



159879

159879

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 COMPUESTOS DE ARILENDIOXANOS SUBSTITUIDOS". -

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Hasta el presente no se ha conseguido introducir en el  
núcleo aromático de un arilendioxano, como por ejemplo benzo-  
1,4-dioxano, un grupo básico, particularmente un radical al-  
quilaminoetílico. Los derivados básicos ya conocidos del  
5 benzodioxano contienen tales grupos atómicos unidos al anillo  
hetéreo, puesto que se los obtiene del 2-oximetilbenzodioxana-  
no por intercambio del hidroxilo por un átomo halogenado y  
transformación subsiguiente con aminas.

De acuerdo con una observación sorprendente, según la  
10 cual tanto el benzodioxano y naftodioxano como también sus  
derivados alquílicos, alcoxílicos, aminoalquílicos reaccion-  
an con formaldehído y ácido clorhídrico bajo penetración del  
radical clormetílico en el núcleo aromático, siendo inter-  
cambiable en los compuestos que se forman, el átomo halo-

159879



genado por un grupo amínico, con lo cual se hacen pués  
accesibles los compuestos buscados. Se pueden evitar o por  
lo menos reprimir lo más ampliamente posible reacciones de  
otra índole, descomposición del anillo hetero, reacciones  
5 secundarias, particularmente también intramoleculares de  
los derivados clorometílicos, formación de bases cuaternarias  
y otros más.

Cuando el compuesto de arilendioxano contiene un grupo  
hidroxílico fenólico libre, como por ejemplo los compuestos  
10 de oxibenzodioxano, el procedimiento de sustitución aun puede  
ser simplificado. En tales casos se puede hacer reaccionar  
el formaldehído y la amina, respectivamente la oximetilal-  
quilamina que se forma de estos componentes directamente en  
una sola operación en el producto de partida fenólico.

15 El procedimiento hace posible, en primer término, la  
síntesis de estos derivados monoamínicos de arilendioxanos,  
cuyo grupo amínico está unido a un núcleo aromático mediante  
metileno; entre ellos, particularmente también los isómeros  
de los derivados de benzodioxano ya conocidos, substituidos  
20 básicamente en el anillo hetero. A parte de esto, mediante  
el procedimiento también se consigue la obtención de com-  
puestos poliaminometílicos, ante todo compuestos diamino-  
metílicos en los que están unidos tanto el núcleo aromático  
como también el anillo hetero por medio de grupos de meti-  
25 leno con radicales amínicos respectivamente alquilamínicos.  
En una base biácida de esta clase, ambos grupos amínicos sus-  
ceptibles de ser introducidos en sucesión cualquiera, pueden  
ser análogos o diferentes entre sí. Según el invento, en el  
caso segundo, de cada vez se pueden obtener dos isómeros,  
30 introduciendo una vez un grupo amínico determinado en el  
núcleo carbocíclico, de otra vez, en el núcleo heterocíclico.

159879



Con ello se ofrece la posibilidad de gradaciones más finas sucesivas de los efectos de tales compuestos.

Los compuestos obtenidos en conformidad con el invento, indican efectos terapéuticos de diversa naturaleza y eso  
5 graduados según el coeficiente, la combinación y las proporciones de combinarse en cuanto a sus substitutos.

Como quiera que aun no ha sido demostrada la posición de los substitutos en el núcleo benzénico, en los ejemplos siguientes la sustitución que ha tenido lugar en el núcleo aromático se precisa con "ar".  
10

EJEMPLO 1.-

55 partes de benzodioxano (p.e. 208-209°) se refrigeraron 0° bajo agitación eficaz con 40 partes de solución formaldehídica al 29%, 10 partes de cloruro de zinc y 40 partes de  
15 éter de petróleo (p.e. 60-80°). Siguiendo agitando, se introduce durante 1 hora ácido clorhídrico a la vez de mantener la temperatura en un máximo de 3°. Después de añadir algo de éter, se separa la capa acuosa así como una pequeña cantidad de segregación líquida, se lava la solución del producto de  
20 reacción con agua glacial hasta neutralización completa, se seca por medio de sulfato sódico y se extrae el disolvente por destilación en el vacío sin calentamiento. Quedan redondamente 60 partes de ar-clorometilbenzodioxano, un líquido neutro amarillo claro, p.e. 0,3 126-128°. En vista de que durante la destilación el compuesto ya se descompone algo bajo  
25 desprendimiento de ácido clorhídrico, las transformaciones se verifican más ventajosamente con el producto intermedio no destilado ya lo suficientemente puro.

A la solución de 56 partes de derivado de cloro y 60  
30 partes de benzol se introducen lentamente bajo refrigeración en hielo y agitación 70 partes de piridina diluida con 100 partes de benzol. Se remueve durante unas 12 horas sin calen-

159879



tamiento y después a 80°. Después de la refrigeración, el hidrocioruro de piperidina es absorbido y extraído el producto de filtración mediante ácido sulfúrico diluido, liberando la base de benzodioxano de la solución sulfatada purificada, destilando finalmente. El ar-piperidinometilbenzodioxano es un aceite debilmente amarillento, p.e. 0,3 139 - 140°; reacciona como base monoácida, 1 g consume 43,3 ccm de ácido n/10, calculado 42,9, Las sales son fácilmente solubles en el agua. Hidrocioruro de F. 234-235°.

10 La reacción transcurre del mismo modo cuando en lugar de benzodioxano se recurre a un naftodioxano, verbigracia el compuesto obtenido según la patente No. 159871 (caso 378) de 2,4-dioxinaftalina.

EJEMPLO 2.-

15 10 partes de ar-clormetilbenzo-dioxano, obtenido según el ejemplo 1, se disuelven en el mismo volumen de benzol, se mezclan a 0° con 12 partes de dietilamina diluida con 15 partes de benzol, se remueve durante varias horas bajo refrigeración y finalmente durante 6 horas bajo calentamiento en el autoclave. Por tratamiento, según se ha descrito en el ejemplo 1, se obtiene el ar-dietilaminometilbenzodioxano en forma de líquido incoloro, p.e. 0,3 117-118°; 1 g consume para naranjo metílico 45,85 ccm de ácido n/10.

EJEMPLO 3.-

25 A la disolución de partes iguales de ar-clormetilbenzodioxano y benzol, se introduce bajo agitación la solución de partes iguales de morfolina y benzol, con lo cual la temperatura sube espontáneamente a unos 45°. Se sigue agitando otras 3 horas a 95-100°, separando después de la refrigeración el hidrocioruro de morfolina, y después en solución ácida cantidades escasas de substancia neutra, con lo que se obtiene, a base de las operaciones de purificación usuales,

159879



el ar-morfolinilmetilbenzodioxano en un rendimiento de más de 80%, punto de ebullición  $0,15$   $151-152^{\circ}$ , un hidrocioruro en forma de cristales blancos de F.  $276^{\circ}$ . El compuesto representa un isómero según los obtenidos en la patente (caso 379). Ambos se parecen mucho entre sí, siendo incluso los puntos de ebullición idénticos.

Lo mismo que el benzodioxano no substituido, el derivado de o-metil, propil y o-metoxi reaccionan con formaldehído y ácido clorhídrico, y producen compuestos de ar-clorometilo que se dejan transformar con morfolina.

EJEMPLO 4.-

100 partes de hidrocioruron 2-morfolinilmetilbenzodioxano, preparado según la patente 159871 (caso 379) se remueven con 38 partes de solución formaldehídica al 29% bajo adición paulatina de agua a  $0^{\circ}$  hasta formar una solución clara. Después de añadir 15 partes de cloruro de zinc, se introduce durante 1 hora siguiendo refrigerando, ácido clorhídrico. La parte que ha quedado sin combinar es eliminada por sopladura por medio de aire refrigerado, ácido carbónico o nitrógeno.

Después se introduce lentamente bajo refrigeración y agitación dietilamina hasta reacción fenolftaleína alcalina de la solución, se sigue agitando aun durante algún tiempo a temperatura ordinaria y finalmente en recipiente cerrado a  $70^{\circ}$ .

A la mezcla de reacción se agrega cuidadosamente hidróxido potásico, se expulsa la dietilamina sobrante, aislando como de costumbre el producto de reacción, o sea el 2-morfolinilmetil-ar-dietilaminobenzodioxano. Se obtienen hasta 107 partes = 91% de la teoría de líquido incoloro viscoso, punto de ebullición  $0,2$   $180-181^{\circ}$ ; un hidrocarburo en forma de cristales blancos (después de la concreción) F. aprox.  $140^{\circ}$ . El compuesto se caracteriza como base biácida. Para la neu-

159879



tralización, 1 g consume 63,0 com de ácido n/10, calculado  
62,5 com.

5 La transformación de hidrocioruro 2-dietilaminometilbenzo-  
dioxano con formaldehido y ácido clorhídrico, así como la  
del producto intermedio obtenido, con morfolina para formar  
un compuesto isómero, es verificada exactamente del mismo modo.

EJEMPLO 5.-

10 El hidrocioruro 2-morfolinimetilbenzodioxano es trans-  
formado, según las instrucciones del ejemplo 4, con formalde-  
hido, cloruro de zinc y ácido clorhídrico. Después de expul-  
sada la mayor parte del ácido clorhídrico sobrante, se sobre-  
neutraliza, se calienta durante varias horas a 80°, aislando  
después la base de acuerdo con el ejemplo 4; resulta el 2-  
ar-bis-(morfolinimetil)-benzodioxano en forma de líquido  
15 muy viscoso, debilmente amarillento, punto de ebullición 0,45  
191-192°.

EJEMPLO 6.-

20 100 partes de 2-butilaminometil-o-metoxibenzodioxano  
clorurado, obtenido según la patente 159871 (case 378),  
se disuelven en la cantidad múltiple de agua, se refrigera  
la solución, se la mezcla con 36 partes de solución formal-  
dehídica al 29,5%, se diluye con la cantidad de agua nece-  
saria para la disolución a 0°, introduciendo ácido clorhí-  
drico bajo refrigeración sucesiva. Se produce una reacción  
25 fuertemente exotérmica y a pesar de una refrigeración eficaz,  
la temperatura sube a 10-20°, separandose un producto semi-  
sólido. Toda la mezcla de reacción es saturada en exceso  
bajo refrigeración y agitación con dietilamina, removiend  
durante un tiempo prolongado primeramente en frío y luego  
30 a 60°, manteniendo finalmente aun durante algunas horas a  
70 - 80°. La emulsión fina presente después de la refrige-

159879



ración, es sacudida con éter, aislando de la solución etérea, después del lavado, secado y concentración, 95 partes de producto bruto en forma de un aceite muy viscoso de color rojo. Para la purificación, se expulsa en el vacío elevado a 150°  
5 un resto de producto de partida inalterado, se disuelve el residuo en ácido diluido, se pone la solución débilmente alcalina, separando la base precipitada por extracción de algunas cantidades secundarias insolubles en éter. De la solución etérea de la base precipita ácido clorhídrico alcohólico,  
10 o sea el 2-butilaminometil-o-metoxi-ar-dietilaminoetil-benzo-1,4-dioxano clorurado, en forma de pequeños cristales de color crema, muy solubles en agua, F. 163°. Las lejías precipitan la base libre en forma de un líquido máximamente viscoso de color rojizo, como base biácida, aunque no titrable  
15 en grado óptimo. 1 g consume para naranja metílico unos 58,5 com de ácido n/10, calculado 59,52 com.

EJEMPLO 7.-

100 partes de 2-morfolinilmetiloxibenzodioxano obtenido según la patente 159871 (caso 378), se disuelven en 160  
20 partes de alcohol y se mezclan con 54 partes de solución formaldehídica al 29,5%. Luego se introduce lentamente bajo refrigeración en hielo y removido intenso, 81 partes de solución de dimetilamina al 22%, se agita durante un tiempo prolongado, primeramente bajo refrigeración y luego a temperatura ordinaria, calentando finalmente durante 3 - 4 horas a  
25 80°. Después de añadir ácido clorhídrico hasta reacción al congo, se separa el alcohol por destilación, se disuelve el residuo en agua y se purifica por sacudidas. De la solución se precipita bicarbonato en cristales blandos pegajosos que  
30 por recristalización en éter se obtienen en estado puro, y por refrigeración en forma granulada. El 2-morfolinil-metil-ar-oxi-ar-dimetilaminometilbenzo-1,4-dioxano es una harina



159879



y se destila. Se obtienen 95 partes de oxibenzdioxano en bruto 90 partes en estado puro = 94% de la teoría en forma de aceite amarillo claro, punto de ebullición  $0,3$   $117 - 118^{\circ}$ , fácilmente soluble en lejía bajo coloración roja.

5 Se mezclan 50 partes de oxibenzdioxano con 55 partes de alcohol y 27,5 partes de solución formaldehídica al 36%, se refrigera al hielo y se introducen a gotas bajo removido 28,6 partes de morfina. Después de algún reposo en el frío, y luego a temperatura ordinaria, se calienta durante varias 10 horas a  $80^{\circ}$ . La solución enfriada es acidificada, separando el alcohol por destilación, eliminando del radical por extracción alguna poca substancia neutra. Luego se precipita la base fenólica libre por medio de bicarbonato.

De la solución concentrada de la base bruta en ácido 15 clorhídrico, se cristaliza con facilidad particular al ser sacudida con algo de éter, la cantidad principal del hidrocloruro, y el resto es aislado como de costumbre. El rendimiento total es alrededor de 90% de la teoría o aun más. La base fenólica libre, respectivamente la bajaina fenólica de 20 ar-oxi-ar-p-oxacimilmetilbenzo-1,4-dioxano representa un aceite viscoso de color amarillo obscuro, fácilmente soluble tanto en lejías como en ácidos, contra los cuales el compuesto se comporta como base monoácida: 1 g consume para naranjo de metilol 40,1 com de ácido n/10, calculado 39,84. 25 Después de la recristalización de agua caliente bajo adición de carbón animal y tierra de blanquear, el hidrocloruro se presenta en forma de prismas blancas, duras como el vidrio, de 3 - 4 mm de longitud, F.  $171^{\circ}$ .

N O T A

30 Es objeto de esta patente de invención que se solicita "Procedimiento para la obtención de arilendioxanos sustituidos", que se caracteriza y define por las reivindicaciones

159879



siguientes que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de recaer la propiedad y explotación exclusiva:-

- 5 1.- Procedimiento para la obtención de compuestos de arilendioxano, caracterizado porque se dejan reaccionar sobre arilendioxanos respectivamente derivados de arilendioxanos formaldehído y hidrógeno halogenado, eventualmente en presencia de un medio de condensación y después una amina que contiene a lo menos un átomo de hidrógeno capaz de reaccionar.
- 10 2.- Modo de ejecución del procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se deja reaccionar sobre compuestos de arilendioxano que contienen a lo menos un grupo de hidroxilo fenólico libre, formaldehído y una amina capaz de reaccionar.
- 15 Procedimiento para la obtención de arilendioxanos substituidos.

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

Madrid a 5 de Enero de 1943

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

p. a.

JAIME ISERN MIRALLES  
P. P.

