presión indica la presencia de (5aa, 6aa, 12aa, 13aa)-6, 6a, 12, 12a, 13a, 14-hexahidro-4, 8-dimetoxi-6, 6-dimetil-5aH, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona con un rendimiento del 60-65 % aproximadamente.

10

15

Preparación 14. (5aa, 6aa)-6, 6a-dihidro-3, 9-diciano-6, 6-dimetil-5aH, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona

20

Se sigue en general el esquema de reacción de la Preparación 1 para hacer reaccionar 4-cianosalicilaldehído con 4, 4-dimetil-2, 5-ciclohexadienona en presencia de pirrolidina y ácido acético. El producto se purifica de acuerdo con el esquema de la Preparación 1 para obtener un rendimiento importante del producto deseado.

25

Preparación 15. (5aa, 6aa)-6, 6a-dihidro-3, 9-dietil-6, 6-dimetil-5aH, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona

30

Se sigue en general el procedimiento de la Preparación 1 para hacer reaccionar 4-etilsalicilaldehído y 4, 4-dimetil-2, 5-ciclohexadienona en presencia de pirrolidina y

1 ácido acético bajo nitrógeno. Se aísla el producto y el producto crudo se recrystaliza como se ha descrito en general en la Preparación 1 para obtener un rendimiento notable del producto deseado.

5 Preparación 16. (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-2,10-dicloro-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

10 Una solución de 5-clorosalicilaldehído se trata con pirrolidina y ácido acético y se hace reaccionar con 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona de acuerdo con el esquema general de la Preparación 1. Por aislamiento y purificación según la Preparación 1 se obtiene un rendimiento económico del producto deseado.

EJEMPLO 20

15 (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-3,9-diciano-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

20 El producto de la Preparación 14 se reduce por los procedimientos mostrados en los ejemplos anteriores para preparar con rendimiento económico la (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α -12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-3,9-diciano-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)-benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona.

EJEMPLO 21

(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-3,9-dietil-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

25 De nuevo se siguen los métodos de reducción indicados en los ejemplos anteriores para reducir el producto de la Preparación 15 y preparar así con rendimiento sustancial la (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6 α ,12,12 α ,13 α ,14-hexahidro-3,9-dietil-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona.

30

EJEMPLO 22

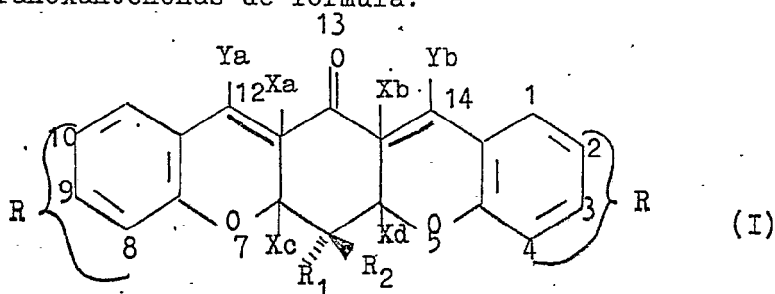
(5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-2,10-dicloro-
ro-6,6-dimetil-5aH,13H(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

En la forma descrita en los ejemplos anteriores, se reduce el producto de la Preparación 16 para obtener con rendimiento sustancial la (5 α ,6 α ,12 α ,13 α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-2,10-dicloro-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano-(3,2-b)xanten-13-ona.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

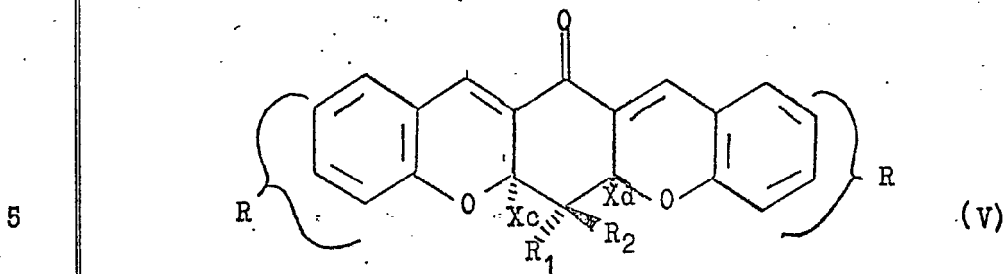
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas benzopiranoxantenonas de fórmula:



donde cada grupo R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, ciano o halo y ambos grupos R son idénticos y están situados simétricamente; R₁ es alquilo C₁-C₃ y R₂ es metilo o bien R₁ y R₂ tomados juntos representan -(CH₂)_n, donde n es un número entero de 4 a 6 y X_a, X_b, X_c, X_d, Y_a e Y_b son hidrógeno, sometido a la limitación de que X_c y X_d se encuentran ambos en la configuración α , X_a y X_b se encuentran ambos en la configuración α o en la configuración β y R₁, cuando es alquilo C₁-C₃, se encuentra en una configuración α ; cuyo procedimiento se caracteriza por someter a reacción de

1 reducción un compuesto de fórmula:



10 donde R, R₁, R₂, X_c y X_d son los definidos anteriormente; con la condición de que, si la reducción se realiza en presencia de dióxido de platino, el producto de reducción se hace reaccionar además con clorocromato de piridinio, dicromato sódico o dicromato potásico.

15 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la reducción es una hidrogenación catalítica.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado porque la hidrogenación catalítica se realiza en presencia de níquel Raney.

20 4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado porque la hidrogenación catalítica se realiza en presencia de dióxido de platino y el producto de la hidrogenación catalítica se hace reaccionar además con clorocromato de piridinio, dicromato sódico o dicromato potásico.

25 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque la temperatura es de 25 a 50°C.

30 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la reducción es una reducción electrolítica a una temperatura de 5 a 80°C, en un medio orgánico o hidrógeno orgánico, en un cátodo de mercurio y en presencia de una fuente de protones y un electrolito seleccionado entre el

1 grupo formado por sales de metales alcalinas, sales de amonio cuaternario con un total de 10 a 28 átomos de carbono en el radical catiónico y sales de amins terciarias con un total de 7 a 21 átomos de carbono en el radical catiónico.

5 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, caracterizado porque el electrolito es una sal de metal alcalino.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 6, caracterizado porque el electrolito está seleccionado entre el grupo formado por sales de amonio cuaternario como las definidas en la Reivindicación 6 y sales de amins terciarias como las descritas en la Reivindicación 6.

10 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracterizado porque el electrolito es una sal de amonio cuaternario como la definida en la Reivindicación 6.

15 10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, caracterizado porque el electrolito es una sal de tetrabutilamonio.

20 11. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracterizado porque el electrolito es una sal de amina terciaria como la definida en la Reivindicación 6.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, caracterizado porque el electrolito es una sal de tributilamina.

25 13. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 12, caracterizado porque la fuente de protones es un ácido con un pK_a de 2 a 6.

14. Un procedimiento según la Reivindicación 13, caracterizado porque la temperatura es de 20° a 30° C.

30 15. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde R es el definido en la reivindicación 1 y R₂ formados juntos representan el grupo $-(CH_2)_n-$

1 donde n es un número entero de 4 a 6.

16. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R es el definido en la reivindicación 1, y R₁ y R₂ son metilo.

5 17. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R es el definido en la reivindicación 1, y R₁ y R₂ son ambos metilo.

18. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde R es metoxi y R₁ y R₂ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

19. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R es etoxi y R₁ y R₂ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

20. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R es ciano y R₁ y R₂ son los definidos en cualquiera.

21. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R es hidrógeno y R₁ y R₂ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

22. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde R es hidroxilo y R₁ y R₂ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

23. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3 donde el nombre del producto obtenido es (5a_λ, 6a_λ, 12a_λ, 13a_λ)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzo-pirano(3,2-b)xanten-13-ona, y donde la reducción es una hidrogenación catalítica del compuesto de fórmula (V): (5a_λ, 6a_λ)-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH,13H (1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona.

1

24. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3 donde el nombre del producto obtenido es (5a α ,6a α ,12a β ,13a β)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona o (5a α ,6a α ,12a α ,13a α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona y donde la reducción es una hidrogenación catalítica del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-xanten-13-ona.

5

10

15

25. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3 donde el nombre del producto obtenido es (5a α ,6a α ,12a α ,13a α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dihidroxi-6,6-dimetil-5aH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona, y donde la reducción es una hidrogenación catalítica del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-4,8-dihidroxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano-(3,2-b)xanten-13-ona.

20

26. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3 donde el nombre del producto obtenido es (5a α ,6a α ,12a α ,13a α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-dietoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona, y donde la reducción es una hidrogenación catalítica del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-4,8-dietoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-xanten-13-ona.

25

30

27. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 4 donde el nombre del producto obtenido es (5a α ,6a α ,12a α ,13a α)-6,6a,12,12a)13a,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona y donde la reducción es una hidrogenación catalítica del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-4,8-dimeto

1 xi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-xanten-13-ona
seguida de reacción del producto obtenido con clorocromato
de piridinio.

5 28. Un procedimiento según cualquiera de las -
reivindicaciones 2 ó 3 donde el nombre del producto obteni-
do es (5a α ,6a α ,12a α ,13a α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-
dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-xanten-
13-ona ó (5a α ,6a α ,12a β ,13a β)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-
10 4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b) xan-
ten-13-ona y donde la reducción es una hidrogenación catali-
tida del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-4,8-
dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-xanten-
13-ona.

15 29. Un procedimiento según cualquiera de las -
reivindicaciones 2 ó 4 donde el nombre del producto obteni-
do es (5a α ,6a α ,12a α ,13a α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexahidro-4,8-
dimetoxi-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xan-
ten-13-ona y donde la reducción es una hidrogenación catali-
tica del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-
20 4,8-dimetoxi-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)
xanten-13-ona seguida de reacción del producto obtenido con
dicromato sódico.

25 30. Un procedimiento según cualquiera de las -
reivindicaciones 4, 6, 8 u 11-13 donde el nombre del produc-
to obtenido es (5a α ,6a α ,12a α ,13a α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexa-
hidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)
xanten-13-ona, y donde la reducción es una reducción electro-
lítica del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-
30 4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xan-
ten-13-ona realizada en presencia de p-toluensulfonato de -

1 tributilamina y ácido benzoico.

31. Un procedimiento según cualquiera de las -
reivindicaciones 4, 6 a 7 ó 13 donde el nombre del produc-
to obtenido es (5a α ,6a α ,12a β ,13a β)-6,-6a,12-12a,13a,14-hexa-
5 xahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-
b)xanten-13-ona, y donde la reducción es una reducción elec-
trolítica del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-di-
hidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-benzopirano(3,2-
b)xanten-13-ona, realizada en presencia de perclorato de li-
10 tio y ácido acético.

32. Un procedimiento según cualquiera de las -
reivindicaciones 4, 5, 8-10 ó 13 donde el nombre del produc-
to obtenido es (5a α ,6a α ,12a α ,13a α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexa-
15 hidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)
xanten-13-ona, y donde la reducción es una reducción electro-
lítica del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-
4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-benzopirano(3,2-b)xan-
ten-13-ona realizado en presencia de perclorato de tetrabu-
tilamonio y ácido benzoico.

33. Un procedimiento según cualquiera de las -
reivindicaciones 4, 6, 8-10 ó 13 donde el nombre del produc-
to obtenido es (5a α ,6a α ,12a α ,13a α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexa-
20 hidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)
xanten-13-ona, y donde la reducción es una reducción elec-
25 trolítica del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-di-
hidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)
xanten-13-ona realizada en presencia de cloruro de tetrabu-
tilamonio y ácido acético.

34. Un procedimiento según cualquiera de las -
reivindicaciones 4,6, 8, 9 ó 13 donde el nombre del produc-

30

1 to obtenido es (5a α ,6a α ,12a α ,13a α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexa-
hidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)
xanten-13-ona, y donde la reducción es una reducción elec-
trolitica del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-dihid-
5 dro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-benzopirano(3,2-b)
xanten-13-ona realizada en presencia de cloruro de tetra-n-
hexilamonio y ácido acético.

35. Un procedimiento según cualquiera de las -
reivindicaciones 4,6, 8, 9 ó 13 donde el nombre del produc-
10 to obtenido es (5a α ,6a α ,12a α , 13a α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexa-
hidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)
xanten-13-ona, y donde la reducción es una reducción electro-
litica del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-
4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-benzopirano(3,2-b)xan-
15 ten-13-ona, realizada en presencia de cloruro de metiltrioo-
tilamonio y ácido acético.

36. Un procedimiento según cualquiera de las -
reivindicaciones 4, 6, 8, 11 ó 13 donde el nombre del produc-
to obtenido es (5a α ,6a α ,12a α ,13a α)-6,6a,12,12a,13a,14-hexa-
20 hidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)
xanten-13-ona, y donde la reducción es una reducción elec-
trolitica del compuesto de fórmula (V): (5a α ,6a α)-6,6a-di-
hidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-
b)xanten-13-ona, realizada en presencia de tosilato de N,N-
25 diisopropiletilamina y ácido acético.

37. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENZOPIRANO-
XANTENONAS.

30

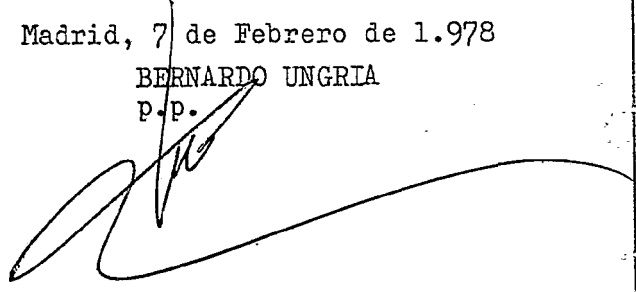
Todo conforme queda descrito y reivindicado en

1 la presente memoria descriptiva que consta de setenta y -
seis páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de Febrero de 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20

25

30