

155204



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de la razón social suiza: J. R. G E I G Y A. - G.
residente en Basilea (Suiza), por: PROCEDIMIENTO PARA LA
OBTENCION DE MONOETERES DE DIOXIACETONA Y SUS ESTERES CON
ACIDOS OXIGENADOS.-

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

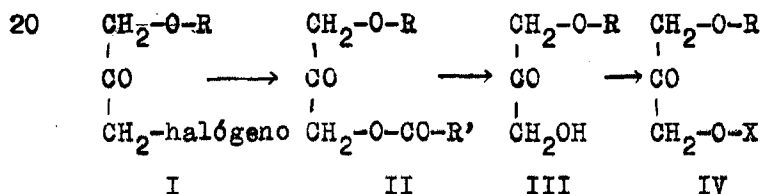
Ya se conocen diéteres de dioxiacetona (dietoxi-acetona,
según Bull.(3) 1,12 y Ann. 269,30, y otros diéteres por la
solicitud de patente 55591). No ostante, hasta el presente
aun no eran accesibles los éteres simples, compuestos de la
5 fórmula general $R-O-CH_2-CO-CH_2-OH$, que se pueden derivar
esquemáticamente de la dioxiacetona por sustitución de un
hidrógeno hidroxílico por un radical de éter (un resto de
hidrocarburo). Del mismo modo como estos alcoholes keto -
etéreos eran desconocidos hasta el presente sus ésteres.

10 Para la obtención de los compuestos de estas dos clases,
como era de prever, a penas entran en consideración, a lo
menos para fines técnicos, la eterificación respectivamente
eterificación y esterificación de la substancia radical.
Sin embargo, según se ha encontrado, se los obtiene de los



155284

15 derivados halogenados de los éteres acetónicos (éter 3-halógeno-1-oxiacetona) por sustitución del átomo halogenado por un grupo aciloxi, respectivamente sustitución ulterior de este grupo por hidróxilo en el sentido de la sucesión de reacción I a III, en caso dado por reesterificación a IV



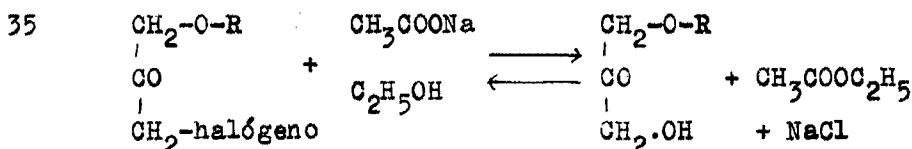
significando R y R' radicales etéreos cualesquiera, como radi-

25 cales alquílicos o arílicos, y

X acilo orgánico o inorgánico.

La transformación de los compuestos halogenados I en el éster II, se consigue dejando reaccionar simplemente con sales de ácido carbonílico, preferentemente con formiato o acetato

30 alcalino, y la transformación subsiguiente del éster al alcohol III por otro alcohol, es decir con ayuda de una reesterificación; ambas escalas de reacción también pueden ser llevadas a cabo en una sola operación. La ecuación siguiente equivale a la transformación de un caso:



Sin embargo, la reacción total no transcurre ya de un modo suficiente durante la cocción de la solución metanólica

40 o etilalcohólica bajo las condiciones usuales para el intercambio de halogenuros. No obstante, se ha hecho la observación sorprendente de que por aumento de la temperatura a más de 100° hasta aproximadamente 150° el equilibrio de la reacción se ha desplazado en grado elevado de izquierda a derecha,

45 incluso consiguiendo una transformación cuantitativa. Es muy sorprendente el que no solo la transformación puede verificarse



155284

prácticamente por completo, sino que además los productos de ésta quedan conservados invariados en casi su totalidad, pudiendo ser aprovechados en rendimiento satisfactorio. Es
50 harta conocida la labilidad de los α -quetoalcoholes simples ya conocidos. Tiene tendencia a la transposición bajo formación de enoles, semiacetales internos, bimeros cíclicos; también pueden isomerizarse o desproporcionarse de modo diferente. Era evidente que tales reacciones y sus reacciones consecuen-
55 tes eran de temer en medida aun mayor en los nuevos alcoholes de éter quetónico. Además parecía ser muy probable, casi inevitable que en la transformación de halogenuros ariloxi - acetónicos con sales de ácido carbonílico, ya sea en presencia o ausencia de alcoholes, debido a la temperatura aumentada
60 requerida, condensaciones intramoleculares bajo separación de hidrógeno halogenado o agua, se prefiriese la formación de derivados de benzofuran o benzopiran. En verdad, parece que efectivamente estas reacciones secundarias suelen producirse en muchos casos, aunque en el presente procedimiento nunca
65 llegan a constituir la reacción principal. Naturalmente también es ventajoso dejar transcurrir la reacción en un medio en lo posible neutro.

El procedimiento permite la transformación directa del éter halogenacetónico en éster etéreo de la dioxiacetona.
70 Sin embargo, según se ha hecho constar, se pueden obtener los éteres mono-dioxiacetónicos en una operación única y volver a esterificar a estos últimos. Esto es especialmente ventajoso para la preparación de los ésteres acetoletereos de ácidos in- orgánicos, por ejemplo del ácido fosfórico, ácido pirofosfórico,
75 co, etc. o ácidos orgánicos cuyas sales son menos apropiadas para la transformación directa con los éteres halogenacetónicos.

El procedimiento ha demostrado poder ser aplicado en do-



155284

80 minio amplio. Como radicales etéreos pueden ser introducidos alquilos, alquenilos, arilos, aralquilos normales y ramificados y otros radicales cíclicos de diversa naturaleza que también pueden ser substituidos de una manera cualquiera por átomos hetéreos.

85 Como componentes estéreos entran en consideración acilos de todas clases de ácidos oxigenados tanto de ácidos mono ó multibásicos inorgánicos u orgánicos. Los productos de partida respectivamente intermedios pueden ser obtenidos de los monoésteres de las hidrinas halogenadas de glicerina por oxidación.

90 Los monoésteres dioxiacetónicos así como sus ésteres son apropiados para fines técnicos especialmente para ser empleados en la industria de productos farmacéuticos, en parte como tales, en parte como productos intermedios para otros preparados.

EJEMPLO1.-

95 Se añaden 72 partes de 1-etoxi-3-cloro-propanon-2 (un líquido claro como el agua, soluble en el agua y disolventes orgánicos, punto de ebullición 16 mm 76-79°) a la solución de 66 partes de formiato de potasa anhidro en unas 400 partes de metanol, y se calienta durante 15 horas hasta 110-120°. Después
100 de la expulsión del metanol quedan alrededor 50 partes = unas 87% de la cantidad calculada para etoxi-acetol (1-etoxi-3-oxi-propanon-2). El compuesto con punto de ebullición 14 mm 109-111° es incoloro e inodoro y soluble en el agua; la solución reduce en el frío lentamente, y más rápidamente al calor ni-
105 trato de plata amoniacal, en cambio no reduce la solución de Fehling.

El 1-etoxi-3-cloro-propanon-2 se prepara del modo siguiente:

110 100 partes de éter etílico de glicerínmonoclorhidrina (1-etoxi-3-cloro-propanol-2, punto de ebullición 740 mm 180°)



155284

115 se agitan a 0° - 5° juntamente con la solución de 72 partes de bicromato sódico cristalizado y 85 partes de agua. Después se añade durante 6 horas la mezcla compuesta de 80 partes de ácido sulfúrico y 50 partes de agua. Se sigue removiendo bajo refrigeración hasta que se haya consumido el ácido crómico, se extrae con éter y se desacidifica la solución extraída mediante bicarbonato y luego con sosa. Luego de haber expulsado el disolvente, quedan 89 partes de 1-etoxi-3-cloropropanon-2.

120 Lo mismo que el etoxi-cloro-propanol, pueden ser oxidados los compuestos alcoxi homólogos de todas clases y ser transformadas subsiguientemente las quetonas según se ha descrito con anterioridad.

125 Los alquilos de los grupos alcoxi también pueden ser substituidos con grupos atómicos inertes, por ejemplo nuevamente por alcoxilo, por carboxalquilo y otros más.

EJEMPLO 2.-

130 Se transforma en las condiciones observadas en el ejemplo 1 una solución de formiato de alcohol metílico con 1-propenoxi-3-cloro-propanon-2, resultando el acetol-aliloxi (1-propenoxi-3-oxi-propanon-2), punto de ebullición $17 \text{ mm} = 118-120^{\circ}$, que es un líquido débilmente amarillento sin olor parecido al alilo, que decolora soluciones de bromo y yodo, y que reduce la solución de plata amoniacal con mucho más eficacia que el derivado etílico y al calor, aunque lentamente, también la solución de Fehling.

140 El 1-propenoxi-3-cloro-propanon-2 es obtenido del modo siguiente: Una mezcla de 150 partes de éter glicerín-clorohidrin-alílico (1-propenoxi-3-cloro-propanol-2, punto de ebullición $22 \text{ mm} = 101-103^{\circ}$), 101 partes de bicromato sódico y 80 partes de agua se juntan poco a poco a 0° con la mezcla



155284

de 110 partes de ácido sulfúrico y 70 partes de agua. Después de la reducción completa del ácido crómico se aislan por extracción a fondo, 128 partes de producto en bruto, es decir, más de 86% de la teoría y se purifica por desacidificación y destilación a punto de ebullición de 17 mm 85-90°.

EJEMPLO 3.-

75 partes de 1-fenoxi-3-bromopropanon-2, punto de ebullición 1,5 mm 131-133°, obtenidas de 100 partes de 1-fenoxi-3-bromopropanol-2, punto de ebullición 13 mm 162-163° por oxidación bajo las condiciones anteriores, reaccionan con solución de formiato o acetato metilalcohólica bajo separación cuantitativa del bromuro potásico y formación de fenoxiacetol (1-fenoxi-3-oxi-propanon-2), en forma de cristales blancos de F 71°, de buena solubilidad en agua y disolventes orgánicos; la solución reduce nitrato de plata amoniacal; en cambio solo indiciariamente la solución de Fehling.

El empleo de derivados de bromo como productos intermedios, no ofrece ninguna ventaja frente a los de compuestos de cloro. Oxidando 1-fenoxi-3-cloropropanol-2, punto de ebullición 18 mm 149°, se obtiene la quetona clorurada, punto de ebullición 16 mm 149-150° en rendimiento mejor que en el análogo de bromo, pudiendo rendir aquella también una transformación casi cuantitativa en fenoxiacetol con metanol y formiato potásico, para lo cual la temperatura es mantenida eventualmente algo más elevada, verbigracia a 130°.

Lo mismo que el 1-fenoxi-3-bromo-propanol, el 1-ortho-cresoxi-bromopropanol, punto de ebullición 13 mm 166 - 167°, puede ser oxidado en quetona y ser elaborada ésta ulteriormente.

EJEMPLO 4.-

El 1-o-metoxifenoxi-3-cloropropanon-2, transformado según las indicaciones anteriores en solución alcohólica con formiato (acetato), produce el 1-o-metoxifenoxi-3-oxi-propanon-2,



155284

175 agregados en forma de agujas finas claras como el cristal,
F 82°.

180 El 1-o-metoxifenoxi-3-clorpropanon-2 se obtiene en muy
buen rendimiento de éter glicerimonoclorhidrina de guayacol
(1-o-metoxifenoxi-3-clorpropanol-2), un líquido viscoso in-
coloro con punto de ebullición 1 mm 150-151°, resultante por
185 transformación a medias de glicerín- α , γ -diclorhidrina con
guayacolato, o indirectamente, pero en estado más puro, por
transformación de epiclorhidrina con guayacolato potásico y
descomposición de la epiguayacolina obtenida por medio de
ácido clorhídrico por oxidación, en forma de un aceite de color
185 naranja menos viscoso, con punto de ebullición 1,3 mm 142-144°.

El compuesto etoxílico análogo puede ser preparado del
o-etoxifenol por la misma sucesión de reacción que el derivado
de guayacol.

EJEMPLO 5.-

190 Por transformación de 1-amilfenoxi-3-clorpropanon-2 bajo
presión con alcohol y formiato, y tratamiento de acuerdo con
las indicaciones del ejemplo 1, se obtiene el amilfenoxi -
acetol, un líquido amarillo sumamente viscoso con punto de
ebullición 1,7 mm 180-181° soluble claro pero escasamente en
195 agua caliente, más fácilmente soluble en alcoholes diluidos
y otros disolventes.

El material de partida es accesible como sigue:

200 Del amilfenol al ser transformado en solución alcalina
con epiclorhidrina resulta la epi-amilfenilina, punto de ebu-
llición 16 mm 176/177°, y ésta, al ser tratada al calor con
ácido clorhídrico (o exactamente del mismo modo con ácido
bromhídrico), produce el éter glicerinolorhidrínico del amil-
fenol, punto de ebullición 2,5 mm 164-165°. Por oxidación se
obtiene en rendimiento excelente el 1-amilfenoxi-3-clor- pro-



155284

205 panon-2, punto de ebullición 1,5 mm 172-173°.

Lo mismo que la epi-amilfenilina reaccionan los otros derivados C-alquílicos de la epifenilina, que se pueden obtener de los fenoles C-alquílicos correspondientes, así como también las epifenilinas ariladas análogas obtenibles de epiclorhidrina y de los compuestos alcalinos de oxidifenil, oxifenil-naftil, etc., además, epifenilinas C-aralquilizadas, verbigracia de oxidifenilmethano, oxifenilnaftilmethano, oxidifeniletano, existilbeno, y otros más.

EJEMPLO 6.-

215 Exactamente como en los ejemplos anteriores, se obtiene de 1- α -naftoxi-3-clorpropanon-2, por recompresión con un alcohol bajo y formiato, respectivamente acetato, el α -naftoxi-acetol ó 1- α -naftoxi-3-oxi-propanon-2, en forma de cristales casi blancos, F. 96°.

220 El compuesto de partida se presta para el procedimiento siguiente:

En 100 partes de éter epihidrin- α -naftílico calentado a 80° se introduce ácido clorhídrico seco hasta que se haya alcanzado aproximadamente el aumento de peso calculado. Después de algún reposo se desacidifica con sosa destilando luego, Resultan 110 partes de 1- α -naftoxi-3-clorpropanol, un líquido neutro, claro como el agua, extremadamente viscoso con punto de ebullición 1,2 mm 181-182°. Por oxidación mediante una mezcla de ácido crómico, se obtiene en rendimiento excelente la quetona, un aceite rojo bordeaux de menos viscosidad.

230 Del mismo modo se lleva a cabo la sucesión de reacción partiendo del β -naftol. Del éter epihidrin- β -naftílico, punto de ebullición 1 mm 170° F. 58°, se obtiene mediante el β -naftoxi-clorpropanol y la quetona, punto de ebullición 1,5 mm 178° el 1- β -naftoxi-3-oxi-propanon-2 en forma de



155284

240 cristales blancos algo amarillentos de F. 117°, soluble en disolventes orgánicos y en agua caliente. Los rendimientos en naftoxi-acetoles no son tan buenos como las en fenoxi-acetoles, probablemente porque no se pueden evitar del todo reacciones secundarias (condensación de anillos que contienen oxígeno).

EJEMPLO 7.-

245 Según las indicaciones en el ejemplo 1, se transforma en el autoclave 1-m-dietilaminofenoxi-3-clorpropanon-2 con formiato y alcohol metílico. Primeramente se neutraliza el producto bruto con ácido mineral, se purifica la solución por extracción y luego por agitación prolongada con carbón, separando finalmente la base libre: El 1-(3'-dietilaminofenoxi-1')-3-oxi-propanon-2, es un aceite amarillo claro con punto de ebullición de 1,5 mm 187-189°, fácilmente soluble en ácidos y disolventes orgánicos, difícilmente soluble en agua caliente; al ser calentada la solución con nitrato de plata amoniacal presenta un aspecto espejular bonito.

255 El compuesto de partida es obtenido de la manera siguiente:

260 El N-dietil-m-aminofenol es transformado con hidróxido potásico y epiclorhidrina de la misma forma como los fenoles no aminados y produce en estado puro absoluto el éter epihidrílico del dietilaminofenol, punto de ebullición 1 mm 160-161° (1 g consume para la neutralización 45,5 cc de ácido $\frac{n}{10}$, calculado 45,3 cc). El compuesto respectivamente su hidrocloreto es disociado por adición de una segunda molécula de ácido clorhídrico al éter dietilaminofenílico de la glicerincloreto (1-m-dietil-aminofenoxi-3-clorpropanol-2), que 265 es un aceite rojo amarillo, fuertemente titrable como base monoácida (1 g consume 39,8 cc de ácido n/10, calculado 39,9 cc). La oxidación en quetona se verifica según el procedi-



155284

miento experimentado en todos los compuestos de la serie.

270 En lugar de dietilaminofenol, también pueden ser trans-
formados otros fenoles básicamente substituidos, según la
misma sucesión de reacción, en los ariloxi-acetoles aminados
correspondientes, por ejemplo dimetilamino-fenoles y -cre-
soles, dimetilaminometil-fenoles y -cresoles (obtenidos de
los fenoles mediante formaldehido y dimetilamina), piperidil-
275 metil-fenol, morfolinilmetilfenol y -cresol, y otros más.

EJEMPLO 8.-

A l-guayacoxi-3-cloropropanon-2 calentado a 80° se añade
poco a poco agitando, la misma cantidad en peso de acetato
potásico anhidro, finamente pulverizado. Se sigue removiendo
280 aumentando paulatinamente la temperatura, temporalmente a
120-130°, hasta que haya terminado la transformación (es decir,
que en la titración una prueba de la mezcla de reacción indi-
que la cantidad calculada en clorión). A continuación el produ-
to es extraído de la mezcla de cloruro de potasio y acetato
285 sobrante, se filtra la solución, se la concentra y se destila
el resto. Por transformación cuantitativa se obtiene en rendi-
miento excelente el l-(2'-metoxi-fenoxi)-3-acetoxi-propanon-2
en forma de líquido amarillo claro, punto de ebullición 1,5 mm
170-171°, que es idéntico con el producto obtenido del acetol
290 libre por acetilación. Lo mismo que el acetato, también reac-
cionan butirato, isovalerianato y otros más, bajo formación
de los ésteres correspondientes.

Se disuelven 100 partes de (o-metoxifenoxi)-acetoxi-pro-
panon en 1000-1500 partes de alcohol metílico absoluto y se
295 mantiene la solución en ebullición durante 12-15 horas al re-
flujo. Luego se separa por destilación el acetato metílico
resultante así como el sobrante en metanol. Quedan 76 partes
(calculado unas 78 partes) que después de la cristalización



155284

300 indican el punto de fusión (de éter) del o-metoxifenoxi-
acetol puro, F. 82°.- Lo mismo que el metanol, los alcoholes
superiores reaccionan en esta reacción de reesterificación,
aunque su empleo no ofrece ninguna ventaja.

EJEMPLO 9.-

305 A la solución de 100 partes de fenoxi-acetol (obtenida
según el ejemplo 3) en la cantidad doble de benzol, se añaden
50 partes de piridina, se refrigera a 0-3° y se dejan afluir
48 partes de cloruro acetílico. Después de una reacción pro-
longada en el frío y luego otra más corta sin refrigeración,
se agita con ácido clorhídrico helado, se lava la capa ben-
310 zólica hasta quedar neutra, se seca, se concentra la solución
en el vacío fraccionando el resto. El l-fenoxi-3-acetona-
propanon-2 así obtenido es un líquido amarillo claro poco
viscoso con punto de ebullición 13 mm 169-170°. Es soluble
en disolventes orgánicos y en agua caliente. La solución re-
315 acciona débilmente ácida; reduce nitrato de plata amoniacal.

Quando se trata del mismo modo (o-metoxi-fenoxi)-acetol
(obtenido según el ejemplo 4 u 8), resulta el éster de ácido
acético, punto de ebullición 1,8 mm 172-173°, idéntico con
el producto que es obtenido según el ejemplo 8 del cloruro
320 correspondiente mediante acetato potásico.

EJEMPLO 10.-

A la solución de 45 partes de oxiclорuro fosfórico y
200 partes de cloroformo, se introducen bajo removido a 3-5°
durante 6 horas 100 partes de fenoxi-acetol disuelto en la
325 cantidad décupla hasta décupla quinta de cloroformo. Se sigue
agitando aun durante algunas horas sin refrigerar y después
durante 3 horas a 45° en atmósfera de dióxido de carbono.
Después de la separación subsiguiente por destilación del



155284

330 cloroformo y del oxiclорuro fosfórico en el vacío, quedan
redondamente 120 partes (calculado 123 partes) de dicloruro
estéreo en forma de jarabe amarillo oro. Se hidroliza por
agitación con agua glacial, se sobreneutraliza mediante sosa
y se extraen pequeñas cantidades de producto de partida neu-
335 tral invariado (2-3 partes). La solución ahora clara de la
sal sódica de este éster de ácido fosfórico se concentra en
el vacío a 40-45° hasta que adquiriera una consistencia pare-
cida a la del jarabe.

Con objeto de separar el ácido estéreo libre, la solu-
ción concentrada de la sal sódica es acidificada fuertemente
340 bajo refrigeración con ácido fosfórico al 87%, se recoge el
ácido estéreo en éter benzílico aislando por separación del
disolvente por destilación. El compuesto representa una masa
fundida muy viscosa de color amarillo oro, soluble en agua,
alcoholes, dioxan, benzol y otros más, en cambio poco en
345 éter. El hecho de que en este producto se halle presente
positivamente el éster del ácido fosfórico secundario del
fenoxiacetol se deduce del comportamiento como ácido mono-
básico (cifra de neutralización hallada 148, calculada 142).

Cuando la esterificación es llevada a cabo con un so-
350 brante en oxiclорuro fosfórico, se obtiene el éster de ácido
fosfórico primario del fenoxi-acetol (eventualmente con una
adición de éster secundario), que se puede titrar como ácido
bibásico (cifras de neutralización, por ejemplo, hallado
200-220, calculado 228). Su solubilidad en disolventes or-
355 gánicos es más escasa y mayor en agua, lo mismo la de las
sales alcalinas.

Tanto como el fenoxiacetol, se pueden transformar los
otros acetoles de alcoxi y ariloxi en ésteres primarios y
secundarios.



155284

360

N O T A

Es objeto de esta patente de invención que se solicita "Procedimiento para la obtención de monoésteres de dioxiacetona y sus ésteres con ácidos oxigenados", que se caracteriza y define por las reivindicaciones siguientes que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de recaer la propiedad y explotación exclusiva:-

365

1.- Procedimiento para la obtención de monoésteres de dioxiacetona y sus ésteres con ácidos oxigenados, caracterizado por llevar a la reacción éter de 1-oxi-3-halogen-2-propanoneno con sales de ácidos carbonílicos en presencia o ausencia de alcoholes a temperatura elevada, pudiendo ser llevada a cabo la transformación en el segundo caso a continuación con un alcohol.

370

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los productos finales, siempre que contengan hidrógeno sustituible, son sometidos a un tratamiento ulterior con un ácido oxigenado respectivamente un derivado funcional apropiado para la esterificación.

375

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación se verifica a una temperatura situada encima de los puntos de ebullición de los alcoholes bajos, preferentemente a 100° hasta 150°.

380

4.- Procedimiento para la obtención de monoésteres de dioxiacetona y sus ésteres con ácidos oxigenados.

385

La presente memoria consta de trece hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid 13 de Diciembre 1941.

J. R. G E I G Y A.-G.

p.a. JAIIME ISERN MIRALLES
P. P.