



42134

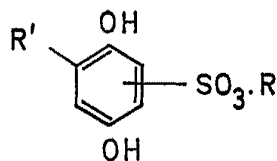
341

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

a favor de LABORATORIOS DEL DOCTOR ESTEVE, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Avenida de la Virgen de Montserrat, 221, por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS ALCOHIL-p-DIHI-DROXIBENCENOSULFONICOS".

- . -
Cl. Co.3 C
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para obtener nuevos derivados de ácidos alcohol-p-dihidroxibencenosulfónicos representados por la fórmula general:



5. en la que R significa amonio o un catión de base orgánica, por ejemplo las aminas alcohólicas, alcanólicas, arílicas, alcohilarílicas, arilalcohólicas, las ciclaminas o un catión

421341

- 2 -



de metal alcalino o alcalinotérreo por ejemplo litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. La estructura depende, por supuesto, de la valencia de R. En cualquier caso, R' representa un grupo alcohílico lineal o ramificado de uno a seis átomos de carbono.

5.

El interés terapéutico de los compuestos de la invención se apoya en sus notables propiedades como hemostáticos y protectores de la fragilidad capilar. Una particularidad importante consiste en que estos compuestos presentan una lipofilia mucho más elevada que todos los productos de constitución semejante empleados hasta el presente que no poseen el grupo alcohílico representado por R' en la fórmula general. También es importante la propiedad que presentan estos productos de que la duración de su acción es muy superior a la de los ensayados precedentemente.

10.

15.

La sulfonación de las alcoholhidroquinonas presenta grandes dificultades, tanto si el método utilizado es el de la sulfonación directa por medio del ácido sulfúrico, óleum, ácido clorosulfónico, o uno cualquiera de sus derivados, como si el método utilizado es el de una sulfonación más suave como el tratamiento de las alcoholquinonas mediante sulfitos o bisulfatos alcalinos. En el primer caso, no solamente se obtienen derivados con diferentes grados de sulfonación, sino que es frecuente que el grupo alcohílico se desprenda del núcleo obteniéndose así una gran proporción de ácido p-dihidroxibencenosulfónico. En el segundo caso, se forman una serie de derivados complejos fuertemente coloreados, imposibles de separar del producto deseado. En cualquier caso, el rendimien-

20.

25.

421341



to es tan escaso que su aplicación a la industria es prácticamente imposible.

5. Se ha descubierto ahora que se pueden sulfonar las alcoholhidroquinonas con gran facilidad y excelentes resultados si para la sulfonación y reducción de las alcoholbenzoquinonas correspondientes se emplean los bisulfitos de bases orgánicas y si esta operación se efectúa en el seno de un medio aprótico. Los disolventes apróticos pueden ser, por ejemplo, el ciclohexano, el dioxano, los cloroalcanos, etc.
10. Dejando aparte el excelente rendimiento obtenido, el procedimiento de la invención tiene la ventaja de evitar la desalcoholación, la carbonización y la formación de derivados polisulfonados. Por lo demás, la única posibilidad de sulfonación con un solo substituyente, evita la formación de compuestos coloreados y la única sustancia que acompaña al derivado sulfonado es la alcoholhidroquinona no sulfonada que queda disuelta en el líquido en el que se ha efectuado la operación y que se puede recuperar en forma pura.
15. Es muy interesante el que, a partir de las sales orgánicas citadas se puedan obtener las sales de catión metálico correspondientes, ya sea por doble descomposición de la sal orgánica, ya sea por neutralización del ácido previamente aislado por acción de una resina cambiadora de iones. Dado que, como punto de partida, se emplea un producto de gran pureza,
20. las sales obtenidas serán igualmente muy puras.

25. La invención se basa en el hecho de que las bases orgánicas son, en general, muy solubles en los líquidos apróticos, mientras que los bisulfitos correspondientes no lo son.

421341

- 4 -



- Por el contrario, estos bisulfitos se forman de manera que permanecen emulsionados en los disolventes de tal forma, que la operación siguiente, es decir la sulfonación-reducción, se efectúa con gran facilidad ya en frío, o mejor a temperatura baja, lo que hace que los alcohol-p-dihidroxibencenosulfonatos precipiten con gran pureza.
- 5.

EJEMPLO 1.

tert.butil-p-dihidroxibencenosulfonato de dietilamina

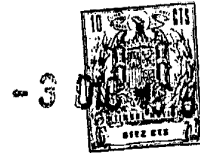
a) Obtención del bisulfito de dietilamina.

10. En un matraz de tres bocas provisto de refrigeración externa, se colocan 73 g de dietilamina pura (anhidra o cuyo contenido de agua ha sido previamente determinado) y 200 ml de dioxano puro y seco. En un embudo de decantación se coloca la cantidad de agua necesaria para la reacción (18
15. g si los productos son anhidros, o la cantidad que complete esos 18 g con el contenido de agua de los productos en presencia). Se hace pasar lentamente y con agitación una corriente de gas SO_2 por el seno de la masa líquida. El bisulfito se empieza a formar desde el principio en forma de una masa blanca o amarillenta que sobrenada al líquido incoloro al final de
20. la reacción. Al mismo tiempo que pasa la corriente de SO_2 , se va adicionando el agua contenida en el embudo y se controla el pH, que va disminuyendo hasta que, al final de la operación, tiene un valor de $5,0 \pm 0,5$. El bisulfito obtenido se conserva
25. bien en el seno del líquido de obtención y a temperatura baja.

b) Obtención de la solución de tert.butilbenzoquinona

La tert.butilhidroquinona se oxida mediante una solución de clorato sódico y de óxido de vanadio en ácido sulfú-

421341



rico diluido. El precipitado amarillo de tert.butilbenzoquinona se disuelve en diclorometano y la solución se separa por decantación.

c) Obtención del tert.butil-p-dihidroxibencenosulfonato de dietilamina

5.

En un recipiente provisto de agitación eficaz y colocado en un baño de hielo, se coloca la emulsión del bisulfito de dietilamina obtenida según a). Cuando la masa ha adquirido la temperatura de 0°C se le añade, manteniendo una agitación fuerte, la solución b). Se forma inmediatamente una

10.

pasta blanca que se adhiere al fondo y a las paredes del recipiente así como al agitador. La adición se hace con lentitud o espaciándola de manera que se evite la formación de quinhidronas. El final se reconoce por que la solución amarilla

15.

que se añade ya no se decolora ni después de una agitación continuada. En este momento se detiene la operación y se decanta el líquido, dejando la pasta adherida al matraz. Esta pasta que es tert.butil-p-dihidroxibencenosulfonato de dietilamina,

20.

se lava repetidamente con diclorometano o con éter hasta que los líquidos de lavado sean incoloros. La pasta resultante se recristaliza en etanol-agua a partes iguales para obtener 82 g de tert.butil-p-dihidroxibencenosulfonato de dietilamina de punto de fusión 185°C.

EJEMPLO 2.

25.

tert.butil-p-dihidroxibencenosulfonato de calcio

Se hace pasar a través de una columna que contiene 25 g de resina catiónica "Amberlite" IRC-50, una solución de 32 g de tert.butil-p-dihidroxibencenosulfonato de dietilamina

421341



- en 100 ml de agua destilada y se lava la columna hasta que el eluato no dé la reacción de los fenoles con una solución de cloruro férrico. Se concentra la solución de ácido tert.butil-p-dihidroxibencenosulfónico y se valora su contenido por cerimetría. Se obtiene así una cantidad de ácido disuelto de 23 g el cual se neutraliza con la cantidad precisa de carbonato de calcio. Después de filtrar y de varias recristalizaciones, se obtienen 18 g de tert.butil-p-dihidroxibencenosulfonato de calcio que funde, descomponiéndose, por encima de 240°.
5. El espectro infrarrojo registrado en pastilla KBr da los máximos a las frecuencias siguientes: 3400, 2960, 1500, 1410, 1210, 1180, 1050, 880, 800 y 720 cm⁻¹.

EJEMPLO 3.

tert.butil-p-dihidroxibencenosulfonato de amonio

15. Se hace pasar a través de una columna que contiene 25 g de resina catiónica "Amberlite" IRC-50, una solución de 32 g de tert.butil-p-dihidroxibencenosulfonato de dietilamina disueltos en 100 ml de agua destilada, obtenidos según el ejemplo 1, y se lava la columna hasta que el eluato no dé la
20. reacción de los fenoles con solución de cloruro férrico. Se concentra la solución de ácido tert.butil-p-dihidroxibencenosulfónico y se valora por cerimetría. Se obtiene así 23 g de este ácido y se neutraliza con amoníaco. Después de purificar repetidamente se obtienen 14 g de tert.butil-p-dihidroxibencenosulfonato amónico que funde a 200°. El espectro infrarrojo
25. obtenido en pastilla KBr da los máximos a las siguientes frecuencias: 1500, 1440, 1170, 1075, 1015, 860, 820, 790 y 710 cm⁻¹.

421341

- 7 -

- 3 D



Por procedimientos análogos a los descritos se han obtenido los derivados siguientes:

- 1 - Metil-p-dihidroxibencenosulfonato sódico. Punto de fusión superior a 240°C , con descomposición.
5. 2 - Metil-p-dihidroxibencenosulfonato de dietilamina, punto de fusión 118°C .
- 3 - Tert.butil-p-dihidroxibencenosulfonato de ciclohexilamina. Punto de fusión 195°C .
- 4 - Tert.butil-p-dihidroxibencenosulfonato de litio, punto de fusión superior a 265°C , con descomposición. El espectro infrarrojo obtenido en pastilla BrK produce los máximos a las frecuencias siguientes: 3400, 2960, 1610, 1500, 1440, 1410, 1180, 1060, 875, 800 y 720 cm^{-1} .
- 10.

- . -

N O T A

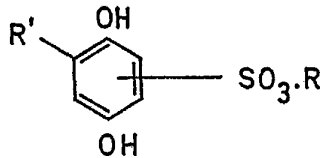
Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento de obtención de nuevos derivados de ácidos alcohol-p-dihidroxibencenosulfónicos, que consiste en hacer reaccionar una alcoholbenzoquinona con un bisulfito de base orgánica en un medio aprótico, para obtener compuestos que se representan por la fórmula general:
- 20.

pey

421341

- 8 -



en la cual R' es un grupo alcoholo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono y R un catión de base orgánica o un catión de metal alcalino o alcalino-térreo o amonio.

5. 2. Procedimiento de obtención de nuevos derivados de ácidos alcohol-p-dihidroxibencenosulfónicos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se reemplaza el catión de base orgánica en los compuestos según dicha reivindicación, por un catión metálico, ya sea por doble descomposición de la sal orgánica, ya sea por neutralización del ácido correspondiente.
- 10.

3. Procedimiento de obtención de nuevos derivados de ácidos alcohol-p-dihidroxibencenosulfónicos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el catión de base orgánica es amonio, una amina alcohólica, alcanólica, arílica, alcoholarílica, arilalcohólica o una ciclamina.
- 15.

4. Procedimiento de obtención de nuevos derivados de ácidos alcohol-p-dihidroxibencenosulfónicos, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el catión metálico es litio, sodio o potasio, como metales alcalinos, y calcio o magnesio, como metales alcalinotérreos.
- 20.

5. Procedimiento de obtención de nuevos derivados de ácidos alcohol-p-dihidroxibencenosulfónicos.

129

421341



La presente memoria descriptiva consta de nueve ho
jas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 3 de diciembre de 1.973

LABORATORIOS DEL DOCTOR
ESTEVE, S.A.

p.a.