



254855

254855

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

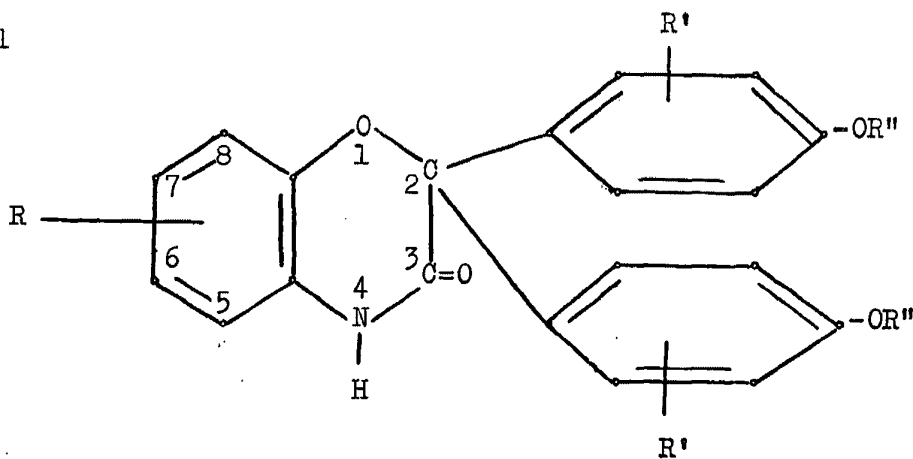
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.M.B.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss, (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BIS- \overline{p} '-HIDROXIFENIL $\overline{7}$ -OXO-DIHYDRO-1,4-BENZOXAZINAS Y SUS DERIVADOS O-ACILICOS Y RESPECTIVAMENTE O-ALQUILICOS"

Memoria descriptiva

La presente invención concierne la obtención de bis- \overline{p} '-hydroxifenil $\overline{7}$ -3-oxo-dihydro-1,4-benzoxazinas de la fórmula general



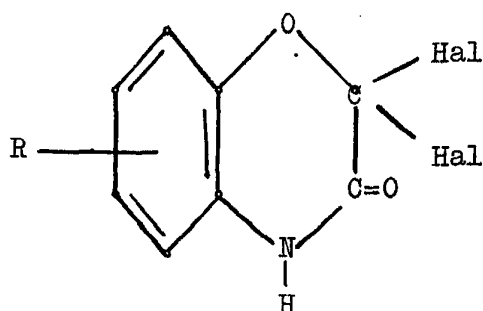
254855



10 En esta fórmula, R representa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo de bajo peso molecular, R' un átomo de hidrógeno, un resto alquilo de bajo peso molecular o un grupo alcoxi de bajo peso molecular, R'' un átomo de hidrógeno, un grupo acilo o un resto alquilo de bajo peso molecular.

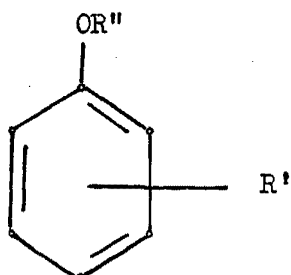
15 Estos compuestos son nuevos y se distinguen por sus buenas propiedades laxantes. Así, por ejemplo, la dosis eficaz determinada en la rata de la 2,2-bis-[4'-hidroxi-fenil]-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina es de 50 mg/kg suministrados por vía bucal. La fenolftaleína, con una dosis activa de 160 mg/kg (Schmidt, Arch. exp. Path. u. Pharm. tomo 226, página 208 (1955)), tiene por el
20 contrario, en comparación, sólo 1/3 de su eficacia. El compuesto se distingue además por una toxicidad ínfima. Así, por ejemplo, la dosis mortal, suministrada por vía bucal a una rata, DL₅₀, es de más de 8 g/kg.

25 Según la invención, se obtienen los nuevos compuestos transformando 2,2-dihalógeno-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazinas de la fórmula general.



II

con compuestos de la fórmula general



III

254855



40 donde R, R' y R" tienen los significados anteriormente indica
dos, no sustituidos en posición p con respecto al grupo R"O.
Si, como productos de reacción, se desean compuestos en cuya
fórmula general I el resto R" representa un resto alquilo o un
grupo acilo, y se parte de fenoles, en cuya fórmula general III
R" represente un átomo de hidrógeno, puede verificarse de mane
ra en sí conocida, durante o después de la transformación de
estos fenoles con los compuestos dihalogenados de la fórmula
II, una acilación y respectivamente una alquilación de uno o de
45 ambos grupos hidroxilo.

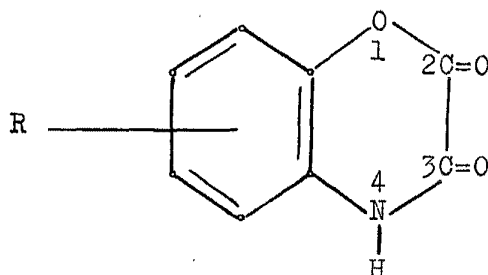
50 Por cada mol de compuesto dihalogenado II se emplean cuan
do menos 2 mol de fenol III. Sin embargo, se trabaja convenien
temente con un mayor exceso de fenol. Se realiza la transforma
ción, convenientemente, a temperatura moderadamente elevada,
preferiblemente a temperatura entre 30º y 150º C, eventualmente
en presencia de un disolvente o diluyente orgánico indiferente,
como por ejemplo benzol, toluol, xilol, nitrobenzol, dicloroben
zol, tetracloruro de carbono, etc. Eventualmente, puede también
trabajarse con adición de una pequeña cantidad (0,01 hasta 5%)
55 de un catalizador metálico ácido, como cloruro de cinc, cloruro
de aluminio, cloruro de hierro, etc, con lo cual se consigue
un acortamiento del tiempo de reacción. Se puede ventajosamen
te ejecutar la transformación en una atmósfera inerte, por ejem
plo en nitrógeno o dióxido de carbono.

60 Las 2,2-dihalógeno-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazinas empleadas
para la transformación, de la anterior fórmula general II, donde
R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y Hal re
presenta un átomo de halógeno, pueden por ejemplo obtenerse cam



254855

65 biando en 2,3-dioxo-dihidro-1,4-benzoxazinas de la fórmula gene
ral



70 IV

75 donde R tiene el significado anteriormente indicado, el átomo
de oxígeno, que se encuentra en posición 2, en el átomo de carbo
no, con dos átomos de halógeno. Para ello, son particularmente
adecuados los halogenuros de fósforo. Así al actuar pentacloruro
de fósforo sobre por ejemplo 2,3-dioxo-dihidro-1,4-benzoxazina
se obtienen la 2,2-dicloro-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina en forma
de sustancia cristalina incolora de punto de fusión 180º a 181º
C (partiendo de tetracloruro de carbono o benzol). De la misma
80 manera, partiendo de 2,3-dioxo-dihidro-6-metil-1,4-benzoxazina,
se obtiene la 2,2-dicloro-3-oxo-dihidro-6-metil-1,4-benzoxazina
en forma de compuesto incoloro de punto de fusión 202º C.

85 Según una ventajosa forma de ejecución del procedimiento
de la invención, se puede realizar la reacción con el fenol en
el mismo medio en el que se ha formado la 2,2-dihalógeno-3-oxo-
dihidro-1,4-benzoxazina. El compuesto dihalogenado de la fórmu-
la general II indicada anteriormente, que se forma al actuar
un halogenuro de fósforo sobre una 2,3-dioxo-dihidro-1,4-ben
zoxazina de la fórmula general IV indicada anteriormente en un
90 disolvente inerte, no necesita por tanto ser aislado, sino que
se puede añadir enseguida el correspondiente fenol y realizar
en esta mezcla de reacción la transformación en una 2,2-bis-

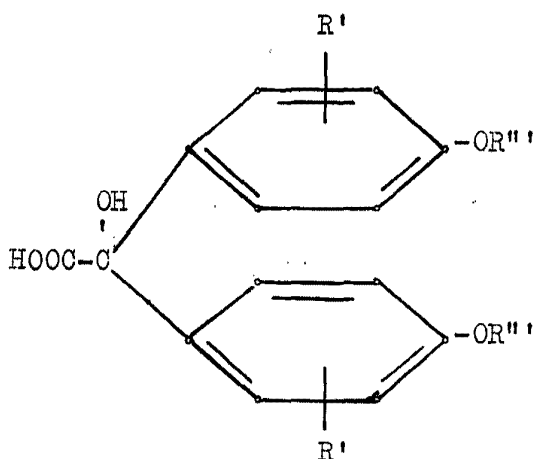


44855

[p'-hidroxifenil]-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina de la fórmula general I.

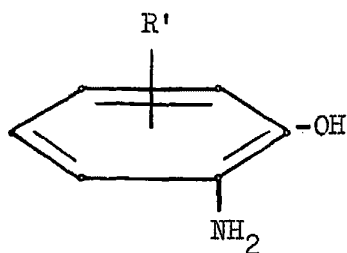
95 Los compuestos de la fórmula I anterior pueden también obtenerse de la siguiente manera. Se transforman ácidos α, α -bis-(p-O-sustituidos-fenil)-glicólicos de la fórmula general

100



105 donde R' tiene el significado anteriormente indicado y R''' re presenta un grupo sustituible ulteriormente con hidrógeno, por ejemplo un grupo alquilo o aralquilo, con o-aminofenoles de la fórmula

110

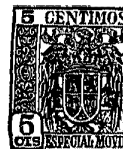


VI

donde R representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

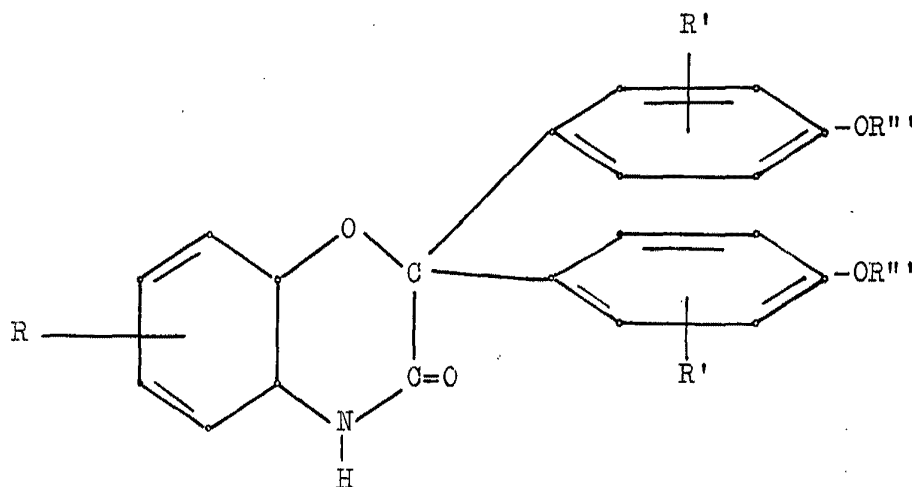
Se obtienen así las 2,2-bis-(p-O-sustituidas-fenil)-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazinas de la fórmula general

234655



115

120



VII

125

130

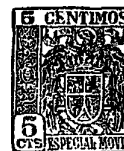
En esta fórmula, R, R' y R''' tienen el significado anteriormente indicado. Se realiza la transformación a temperaturas elevadas, preferiblemente entre 150 y 220° C. También se puede trabajar en un disolvente inerte, como un hidrocarburo, por ejemplo cumol o tetralina, o en un hidrocarburo clorado, por ejemplo diclorobenzol. También se trabaja ventajosamente en presencia de un catalizador deshidratante, como por ejemplo ácidos arilsulfónicos, cloruro de cinc o cloruro de aluminio.

135

140

En lugar de los ácidos α, α -bis(p-O-sustituidos-fenil)-glicólicos libres, pueden también emplearse sus ésteres capaces de reacción, como por ejemplo los alquilésteres inferiores, aunque entonces los rendimientos son algo menos buenos.

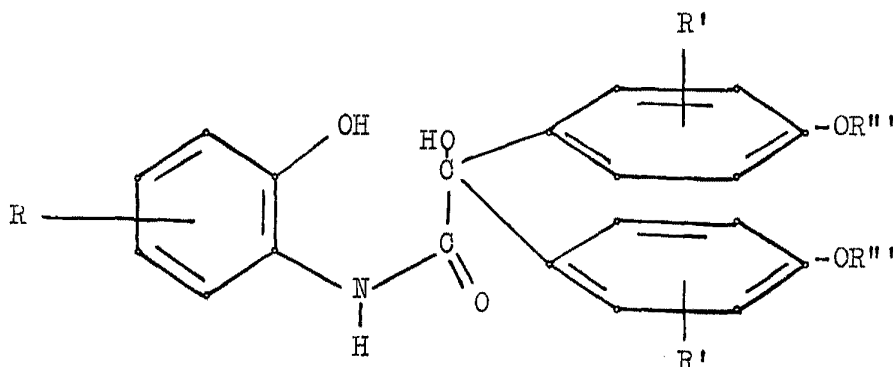
Los compuestos de la fórmula general VII anterior pueden también obtenerse transformando primero los ácidos α, α -bis-(p-O-sustituidos-fenil)-glicólicos de la fórmula V - donde R' y R''' tienen el significado anteriormente indicado, de manera en sí conocida, por ejemplo por tratamiento con pentacloruro de fósforo o con cloruro de tionilo - en los correspondientes halogenuros de ácido α, α '-bis-(p-O-sustituidos-fenil)- α -halo



304855

genacéticos y transformando éstos con los o-aminofenoles de la fórmula VI, donde R tiene el significado anteriormente indicado, en las o-hidroxianilidas de ácido α, α -bis-(p-O-sustituidos-fenil)-glicólico de la fórmula

145



VIII

150

Estas o-hidroxianilidas de ácido α, α -bis-(p-O-sustituido-fenil)-glicólico son transformadas a continuación, por ciclización, en la bis-(p-O-sustituidas-fenil)-oxo-dihidro-1,4-benzoxazinas de la fórmula general VII, en la cual R, R', R''' tienen el significado anteriormente indicado.

155

Los halogenuros de ácido α, α -bis-(p-O-sustituido-fenil)- α -halogenacético, necesarios para la transformación de los o-aminofenoles de la fórmula VI en las o-hidroxi-anilidas de ácido α, α -bis-(p-O-sustituido-fenil)-glicólico de la fórmula VIII, no necesitan ser empleados en forma pura, sino que los halogenuros en bruto puede ser empleados directamente previa eliminación de un exceso de medio de reacción, de productos secundarios que se formen, como oxiclорuro de fósforo y de un disolvente eventualmente empleado.

160

165

La transformación de los halogenuros de ácido α, α -bis-(p-O-sustituido-fenil)- α -halogenacético con los o-aminofenoles de la fórmula VI se verifica ventajosamente en un disolvente inerte, como por ejemplo acetona, benzol, éter y similares, conveniente-

170

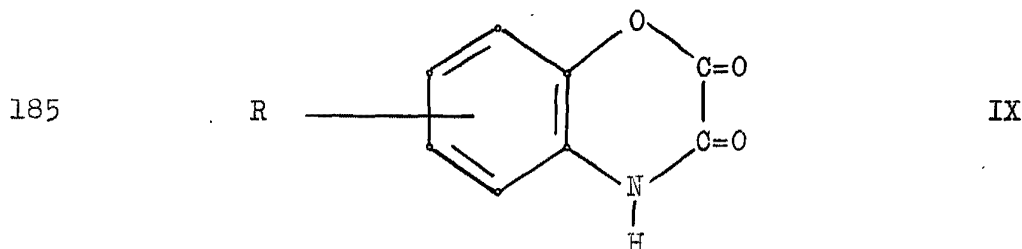


254855

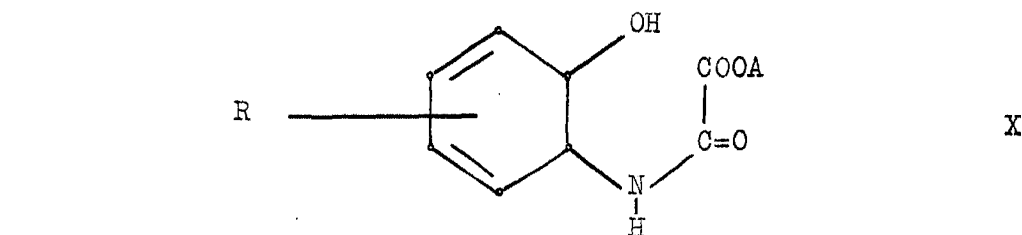
175 mente en presencia de un medio orgánico o inorgánico antiácido, como por ejemplo un exceso de o-aminofenol, piridina o carbonato hidrogenado sódico. Se trabaja convenientemente a temperatura ambiente y eventualmente, a continuación, con ligero calentamiento.

180 Los productos que así se forman constituyen ya, previa recristalización, por ejemplo en etanol diluido, las o-hidroxianilidas de ácido α, α -bis-(p-O-sustituido-fenil)-glicólico de la fórmula VIII.

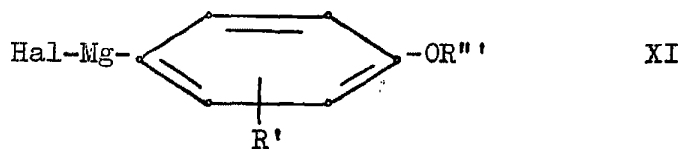
Los compuestos de la fórmula general VII anterior pueden además obtenerse de la siguiente manera. Se transforman 2,3-dioxodihidro-1,4-benzoxazinas de la fórmula general



190 donde R tiene el significado anteriormente indicado, o ésteres de ácido (o-hidroxi-fenil)-oxamídico de la fórmula general



195 donde R tiene el significado anteriormente indicado y -COOA representa un grupo éster capaz de reacción, preferiblemente un grupo éster alquílico, con halogenuros orgánico-magnésicos de la fórmula general





254855

200 (Hal = halogéno)

formándose o-hidroxianilidas de ácido α, α -bis-(p-O-sustituido-fenil)-glicólico de la fórmula general VIII anteriormente indicada, que se transforman luego cerrando el anillo en las bis-(p-O-sustituidas-fenil)-oxo-dihidro-1,4-benzoxazinas de la fórmula general VII anterior.

205 La transformación con los halogenuros orgáno-magnésicos XI se verifica en las condiciones corrientes para las reacciones de Grignard. Como disolventes y respectivamente diluyentes pueden emplearse éter, benzol, tetrahidrofurano y similares, o sus mezclas. Convenientemente, se trabaja a temperatura ambiente o a temperatura moderadamente elevada.

210 Los ésteres de ácido (o-hidroxi-fenil)-oxamídico anteriormente mencionados, de la fórmula general X, empleados como componentes de la reacción, pueden por ejemplo obtenerse por transformación de un cloruro de alquiléster de ácido oxálico con un o-aminofenol sustituido eventualmente con un grupo alquilo.

215 El cierre del anillo de los compuestos de la fórmula VIII, obtenidos de la manera anteriormente descrita, para la obtención de los compuestos de la fórmula VII, puede realizarse empleando medios de ciclización. Como medio de ciclización pueden emplearse medios de condensación deshidratantes, como ácido sulfúrico concentrado o acuoso, pentóxido de fósforo, cloruro de cinc, cloruro de aluminio y similares. La ciclización puede verificarse dentro de una amplia zona de temperatura, según la clase del medio deshidratante. Mientras que, cuando se emplea ácido sulfúrico, se trabaja ventajosamente en frío y en presencia de un disolvente como ácido acético glacial, cuando se emplea pentóxido de fósforo, cloruro de cinc o cloruro de aluminio se trabaja



254855

230

preferiblemente a temperaturas moderadamente elevadas y sin disolventes.

235

Sin embargo, pueden también emplearse medios de ciclización capaces de sustituir por vía intermedia con halógeno el grupo hidroxilo en posición α de los compuestos de la fórmula VIII, provocando en el ulterior desarrollo de la reacción el cierre del anillo que conduce a la obtención de compuestos de la fórmula VII. Son especialmente adecuados para ello el cloruro de tionilo u oxicloruro de fósforo. Se trabaja convenientemente, entonces, en un disolvente inerte, a temperatura moderadamente elevada, por ejemplo en tetracloruro de carbono a la temperatura de ebullición del disolvente.

240

245

Sin embargo, el cierre del anillo puede también realizarse por calentamiento en un disolvente inerte de más elevado punto de ebullición, por ejemplo diclorobenzol, tetralina, cumol y similares, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 130° y 220° C, con adición de una pequeña cantidad de catalizador que acelere la separación de agua, como por ejemplo ácido p-toluolsulfónico, ácido benzolsulfónico, ácido naftalinsulfónico o sus halogenuros.

250

Eventualmente, los compuestos así obtenidos de la fórmula VII son transformados por procedimientos en sí conocidos en los compuestos deseados de la fórmula I.

255

Cuando, por ejemplo, se desea un compuesto de la anterior fórmula general I, donde R'' representa hidrógeno, el resto R''' puede ser separado por métodos en sí conocidos y ser sustituido con hidrógeno; sí, por ejemplo, R''' representa un resto alquilo, éste puede ser transformado en el correspondiente compuesto hidroxilo por tratamiento con los medios corrientes para la separa

254855



260 ción de éteres, por ejemplo por calentamiento con clorhidrato de piridina; si R''' representa un grupo aralquilo, preferiblemente un grupo bencilo, éste puede facilmente ser deshidrogenado de manera corriente.

Si se desean compuestos según la fórmula general I, donde R'' representa un resto alquilo o acilo, puede alquilarse y respectivamente acilarse por métodos en sí conocidos el compues
265 to hidroxí obtenido de la manera anteriormente descrita.

Cuando tienen que obtenerse compuestos de la fórmula general I, donde R'' representa un resto alquilo, entonces se emplean preferiblemente en la reacción ácidos α, α -bis-(p-O-sustituidos-fenil)-glicólicos de la anterior fórmula general V, y respectivamente los halogenuros organo-magnésicos de la ante-
270 rior fórmula XI, donde R''' representa ya este resto alquilo.

Los ejemplos siguientes tienen que explicar más detallada-
mente la invención.

Ejemplo 1

275 Se calienta a 70° C en un matraz, en baño de maría, una mezcla de 19 g de 2,2-dicloro-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazinas con 52 g de fenol, poniéndose líquida la mezcla de reacción y saliendo ácido clorhídrico gaseoso. Después de un corto tiempo, la masa se solidifica. Para completar la reacción, se calienta
280 otras 2 horas a 60° - 70° C. A continuación se elimina con va-
por de agua el exceso de fenol y se recristaliza el producto en bruto en etanol diluído o en isopropanol. Se obtienen así 21 g de cristales incoloros de la 2,2-bis-[4'-hidroxi-fenil]-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina, de punto de fusión 284° C.

285 Ejemplo 2

A 5 g de 2,2-dicloro-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina en 30 ml de benzol se añaden 14 g de fenol y se calienta la mezcla, duran



254055

290 te $1\frac{1}{2}$ horas, a 60° - 70° C haciendo pasar nitrógeno. Después de este tiempo, se deja enfriar y se filtra por aspiración el precipitado que se ha formado. Se obtienen 6,5 g de cristales que, recristalizados en etanol al 80%, se funden a 284° C. Si se trabaja de la manera anteriormente descrita y se añaden a la mezcla de reacción 50 mg de cloruro de cinc como catalizador, la reacción ha concluido ya a los 45 minutos.

295 Ejemplo 3

300 Se calienta en un matraz, durante 2 horas, a 70° - 80° C, una mezcla constituida por 5 g de 2,2-dicloro-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina y 13 g de acetato de fenilo con adición de 50 mg de cloruro de cinc. Después de enfriamiento, se frota varias veces la masa con éter de petróleo y se recristaliza el residuo en etanol. Se obtienen así 3 g de cristales incoloros de la 2,2-bis- $\left[4'$ -acetoxi-fenil $\right]$ -3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina, que tiene su punto de fusión a 190° C.

305 Se obtiene el mismo compuesto si se calientan durante 3 horas, en baño de maría en ebullición, 8 g de 2,2-bis- $\left[4'$ -hidroxi-fenil $\right]$ -3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina con 50 ml de anhídrido de ácido acético y 16 g de acetato de sodio. El rendimiento es de 8 g.

Ejemplo 4

310 Se calientan durante 3 horas, a unos 80° C, 2,5 g de 6-metil-2,2-dicloro-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina con 4 g de fenol. Se frota luego con éter el producto sólido de reacción y se recristaliza el residuo en isopropanol. Se obtienen entonces 2,5 g de cristales incoloros de la 2,2-bis- $\left[4'$ -hidroxifenil $\right]$ -3-oxo-dihidro-6-metil-1,4-benzoxazina, que se funden a 293° -

315



254055

294g C.

Ejemplo 5

320 Se calienta en baño de maría durante 3 horas, a 70g -
80g C, una mezcla constituida por 5 g de 2,2-dicloro-3-oxo-
dihidro-1,4-benzoxazina y por 16 g de o-cresol, luego se so-
mete la mezcla a destilación por vapor de agua. Se elimina
así el exceso de o-cresol. El residuo que queda se pone sóli-
do. Para la purificación, se disuelve en isopropanol calien-
te al 80%. Después de reposar algún tiempo, se separan cris-
325 tales que se filtran por aspiración y que vuelven a recrista-
lizarse en etanol/agua. Los cristales incoloros de la 2,2-bis-
[4'-hidroxi-3'-metil-fenil]-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina se
funden a 246g C. El rendimiento es de 5,5 g.

Ejemplo 6

330 Se calientan en un matraz durante 5 horas, a 70g - 80g
C, 5 g de 2,2-dicloro-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina y 12 g de
guayacol, luego se arrastra con vapor de agua en exceso de
guayacol y se trata el residuo con etanol.

335 Se obtiene entonces la 2,2-bis-[4'-hidroxi-3'-metoxi-fe-
nil]-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina en forma de cristales in-
coloros, cuyo punto de fusión se encuentra a 137g C. El ren-
dimiento es de 5,5g.

Ejemplo 7

340 En baño de maría se calienta durante 3 horas a 80g - 90g
C la mezcla, que se encuentra en un matraz, constituida por 5
g de 2,2-dicloro-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina y 23 g de m-
cresol. Una vez concluida la reacción, se lava varias veces
con agua la mezcla y se somete luego a destilación por vapor
de agua. Se trata con benzol frío el residuo que queda, di-
345 solviéndose entonces los componentes resinosos. Se filtra por



254855

aspiración y se recristaliza el residuo en etanol diluido, obteniéndose, con un rendimiento de 3 g, cristales de la 2,2-bis- $\left[4'$ -hidroxi-2'-metil-fenil $\right]$ -3-oxo-dihidro-benzoxazina, que tienen su punto de fusión a 252 $^{\circ}$ - 254 $^{\circ}$ C.

350 Ejemplo 8

A una suspensión de 16,3 g de 2,3-dioxo-dihidro-1,4-benzoxazina en 100 ml de benzol, se añaden removiendo y con exclusión de humedad 23 g de pentacloruro de fósforo y se calienta la mezcla durante 2 horas a 40 $^{\circ}$ - 50 $^{\circ}$ C y luego nuevamente, por corto tiempo, a 80 $^{\circ}$ C. A la solución clara obtenida, se añaden 38 g de fenol y se calienta la mezcla de reacción, removiendo, durante 3 horas, a 70 $^{\circ}$ - 80 $^{\circ}$ C. Se separan entonces los cristales de la 2,2-bis- $\left[4'$ -hidroxi-fenil $\right]$ -3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina. Previo enfriamiento, se filtra por aspiración y se recristaliza el residuo de filtración en etanol/agua. El rendimiento es de 9 g.

360 Ejemplo 9

Se calienta removiendo durante 20 horas, a 80 $^{\circ}$ - 85 $^{\circ}$ C, una mezcla de 5 g de 2,2-dicloro-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina, 15 g de anisol y 0,5 g de cloruro de cinc en 30 cm³ de benzol seco. Después de este tiempo, se deja enfriar, se filtra, se mezcla el producto de filtración con el mismo volumen de éter y se agita varias veces con agua la solución. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se libera luego de disolvente en vacío. Se frota varias veces con éter de petroleo el residuo, que se solidifica. Se deja reposar algún tiempo con éter el producto sólido y se filtra luego por aspiración. El residuo de filtración está constituido por 2,2-bis- $\left[p$ -metoxifenil $\right]$ -3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina, que tiene su punto de fusión a 153 $^{\circ}$ - 155 $^{\circ}$ C. El rendimiento

375



254055

es de 4 g.

Ejemplo 10

Una suspensión de 33 g de 2,3-dioxo-dihidro-1,4-benzoxa
zina en 200 ml de benzol anhidro es mezclada con exclusión de
380 humedad y removiendo constantemente, a temperatura ambiente,
con 46 g de pentacloruro de fósforo. A continuación, se sigue
removiendo durante 1 hora a esta temperatura y luego, durante
2 horas, a 50º C. Por fin, se calienta aun durante corto tiem
po a 80º C, hasta que se forma una solución clara. Se filtra
385 en caliente y se obtienen del producto de filtración, al en-
friar, los cristales de la 2,2-dicloro-3-oxo-dihidro-1,4-ben-
zoxazina que, recristalizados en tetracloruro de carbono, se
funden a 180º - 181º C. De la misma manera se forma de 2,3-
dioxo-dihidro-6-metil-1,4-benzoxazina, la 2,2-dicloro-3-oxo-
390 dihidro-6-metil-1,4-benzoxazina, cuyo punto de fusión se en-
cuentra a 202º C.

Ejemplo 11

Se calienta en un baño de aceite de 180º C, durante 3
horas, una mezcla de 2 g de ácido p-anisílico y 0,5 g de o-
395 aminofenol. Después de enfriamiento, se trata varias veces la
mezcla de reacción con ácido clorhídrico diluído caliente, y
luego con agua. Se agota varias veces con éter el residuo só-
lido que queda, se unen las soluciones de éter y se concentran
por evaporación hasta un comienzo de cristalización. Los cris-
400 tales (0,5 g) de 2,2-bis-(p-metoxi-fenil)-3-oxo-dihidro-1,4-
benzoxazina, que se separan después de reposar algún tiempo,
se funden, después de la recristalización en etanol diluído,
a 155º C.

Ejemplo 12

405 Se calienta durante 1 hora, en un baño de aceite de 150º



254855

410 - 160º C, la mezcla de 1,5 g de ácido p-anisílico, 1 g de o-aminofenol y 0,5 g de cloruro de cinc. Se prepara de la manera descrita anteriormente y se obtienen 0,4 g de 2,2-bis-(p-metoxifenil)-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina, de punto de fusión 154º C. Cuando se emplea, en lugar de cloruro de cinc, la misma cantidad de cloruro de aluminio, se obtiene el mismo resultado.

Ejemplo 13

415 Se calientan durante 4 horas, en un baño de aceite de 180º - 190º C, empleando un refrigerador descendente, 3 g de ácido p-anisílico, 3 g de o-aminofenol y 0,5 g de ácido p-toluol sulfónico en 50 ml de o-diclorobenzol. Previo enfriamiento, se filtra por aspiración, se concentra el producto de filtración hasta la sequedad y se trata varias veces el residuo
420 con ácido clorhídrico diluido caliente y luego con agua. La 2,2-bis-(p-metoxifenil)-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina en bruto que queda es recristalizada en etanol diluido. Se obtienen 1,5 g de cristales, cuyo punto de fusión se encuentra a 157º C.

425 Cuando se emplea tetralina como disolvente y ácido benzolsulfónico como medio de ciclización, se obtiene el mismo resultado.

Ejemplo 14

430 En 50 ml de o-diclorobenzol se vierten 3 g de metiléster de ácido p-anisílico, 3 g de o-aminofenol y 0,5 g de ácido p-toluolsulfónico y se calienta la mezcla en el refrigerador descendente en baño de aceite, durante 4 horas, a 180º - 190º C. Previo enfriamiento, se filtra por aspiración y se prepara de la manera descrita en el Ejemplo 13. Se obtienen 0,8 g de 2,2-bis-(p-metoxi-fenil)-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina, que
435 tiene su punto de fusión a 154º - 156º C.



254855

Ejemplo 15

Se trabaja de la manera descrita en el Ejemplo 13, emplean
do 2 g de ácido p-anisílico, 2 g de 1-hidroxi-2-amino-4-metilben
zol y 0,3 g de ácido benzolsulfónico en 35 ml de o-diclorobenzol.
440 Se obtienen entonces 0,9 g de 2,2-bis-(p-metoxifenil)-3-oxo-6-
metil-dihidro-1,4-benzoxazina, que tiene su punto de fusión a
230° - 231° C.

Ejemplo 16

a). Se mezclan en un matraz 5 g de ácido p-anisílico y 7,9 g de
445 pentacloruro de fósforo, empezando al poco tiempo la licua
ción. A continuación, se calienta durante 1 hora más la mez
cla en un baño de maría de aproximadamente 40° C y se separa
por fin por destilación en vacío el oxiclорuro de fósforo
que se ha formado. Se disuelve en benzol el residuo que que
450 da, se filtra la solución y se elimina por fin el disolven
te.

El cloruro de ácido α -cloro- α , α -bis-(p-metoxifenil)
-acético en bruto, que se obtiene así con un rendimiento de
5 g, es suficientemente puro para las ulteriores reacciones.
455 Sin embargo, puede aun ser destilado, obteniéndose entonces
un líquido incoloro de p.e. $0,03 = 70^\circ \text{C}$, que se solidifica
al reposar y que se funde luego a $23^\circ - 26^\circ \text{C}$.

{ calculado: C = 59,08%; H = 4,31%; Cl = 21,84% }
{ hallado: C = 58,40%; H = 4,51%; Cl = 21,6 % }

460 En lugar de pentacloruro de fósforo, pueden también em
plearse 20 ml de cloruro de tionilo y preparar de la manera
descrita. Se obtiene el cloruro de ácido α -cloro- α , α -
bis-(p-metoxifenil)-acético en igualdad de pureza y rendi-
miento.



355

465 b). Se disuelven, en 20 ml de acetona anhidra, 5,6 g de cloruro
 de ácido α -cloro- α , α -bis-(p-metoxifenil)-acético en bru
 to y se añaden removiendo, a gotas, a 1,9 g de o-aminofenol
 y 3,5 g de carbonato sódico hidrogenado en 25 ml de acetona.
 Una vez concluída la adición, se sigue removiendo durante 1
 470 hora aproximadamente a unos 40º C. Después, se filtra la mez
 cla de reacción y se vierte en agua el producto de filtración,
 solidificándose pronto el producto en bruto obtenido. Se cris
 taliza en etanol al 70% y se obtienen 4,2 g de o-hidroxiani
 lida de ácido α , α -bis-(p-metoxifenil)-glicólico, que tie
 475 ne su punto de fusión a 204º - 205º C.

{ calculado: C = 69,65%; H = 5,54%; N = 3,69% }
 { hallado: C = 69,7 %; H = 5,73%; N = 3,60% }

c). A 3 g de o-hidroxianilida de ácido α , α -bis-(p-metoxifenil)-
 glicólico en 9 ml de ácido acético glacial, se añade a gotas,
 480 enfriando y removiendo, 9 ml de ácido sulfúrico concentrado
 y se deja reposar la mezcla durante 24 horas. Después de este
 tiempo, se vierte en agua helada, separándose un precipitado
 incoloro que se filtra por aspiración, se seca y luego se
 absorbe en éter. El residuo que queda después de la elimina
 485 ción del éter es recristalizado en etanol diluído. Se obtie
 nen así 2 g de cristales incoloros de la 2,2-bis-(p-metoxi
 fenil)-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina, cuyo punto de fusión
 se encuentra a 154º C.

490 Cuando se emplea ácido sulfúrico al 80%, se obtiene el
 mismo resultado.

d). Se calientan durante 4 horas, en baño de aceite, a 180º C
 1 g de 2,2-bis-(p-metoxifenil)-3-oxo-dihidrobencoxazina-1,4



254855

495 con 5 g de clorhidrato de piridina y se vierte en agua la
mezcla una vez enfriada. Se separa la 2,2-bis-(p-hidroxife
nil)-3-oxo-dihidro-benzoxazina-1,4, que, para su transforma
ción en el derivado O-acetílico, es calentada durante 2 horas,
en baño de maría en ebullición, con 5 cm³ de anhídrido de
ácido acético y 0,3 g de acetato de sodio. Previa adición de
500 agua, se filtra por aspiración la 2,2-bis-(p-acetoxifenil)-
3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazinas que se ha separado, se lava con
agua y se recristaliza en etanol. Punto de fusión = 190± C.

Ejemplo 17

a). Se absorben en 25 ml de benzol anhidro 5,6 g de cloruro de
ácido α -cloro- α , α -bis-(p-metoxifenil)-acético en bruto,
505 obtenido según el Ejemplo 16 a), se filtra y se añade a gotas,
removiendo, a una suspensión de 3,8 g de o-aminofenol en 30
ml de benzol. Después de seguir removiendo durante 1 hora más,
se separa por filtración del precipitado que se ha formado y
se agita el producto de filtración con agua, con ácido clorhí
510 drico diluido y nuevamente con agua. Se filtra la solución
en benzol así obtenida y se deja reposar por la noche. Se se
para entonces un precipitado cristalino, que se recoge y se
recristaliza en etanol al 70%. Se obtiene así con un rendimien
to de 1,5 g la o-hidroxi-anilida de ácido α , α -bis-(p-meto
515 xifenil)-glicólico, que tiene su punto de fusión a 204± -
205± C.

b). Se calientan durante 10 minutos, a 130± - 180± C, con empleo
de un refrigerador descendente, 3,8 g de o-hidroxi-anilida de
ácido α , α -bis-(p-metoxifenil)-glicólico en 50 ml de diclo
520 robenzol, con adición de 0,4 g de ácido p-toluol-sulfónico. Se



404555

525

filtra luego la mezcla de reacción y se libera de disolvente el producto de filtración. Se absorbe en éter el residuo y se libera de éter la solución filtrada. Se reorristaliza en etanol diluido el residuo que queda. Se obtiene la 2,2-bis-(p-metoxi-fenil)-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina, que tiene su punto de fusión a 153^o - 154^o C, con un rendimiento de 2,5 g.

Cuando como disolvente se emplea cumol o tetralina y ácido benzolsulfónico o naftalínsulfónico o sus cloruros, se obtiene el mismo resultado.

530

Ejemplo 18

a). Se trabaja de la manera descrita en el Ejemplo 16 b), pero empleando 2,1 g de 1-hidroxi-2-amino-4-metil-benzol y se obtienen 3,8 g de (5-metil-2-hidroxi-anilida) de ácido α, α -bis-(p-metoxifenil)-glicólico, cuyo punto de fusión se encuentra a 167^o - 169^o C.

535

{ calculado: C = 70,23%; H = 5,85%; N = 3,56% }
{ hallado: C = 70,50%; H = 6,10%; N = 3,55% }

b). Se mezcla 1 g de este compuesto con 1 g de cloruro de aluminio y se calienta durante 1 hora a 100^o C. Previo enfriamiento, se extrae varias veces con éter la mezcla de reacción, se unen los extractos y se liberan de disolventes. El residuo recristalizado en etanol proporciona 0,8 g de 2,2-bis-(p-metoxifenil)-3-oxo-6-metil-dihidro-1,4-benzoxazina, cuyo punto de fusión se encuentra a 229^o - 230^o C.

540

545

Ejemplo 19

a). A un compuesto de Grignard, constituido por 9,6 g de magnésio en polvo y 74,8 g de p-bromoanisol en aproximadamente 250 ml de benzol/tetrahidrofurano (1:1), se añaden removiendo en porciones 16,3 g de 2,3-dioxo-dihidro-1,4-benzoxazina y se ca



404855

550 luenta luego durante 2 horas a 50 \pm - 55 \pm C. Después de este tiempo, se descompone la mezcla de reacción añadiendo hielo y ácido acético diluido y se separa la capa orgánica, en la cual, después de un corto tiempo, se separa por cristalización la o-hidroxianilida de ácido α , α -bis-(p-metoxifenil)-
555 glicólico, que, previa recristalización en acetona, se funde a 205 \pm C.

El rendimiento es de 28 g.

b). A 40 g de o-aminofenol en 500 cm³ de benzol se añaden a gotas, removiendo, 50 g de cloruro de etiléster de ácido oxálico y
560 una vez concluida la adición durante 15 minutos a 60 \pm C. Después se enfría, se filtra por aspiración el producto de reacción y se lava con benzol. Previa recristalización en etanol, se obtienen 55 g de cristales incoloros de etiléster de ácido (o-hidroxifenil)-oxamídico, que se descomponen a 185 \pm C. El
565 metiléster de ácido (o-hidroxifenil)-oxamídico, que puede obtenerse de manera análoga, tiene un campo de descomposición comprendido entre 170 \pm y 180 \pm C.

A un reactivo de Grignard constituido por 7,2 g de magnesias y 56,1 g de p-bromoanisol en éter anhidro se añaden,
570 removiendo y enfriando, 10,5 g de etiléster de ácido (o-hidroxifenil)-oxamídico y se calienta luego con reflujo otras dos horas más. Luego, se descompone con adición de hielo y de ácido acético, se separa la capa de éter, se lava con agua y se elimina luego el éter por evaporación. Queda una masa de
575 cristales que se recristaliza en acetona. La o-hidroxianilida de ácido α , α -bis-(p-metoxifenil)- glicólico obtenida con un rendimiento de 10 g, se funde a 205 \pm - 206 \pm C.



254855

580 c). El cierre del anillo, para la obtención de la 2,2-bis-(p-metoxifenil)-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina, se verifica como se indica anteriormente en el Ejemplo 16 c).

Ejemplo 20

585 a). Se mezclan intimamente 1 g de o-hidroxianilida de ácido α, α -bis-(p-metoxifenil)-glicólico y 2 g de pentóxido de fósforo y se calientan durante $1\frac{1}{2}$ horas a 100° C en baño de aceite. Después de este tiempo, se deja enfriar, se frota la masa varias veces con éter, se unen los extractos de éter y se recristaliza en etanol diluido el residuo que queda después de la evaporación del éter.

590 Se obtienen 0,8 g de 2,2-bis-(p-metoxi-fenil)-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina cristalina e incolora, cuyo punto de fusión se encuentra a 155° - 156° C.

595 Si, en lugar del pentóxido de fósforo, se emplea 1 g de cloruro de aluminio o 1 g de cloruro de cinc y se trabaja de la manera anteriormente descrita, se obtiene el mismo producto con igualdad de pureza y de rendimiento.

b). La transformación del grupo metoxi del resto fenilo en el grupo hidroxilo se verifica de la manera descrita anteriormente en el Ejemplo 16 b).

Ejemplo 21

600 Se mezcla 1 g de o-hidroxianilida de ácido α, α -bis-(p-metoxifenil)-glicólico en 10 ml de tetracloruro de carbono con 10 ml de cloruro de tionilo o con 3 ml de oxiclорuro de fósforo y se calientan con reflujo durante 45 minutos. Después, se concentra en vacío hasta la sequedad y se absorbe el residuo en éter. La 605 2,2-bis-(p-metoxifenil)-3-oxo-dihidro-1,4-benzoxazina que queda



254855

después de eliminar el éter es recristalizada en etanol diluído, fundiéndose a 154º C. El rendimiento es de 0,5 g.

Ejemplo 22

610 a). Al compuesto de Grignard constituido por 1,6 g de magnesio y 12,7 g de p-bromoanisol en éter anhidro se le añaden en porciones removiendo 3 g de 6-metil-2,3-dioxo-dihidro-1,4-benzoxazina y se calienta luego durante 2 horas con reflujo. A continuación se descompone la mezcla de reacción con ácido acético diluído. Se separa luego la capa de éter, se elimi
615 na el disolvente y se somete el residuo a destilación por vapor de agua. Se recristaliza en etanol el residuo sólido que queda. El rendimiento de (2-hidroxi-5-metil)-anilida de ácido α, α -bis-(p-metoxifenil)-glicólico, cuyo punto de fusión se encuentra a 171º C, es de 3 g.

620 b). A 22,6 g de 1-hidroxi-2-amino-4-metilbenzol en 200 cm³ de benzol se añaden a gotas, removiendo, 25 g de cloruro de etiléster de ácido oxálico. Después se calienta durante 15 minutos a 60º C y se filtra por aspiración la pasta de cris
625 tales una vez enfriada. Se lava con benzol y se recristaliza en etanol el etiléster de ácido (2-hidroxi-5-metil-fenil)-oxamídico, que se descompone a 184º - 185º C. El rendimiento es de 29 g.

A la solución del Grignard, constituida por 7,2 g de magnesio y 56,1 g de p-bromoanisol en 150 ml de benzol/tetra
630 hidrofurano (1:1), se añade a gotas, removiendo, una suspensión de 12 g de etiléster de ácido (2-hidroxi-5-metil-fenil)-oxamídico en 150 ml de benzol/tetrahidrofurano y se calienta a continuación, durante 2 horas, a 60º C. Previo enfriamien
635 to, se descompone la mezcla de reacción con adición de hielo y ácido acético al 50% y se separa la capa de benzol, que se

254855



640

lava hasta su neutralización y que se seca luego sobre sulfato de sodio. El residuo que queda después de la destilación del benzol se pone rápidamente cristalino. Se recristaliza en etanol diluido y se obtiene con un rendimiento de 15 g la (2-hidrox

645

c). El cierre del anillo para la obtención de la 2,2-bis-(p-metoxifenil)-3-oxo-6-metil-dihidro-1,4-benzoxazina es realizado con cloruro de aluminio de la manera descrita anteriormente en el Ejemplo 18 b).

650

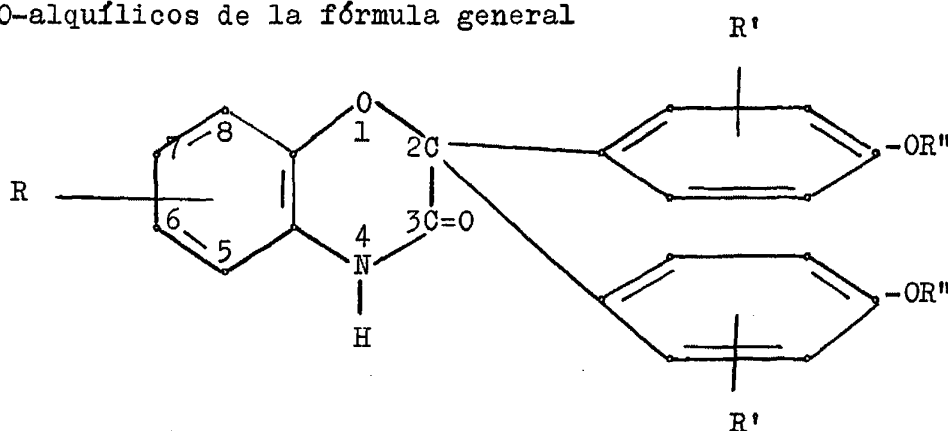
Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Alemania el 12 de Enero de 1959, bajo el número T 16 112 IVb/12p, el 16 de Octubre de 1959, bajo el número T 17 349 IVb/12p y el 14 de Noviembre de 1959, bajo el número T 17 482 IVb/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

655

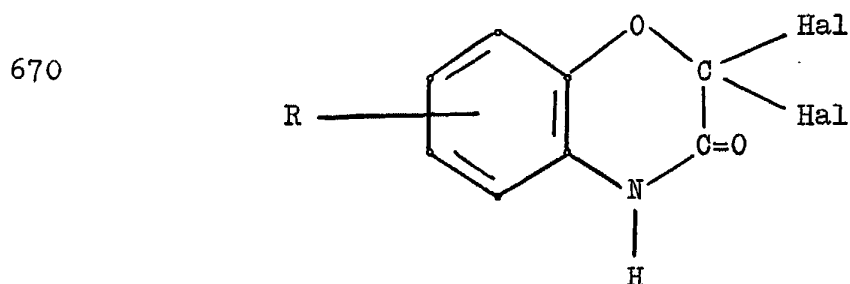
1). Procedimiento para la obtención de bis-(p-hidroxi-fenil)-3-oxodihidro-1,4-benzoxazinas y sus derivados O-acílicos y respectivamente O-alquílicos de la fórmula general

660

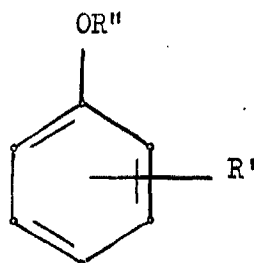




665 donde R representa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo de bajo peso molecular, R' un átomo de hidrógeno, un resto alquilo de bajo peso molecular o un grupo alcoxi de bajo peso molecular, y R'' un átomo de hidrógeno, un grupo acilo o un resto alquilo de bajo peso molecular, caracterizado por el hecho de transformarse 2,2-dihalógeno-3-oxo-dihidro-benzoxazina de la fórmula general



675 donde R tiene el significado anteriormente indicado y Hal re presenta un átomo de halógeno, con un fenol de la fórmula general



680 no sustituido en la posición p con respecto al grupo R''O, teniendo R' y R'' el significado anteriormente indicado, y de acilarse o alquilarse eventualmente, de manera en sí conocida, durante la reacción o después de ella, los grupos hidroxilo libres eventualmente presentes en las materias iniciales o en los productos

685 finales.

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por realizarse la transformación a temperatura moderadamente elevada,



2546

y preferiblemente en una zona de temperatura comprendida entre 30° y 150° C.

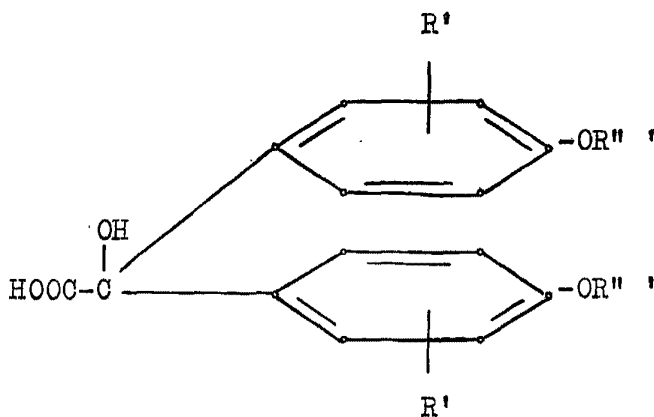
690 3). Procedimiento según las reivindicaciones 1) y 2), caracterizado por realizarse la transformación en presencia de un disolvente inerte, como benzol, toluol, xilol, nitrobenzol, tetracloruro de carbono y similares.

695 4). Procedimiento según las reivindicaciones 1) y 3), caracterizado por realizarse la transformación en presencia de un catalizador metálico ácido, como cloruro de cinc, cloruro férrico, cloruro de aluminio y similares.

700 5). Procedimiento según las reivindicaciones 1) y 4), caracterizado por realizarse la transformación en un gas inerte, como por ejemplo nitrógeno o anhídrido carbónico.

6). Variante del procedimiento de la reivindicación 1) para la obtención de los compuestos de la fórmula general anteriormente indicada, caracterizado por transformarse ácidos bis-(p-O-sustituidos-fenil)-glicólicos de la fórmula general

715



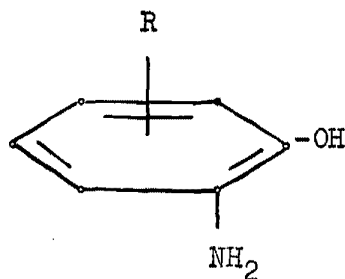
720

donde R' tiene el significado anteriormente indicado y R'' representa un grupo ulteriormente sustituible con hidrógeno, como por ejemplo un grupo alquilo o aralquilo, con o-aminofe



noles de la fórmula general

725



730

donde R tiene el significado anteriormente indicado, a temperaturas elevadas, eventualmente en presencia de un disolvente inerte y de un catalizador, y transformarse eventualmente, en los compuestos así obtenidos, el resto R''' en el resto R'', por métodos en sí conocidos.

735

7). Procedimiento según la reivindicación 6), caracterizado por realizarse la transformación del ácido α, α -bis-(p-O-sustituido-fenil)-glicólico con el aminofenol a una temperatura de 150° - 200° C.

740

8). Procedimiento según las reivindicaciones 6) y 7), caracterizado por emplearse, en la transformación del ácido α, α -bis-(p-O-sustituido-fenil)-glicólico con el aminofenol, un disolvente de elevado punto de ebullición, como por ejemplo diclorobenzol, cumol o tetralina.

745

9). Procedimiento según las reivindicaciones 6) a 8), caracterizado por el hecho de emplearse, en la transformación del ácido α, α -bis-(p-O-sustituido-fenil)-glicólico con el aminofenol, un catalizador deshidratante, como por ejemplo un ácido sulfónico aromático, cloruro de cinc o cloruro de aluminio.

750

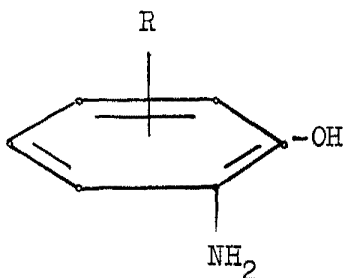
10). Variante del procedimiento de la reivindicación 1), para la obtención de los compuestos de la fórmula general indicada, caracterizado por el hecho de transformarse de manera en sí conocida ácidos α, α -bis-(p-O-sustituido-fenil)-glicólicos



254855

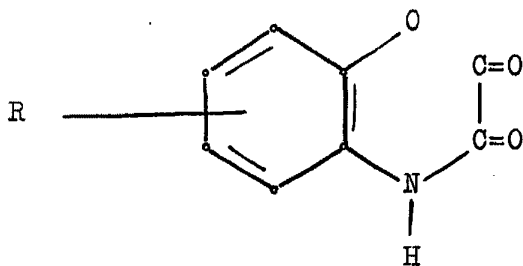
de la fórmula anterior, en halogenuros de ácido α -halógeno-
 α, α -bis-(p-O-sustituido-fenil)-acético, por transformarse
éstos con o-aminofenoles de la fórmula

755



donde R tiene el significado anteriormente indicado, ventajosa-
mente en un disolvente inerte y eventualmente en presencia de
un medio antiácido, o por transformarse 2,3-dioxo-dihidro-1,4-
benzoxazinas de la fórmula general

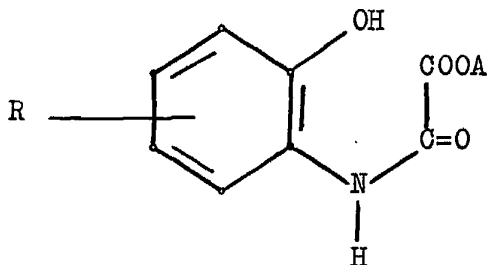
760



765

donde R tiene el significado anteriormente indicado, o ésteres
de ácido (o-hidroxifenil)-oxamídico de la fórmula general

770

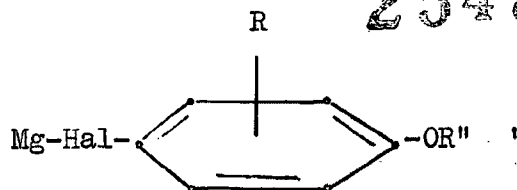


donde R tiene el significado anteriormente indicado y -COOA re-
presenta un grupo éster, preferiblemente un grupo alquiléster,
con halogenuros orgáno-magnésico de la fórmula general

775



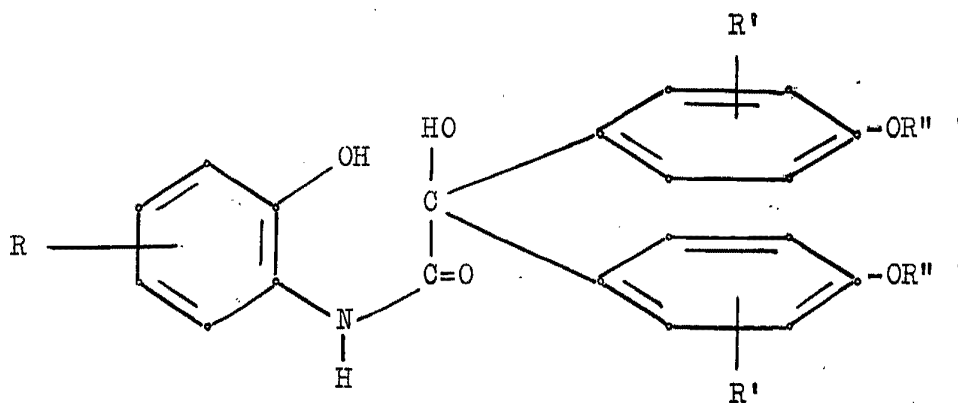
254855



780

donde R' tiene el significado anteriormente indicado y R''' re-
presenta un grupo sustituible ulteriormente con hidrógeno, como
por ejemplo un grupo alquilo o aralquilo, y ciclizarse a conti-
nuación las o-hidroxianilidas de ácido α , α -bis-(p-O-sustitui-
do-fenil)-glicólico de la fórmula general

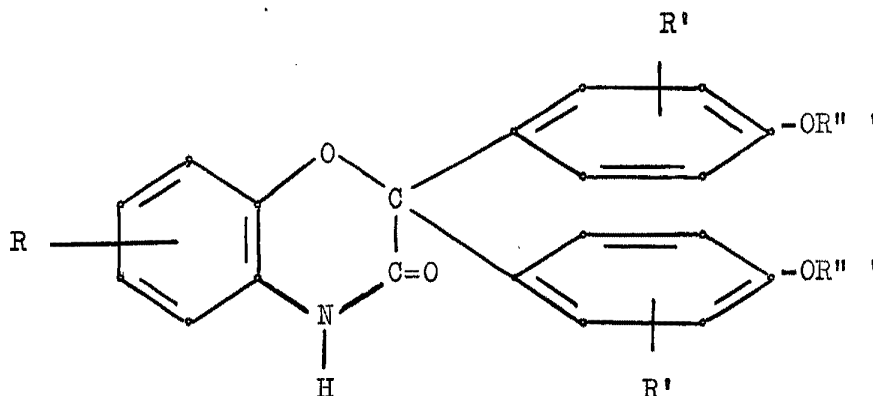
785



790

donde R, R', R''' tienen el significado anteriormente indicado,
para obtener las 2,2-bis-(p-O-sustituidas-fenil)-3-oxo-dihidro-
1,4-benzoxazinas de la fórmula general

795



800

y transformarse eventualmente por métodos en sí conocidos en
los compuestos así obtenidos, el resto R''', en el resto R''.



254855

- 800 11). Procedimiento según la reivindicación 10), caracterizado por realizarse la transformación con el amino fenol del halogenuro de ácido α -halogeno- α , α -bis-(p-O-sustituido-fenil)-acético a temperatura ambiente.
- 12). Procedimiento según las reivindicaciones 10) y 11), caracterizado por emplearse como medio antiácido en la transformación con el aminofenol del halogenuro de ácido α , α -bis-(p-O-sustituido-fenil)-glicólico piridina o bicarbonato sódico.
- 805 13). Procedimiento según la reivindicación 10), caracterizado por realizarse la transformación con los halogenuros orgánico-magnésicos en éter anhidro, benzol, tetrahidrofurano o mezclas de estas soluciones.
- 810 14). Procedimiento según la reivindicación 10), caracterizado por realizarse el cierre del anillo con empleo de medios de ciclización, como por ejemplo medios de condensación deshidratantes, por ejemplo ácido sulfúrico, pentóxido de fósforo, cloruro de cinc y similares concentrados o acuosos, o con medios de ciclización capaces de sustituir por vía intermedia con halógeno el
- 815 grupo hidroxilo que se encuentra en posición α de los compuestos cuyo anillo hay que cerrar y que en el ulterior transcurso pueden provocar el cierre del anillo conduciendo a la obtención de los compuestos deseados.
- 820 15). Procedimiento según las reivindicación 10) y 14), caracterizado por el hecho de realizarse la ciclización mediante ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente, en ácido acético glacial.
- 825 16). Procedimiento según las reivindicaciones 10) y 14), caracterizado por realizarse la ciclización mediante pentóxido de fósforo, cloruro de cinc o cloruro de aluminio a temperaturas mode

254855



radamente elevadas, preferiblemente entre 50º y 100º C, sin disolvente.

830 17). Procedimiento según las reivindicaciones 10) y 14), caracterizado por realizarse la ciclización mediante cloruro de tionilo u oxicloruro de fósforo en un disolvente inerte, preferiblemente a la temperatura de ebullición de este último.

835 18). Procedimiento según las reivindicaciones 10) y 14), caracterizado por el hecho de realizarse la ciclización en disolventes inertes, que hierven entre 130º y 220º C, en presencia de un catalizador que acelera la separación de agua, preferiblemente de un ácido sulfónico aromático o de su halogenuro.

840 19). Procedimiento según las reivindicaciones 6) o 10), caracterizado por el hecho de que, de representar R''' un resto alquilo, se realiza la transformación en hidrógeno de dicho resto mediante calentamiento con clorhidrato de piridina, preferiblemente a temperaturas superiores a 150º C.

845 20). Procedimiento según las reivindicaciones 6) o 10), caracterizado por el hecho de que, de representar R''' un grupo aralquilo, se realiza la transformación en hidrógeno de dicho resto, de manera en sí conocida, por hidrogenación.

21). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BIS- \overline{P} '-HIDROXIFENIL $\overline{7}$ -OXODIHYDRO-1,4-BENZOXAZINAS Y SUS DERIVADOS O-ACILICOS Y RESPECTIVAMENTE O-ALQUILICOS.

850 Esta Memoria consta de treinta y una hoja foliada y mecanografiada por un solo lado de sus hojas.

Madrid, a 11 de Enero de 1960

baum