



159871

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 DERIVADOS DE DIOXANO ". -

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

De los derivados de los dioxanos de arileno, hasta el
presente solo eran conocidos los benzo-1,4-dioxanos substi-
tuidos en el anillo hetéreo. No eran accesibles derivados
substituidos en el núcleo aromático. Ahora bien, se ha en-
5 encontrado que tales compuestos se producen por la influencia
de epihalogenhidrina sobre soluciones de fenoles polivalentes
que contienen dos grupos hidroxílicos en posición ortho y
a lo menos un tercer substituto o un anillo condensado. De
este modo se obtienen 2-oximetil-benzdioxanos substituidos
10 en el núcleo aromático, respectivamente 2-oximetil naftodio-
xanos etc. De estos últimos pueden ser conseguidos derivados
sucesivos, principalmente por intercambio del grupo hidro-
xílico en posición 2 por un átomo halogenado y substitución
del halógeno por un grupo amínico y otros más.

15 Como substituto nuclear se citan: grupos alquílicos, al-
coxi, carboxi, carbalcoxi, aminoalquilo o alquilamino. También



159871

5 estos compuestos reaccionan fácilmente cuando ellos mismos respectivamente sus compuestos alcalinos, incluso sin ayuda de calor cualquiera, se dejan influir sobre epihalegenhidrina, produciendo, en muy buenos rendimientos, los correspondientes compuestos arilen-1,4-dioxano.

10 Es sorprendente que en todos los casos, incluso en las condiciones más benignas, se produce el cierre del anillo para el compuesto benzodioxano, mientras hasta el presente (incluso bajo condiciones de reacción más intensos) se lo observa hasta el presente solo en la pirocatequina, considerándolo para este compuesto en cierto modo específico. Además, la mayoría de los o-difenoles substituidos convenientemente, requeridos como productos de partida, respectivamente intermedios, aun no eran conocidos.

15 Los compuestos preparados según el invento han demostrado ser del todo materias fisiológico-activas que son más eficaces que los análogos no substituidos en el núcleo benzólico. Los compuestos apropiadamente substituidos como derivados hidroxílicos y amínicos presentan, además, la ventaja de poder ser derivados ulteriormente, por ejemplo ser acilados, lo que en muchos casos es de importancia para la gradación. Los productos están destinados para ser empleados en la industria químico-farmacéutica.

EjemPlo 1.-

25 100 partes de o-metil-pirocatequina, punto de ebullición
12 127°, disueltas en frío en 400 partes de disolución de potasa cáustica 2n, se agitan con 100 partes de glicerinepíclorhidrina, con lo cual la mezcla, de paso, se calienta fácilmente. Se sigue agitando aun durante 20 horas, se separa
30 el producto desprendido de la solución acuosa, se extrae ésta y se une el extracto con la cantidad principal, después

159871



de lo cual la epielorhidrina no consumida que forma parte de la mezcla, es extraída por destilación sobre el baño de agua y regenerada bajo presión aminorada. Quedan 85 - 88 partes de 2-oximetil-o-metilbenzodioxan que se obtienen en estado puro por destilación en forma de líquido incoloro con punto de ebullición $_{1}$ 129-130°.

Se mezclan 80 partes de compuesto oximetílico con 35 partes de piridina, se añaden lentamente a gotas bajo refrigeración glacial 55 partes de cloruro thionílico, y después de un reposo prolongado se calienta durante algún tiempo en el baño de agua. Luego se vierte todo en agua glacial, se extrae eventualmente el producto diluido con éter o análogo, se lava para quitar el éter, se seca y se destila. Se obtienen redondamente 75 partes de 2-clormetil-o-metilbenzodioxano en forma de un líquido viscoso, con punto de ebullición $_{13}$ 137°.

70 partes de este derivado de cloro se calientan a 150° con 62 partes de morfina, bajo presión durante 8 horas. (En lugar del derivado de cloro también se pueden introducir 86 partes del compuesto bromico análogo). Después de la refrigeración, el producto de reacción líquido, diluido con un poco de éter o análogo, es absorbido del hidrocloreto morfínico separado, recogido en ácido sulfúrico 1:4, puesta alcalina la solución sulfatada, después de purificada por sacudidas, y recogida la base precipitada, unas 75 partes, se seca y destila. El 2-morfolinmetil-o-metilbenzodioxano es líquido, incoloro e inodoro, con punto de ebullición $_{0,55}$ 141°, 1 g consume para la neutralización contra naranja metílico 40,4 com de ácido n/10, calculado 40,1 com. En agua, las sales son fácilmente solubles con reacción ácida al tornasol. El hidrocloreto se presenta en forma de cristales blancos, F. 200°.



159871
El producto de partida es preparado por reducción de o-vainilina mediante estaño y ácido clorhídrico, o por hidrogenación catalítica para el o-metil-guayacol, punto de ebullición 13 95° , F. $45,5^{\circ}$, lo que después es desmetilado por calentamiento con ácido bromhídrico concentrado o también con ácido clorhídrico en presencia de una base terciaria. De este modo se obtiene de la vainilina el 1-metil-3,4-dioxibenzol, y de éste, según el procedimiento antes descrito, un metil-oximetil-benzodioxano isómero.

10

EJEMPLO 2.-

100 partes de 1-propil-3,4-dioxibenzol, F. 55° , punto de ebullición $0,2$ $111-112^{\circ}$, se disuelven bajo adición de un poco de hielo en 330 partes de disolución de potasa cáustica

2 n. Se mezcla con 80 partes de epíclorhidrina, después de lo cual al poco rato se produce un autocalentamiento bastante fuerte. Después de la refrigeración se sacude durante 30 horas, se lava con agua el producto bruto que se ha separado, en forma de aceite pesado, se seca, y después de la expulsión de la epíclorhidrina sin consumir, se purifica por destilación. Del 2-oximetilpropilbenzodioxano, punto de ebullición $0,2$ $142 - 143^{\circ}$, así obtenido, se tratan 84 partes en 42 partes de piridina con 56 partes de cloruro thionílico, resultando 88 partes de derivado de cloro bruto. Después de la purificación por destilación, el punto de ebullición es de

25

$0,2$ $126-127^{\circ}$.

66 partes de compuesto de cloro se someten a la acción del autoclave con 51 partes de morfina durante 10 horas a $140 - 150^{\circ}$; el producto bruto absorbido de la morfina clorhídrica separado es liberado en solución sulfatada de substancia neutra aun presente, siendo lavado después de la reprecipitación mediante disolución de potasa cáustica, secado, disuelto en éter y precipitado el hidrocloreuro por ácido

30



159871

clorhídrico metilalcohólico. Representa pequeños cristales blancos como la nieve, muy fácilmente solubles en el agua, F. 224°.

5 El propil-dioxi-benzol fué obtenido por hidrogenación catalítica de isoeugenol al dihidroisoeugenol, punto de ebullición ₁₃ 124-125°, que luego ha sido desmetilado por medio de ácido bromhídrico.

EJEMPLO 3.-

10 o-vainilina disuelta en la cantidad equimolecular de lejía normal, es oxidada mediante una disolución de agua oxigenada diluida en éter pirogalol-1-metílico, punto de ebullición ₁₃ 133°, F. 40°.

15 100 partes de éter metílico se disuelven en ausencia de oxígeno de aire en 178 partes de disolución de potasa cáustica 4 n, y se agitan con 87 partes de epiclorhidrina. Al cabo de corto tiempo y bajo fuerte autocalentamiento se produce una aclaración y opalescencia de la solución. Se sacude aun durante 30 horas, se separa el producto bruto desprendido de dicha disolución, se la extrae, se une el extracto con la
20 masa principal y se aislan por destilación 102 partes de 2-oximetil-o-metoxibenzo-dioxano, punto de ebullición _{0,4} 155-156°, coeficiente hidroxílico 281 (calculado 286). El tratamiento con cloruro thionílico en presencia de una cantidad suficiente de piridina, produce en muy buen rendimiento el
25 derivado clormetílico con punto de ebullición _{0,3} 133-134°.

De este derivado, por calentamiento durante 10 horas a 140-150° con la cantidad doble equimolar de morfolina y después de separar la base libre y purificación del modo usual, se obtiene, en rendimientos de a lo menos 90%, el 2-morfolinimetil-o-metoxibenzo-dioxano, F. 80°, punto de ebullición
30 _{0,2} 167-168°; es titrable como base monoácida, y consume



159871

para naranjo metílico por 1 g = 38,1 com de ácido n/10, (calculado 37,7 com); produce sales fácilmente solubles, y en solución parcialmente hidrolizados. Hidrocloruro de F.102° bajo descomposición.

5 Del mismo modo, de los derivados pirogálicos, por ejemplo éter pirogalo-l-etílico, se consiguen los correspondientes alcoxi-benzodioxanos.

EJEMPLO 4.-

10 El 2-clorometil-o-metoxibenzo-dioxano obtenido como producto intermedio según el ejemplo 3, es calentado en el autoclave con el mismo volumen de tetralina y un exceso en dietilamina durante 8 horas a 125 - 130°, aislando el producto según se ha descrito anteriormente. Se obtiene en buen rendimiento 2-dietilaminometil-o-metoxibenzodioxano, punto de ebullición 15 0,5 142°, consumiendo 1 g 40,0 com de ácido n/10, calculado 39,8. Con los ácidos minerales usuales y ácidos carbonílicos, esta base produce sales muy higroscópicas.

20 Cuando por lo demás bajo las mismas condiciones de reacción, en lugar de dietilamina se recurre a otra amina secundaria, como piperidina, tetrahydroquinolina o isoquinolina, se forman los correspondientes derivados de 2-alquilaminometil-o-metoxi-benzodioxano.

EJEMPLO 5.-

25 100 partes de 2-clorometil-o-metoxibenzo-dioxano se calientan en el autoclave durante 8 horas a 130-140° con 75 partes de n-butilamina, siendo luego separado el producto de reacción del hidrocloruro butilamínico por lavado, purificado pasando por el sulfato, y liberada la base y purificada por destilación. Resultan 110 partes = 14% teóricamente de 2- 30 butilaminometil-o-metoxibenzodioxano líquido, punto ebullición 0,4 156-157°, consumiendo 1 g de base para la neutralización



159871

40,1 cem de ácido n/10, calculado 39,8 cem. Estas sales son fácilmente solubles y poco higroscópicas. Hidrocloruro F 186° (aglutinante encima de 160°).

5 Lo mismo que la butilamina, reaccionan los homólogos hasta la estearilamina con 2-clormetil-o-metoxibenzo-dioxano tanto con otros 2-clormetil-dioxanos sin perjuicio de la sustitución del arilo.-.

EJEMPLO 6.-

10 De 10 partes del hidrocloruro obtenido según el ejemplo 5, se libera la base y se la recoge en benzol. La disolución secada se mezcla con 4,6 partes de sosa muy finamente pulverizada, se calienta a 50° y se añade lentamente bajo agitación 4,6 partes de sulfato dimetílico desacidificado, a la par que la temperatura es aumentada paulatinamente a 60°. Se
15 Se sigue agitando aun a 70-80°, se refrigera y se extrae la base mediante ácido sulfúrico 1:4; Después de la reprecipitación y purificación por destilación, se obtienen 9 partes de base terciaria en forma de aceite incoloro e inodoro, con punto de ebullición 0,3 149°, consumiendo 1 g 38,0 cem de
20 ácido n/10, calculado 37,7 cem. Las sales, en oposición a las de la base secundaria, son sumamente higroscópicas.

Mediante un tratamiento idéntico de las bases secundarias con sulfato dietílico, resulta el correspondiente compuesto etil-butamínico.

25

EJEMPLO 7.-

Se disuelven 100 partes de 2,3-dioxinaftalina en 41 partes de hidróxido de potasio y 250 partes de agua; se añaden 78 partes de epíclorhidrina y se sacuda durante 20 horas. El producto sólido precipitado es previamente purificado con
30 cloruro de hierro por digestión con agua caliente, lejía diluida y nuevamente con agua hasta que desaparezca la reacción cromática, recogido en benzol, secado y recristalizado



159871

De esta manera se obtiene el 2-oximetil-naftodioxano en forma de cristales completamente blancos, F. 162°, coeficiente hidroxílico 258, (calculado 259).

5 Para la transformación en el compuesto de cloro se tratan cada 30 partes, disueltas en 45 partes de piridina, con 16,5 partes de cloruro thionílico, obteniendo por la elaboración usual 28 partes = 86% de la teoría de compuesto de cloro en forma de cristales blancos, F. 68°.

10 25 partes de compuesto clórico se calientan con 18 partes de morfina durante 8 - 10 horas a 150°. El producto de reacción sólido se disuelve en el baño de agua en 200 partes de ácido n-clorhídrico, después del enfriamiento se separará el hidrocloreto desprendido por cristalización de agua caliente, se precipita la base de solución fría, deján-
15 dola cristalizar de metanol. El 2-morfolinimetil-naftodioxano obtenido de esta forma en rendimientos de 70 - 80%, indica F. 116° (1 g consume 35,6 ccm de ácido n/10, calculado 35,1); el hidrocloreto funde a 240°.

20 Lo mismo que el 2,3 dioxinaftalina, reaccionan otros o-dioxinaftalinas, dioxiantracenas etc. y sus derivados con grupos hidroxílicos libres como dioxiantraquinonas en solución alcalina con epihalogenhidrina bajo constitución del anillo de dioxano.

EJEMPLO 8.-

25 Una cantidad de 2-oximetilnaftodioxano obtenido de acuerdo con el ejemplo 7, es disuelta en la cantidad aproximadamente décupla de alcohol, tratando la disolución después de añadir 2% de níquel Raney a 120° con hidrógeno bajo 100 atmósferas de presión, siendo absorbidos 100 g de sub-
30 stancia que convertidos corresponden a redondamente 202 litros de hidrógeno (para absorción de 2 mol se calcularen 208,3 litros). De la solución purificada mediante silicagel



159871

es expulsado el alcohol. El 2-oximetil-tetrahidronaftobenzodioxano queda en forma de masa muy viscosa que se cristaliza después de un reposo prolongado. El intercambio del grupo hidroxílico contra un átomo de cloro, que se efectua como
5 de costumbre mediante cloruro thionílico y piridina, produce en buen rendimiento el derivado de cloro con punto de ebullición 0,22 142 - 143°. Se trata en el autoclave con la cantidad en peso aproximadamente igual de morfolina y unas cuantas gotas de agua durante 10 horas a 140 - 150°, se aísla la base
10 como de costumbre, transformando por agitación con ácido 2-n clorhídrico al calor en el hidrocloreuro 2-morfolinilmetiltetrahidronaftodioxano, que se obtiene en un rendimiento teórico de 85%, F. 265° (bajo inflación). El contenido en ácido clorhídrico es de 10,9%, calculado 11,0%.

15

EJEMPLO 9.-

Una cantidad de 2-morfolinilmetil-o-metoxibenzo-dioxano, preparada según el ejemplo 3, es mantenida en ebullición con la cantidad doble de 45% en peso de ácido bromhídrico bajo reflujo, ajustandose la temperatura de la disolución a 116-
20 118°. Después de 3 horas empieza el desprendimiento de cristales blancos. Se sigue hirviendo hasta que el desprendimiento no vaya aumentando notablemente, luego se refrigera primero en agua y después en hielo, se absorbe la pulpa cristalina y se lava con acetona. Del 2-morfolinil-o-oxibenzo-dioxan-
25 hidrobromuro F. 274-275° (recristalizado de agua), se obtiene mediante bicarbonato, en muy buen rendimiento, el aminofenol libre; representa cristales blancos, F. 84-85°, solubles en ácidos y lejías.

30

La obtención del compuesto de piregalol y epielorhidrina por transformación en solución alcalina, intercambio del hidroxilo alcohólico en el oximetil-oxibenzol que se produce contra cloro, y después del átomo de cloro contra el radical



159871

de morfolina, no ofrece ninguna ventaja sino requiere mucho más medidas de precaución.

EJEMPLO 10.-

43 partes de morfolina disueltas en 200 ccm de metanol,
5 se mezclan con 45 partes de solución de formaldehído al 29%. Se deja reposar la solución hasta que el olor al aldehído haya desaparecido casi por completo y terminado con elle prácticamente la formación de oximetilmorfolina. A continuación, bajo exclusión de aire, se añaden 55 partes de pirocatequina, se deja reposar durante un día, se calienta en
10 recipiente cerrado durante 4 horas a 100°, expulsando después el metanol. A la solución acuosa restante de morfolinmetildioxibenzol se añaden sin admisión de aire, 31,5 partes de hidróxido potásico disuelto en 150 partes de agua, y luego
15 70 partes de epíclorhidrina. La disolución al principio negro parda, se esclarece al ser agitada y separa el compuesto de benzodioxano que se produce, en parte de forma cristalina. Se separa este compuesto de la solución extrayendola luego, se disuelve el producto bruto recogido en ácido sulfúrico
20 diluido, se expulsa la base de la solución sulfatada purificada, se diluye con un disolvente como éter, se lava la solución con lejía diluida y agua, se la concentra y se destila el resto. Se obtiene el 2-oximetil-ar-morfolinilmetilbenzodioxano en forma de líquido incoloro, sumamente viscoso (que en el frío se vuelve vidrioso), punto de ebullición
25 0,3 189-190°. Para la neutralización, 1 g consume 38,8 ccm de ácido n/10, calculado 39,8 ccm.

EJEMPLO 11.-

2'-morfolinilmetil-o-exibenzo-dioxano, obtenido según
30 el ejemplo 9, se mezcla con anhídrido de ácido acético en la proporción de 2:1, calentando durante varias horas a unos 100°, y después de añadir anhídrido, se sigue calentando aun



159871

durante algún tiempo hasta ebullición de la solución.

El ácido acético y el anhídrido sobrante se expulsan en el vacío, el producto bruto remanente es recogido en ácido mineral diluido, se purifica la solución separandola a sacudidas mediante un disolvente orgánico y poniendola alcalina en el frío. El 2'-morfolinimetil-o-acetoxibenzo-dioxano separado es recogido y recuperada la cantidad más pequeña de base fenólica de la solución alcalina por acidificación y precipitación mediante bicarbonato. El derivado acético es un líquido viscoso amarillo claro, insoluble en lejías frías, soluble al ser calentado bajo saponificación. Es fácil y claramente soluble en ácidos. Para la neutralización, 1 g consume 34,0 com de ácido n/10, calculado 34,1 com. El hidrocioruro es una harina cristalina blanca, fácilmente soluble en agua (en oposición al hidrocioruro de la base fenólica), F. 233 - 234°.

N O T A

Es objeto de esta patente de invención que se solicita "Procedimiento para la obtención de derivados de dioxano", 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:-

1.- Procedimiento para la obtención de derivados del benzo-1,4-dioxano substituidos en el anillo benzóico, caracterizado por llevar a la reacción en el medio alcalino con una glicerín-epihalgenhidrina fenoles plurivalentes que contienen a lo menos dos grupos hidroxílicos en posición ortho uno con otro, y a lo menos un substituto tercero (que también puede ser un anillo condensado), después de lo cual, en caso dado, pueden ser practicadas substituciones en los derivados oximetilbenzo-dioxanos, particularmente en cuanto a reacciones



159871

de intercambio con el grupo hidroxílico, preferentemente por medio de los correspondientes compuestos halogenmetilicos.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación del producto de partida fenólico tiene lugar con la epihalogenhidrina sin adición de calor.

3.- Procedimiento para la obtención de derivados de dioxano.

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

Madrid a 4 de Enero de 1943

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

P. a. JAIME ISERN MIRALLES
P. P.