

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A1
	21	2138157	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

**PATENTE DE INVENCION**

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
7664/74	5 de junio de 1974	SUIZA
4908/75	17 de abril de 1975	SUIZA
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A01N	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 1,4-BENZODIOXANO		
71 SOLICITANTE (S)		
SANDOZ A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Fritz Schaub, Hanspeter Schelling.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME GOMEZ-ACEBO		

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 130-3751/I.

3700/RA/HP.

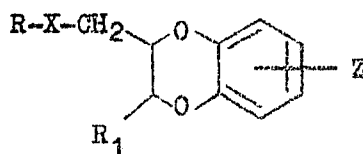
## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
1,4-BENZODIOXANO.

*Solicitante:* SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea.  
Suiza.

La presente invención se refiere a un procedimiento, identificado más adelante como proceso a), para preparar compuestos de fórmula general I

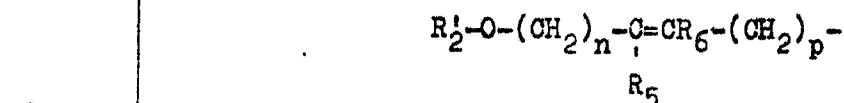


I.

donde  $R_1$  significa hidrógeno o un resto alquilo, en caso da-  
do ramificado, con 1 a 7 átomos de carbono, R significa un  
resto A del significado siguiente:



o un resto B del significado siguiente



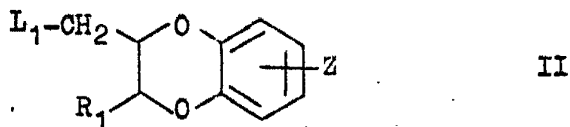
donde  $R_2$  y  $R_2'$  significan un resto alquilo de cadena recta o,  
en caso dado, ramificada, con 1 a 11 átomos de carbono, un  
resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada, una o varias  
veces insaturado, no cíclico, con 3 a 11 átomos de carbono,  
15 un resto cicloalquilo o un resto cicloalquilo sustituido por  
un grupo alquilo inferior con 5 a 7 átomos de carbono de anillo,  
o un resto fenilo, y  $R_3$  y  $R_4$ , independientes entre sí,  
significan hidrógeno o un resto alquilo, en caso dado ramifi-  
cado, con 1 a 4 átomos de carbono,  $R_5$  y  $R_6$ , independientes  
20 entre sí significan hidrógeno o un resto metilo, m represen-  
ta un número de 1 a 6, n y p, independientes entre sí signi-  
fican 1 ó 2, X significa oxígeno o azufre, Z significa hidró-  
geno, un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi in-  
ferior-carbonilo, halógeno, nitro ó un grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}_7$ ,  
25 donde  $R_7$  significa un resto alquilo de cadena recta o ramifi-  
cada con 1 a 6 átomos de carbono.

La denominación alquilo inferior, alcoxi inferior,  
alcoxi inferior-carbonilo, aquí empleadas, se refieren a al-  
quilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de car-  
30 bono.

El procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I, se caracteriza porque:

a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula general II

5



donde R<sub>1</sub> y Z tienen los significados arriba indicados y L<sub>1</sub> significa cloro, bromo, mesilato o tosilato, con un compuesto de fórmula general III

10

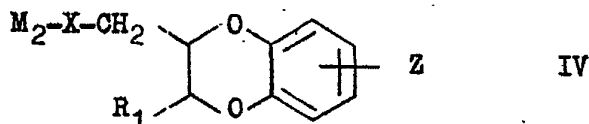


donde R y X tienen los significados arriba indicados y M<sub>1</sub> significa hidrógeno, sodio o potasio, bajo la condición de que cuando M<sub>1</sub> es hidrógeno, la reacción se efectúa preferentemente en presencia de un aceptor de ácido; ó

15

b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula general IV

20



donde R<sub>1</sub>, X y Z tienen los significados arriba indicados y M<sub>2</sub> significa hidrógeno, sodio o potasio, con un compuesto de fórmula general V

25



donde R tiene el significado arriba indicado y L<sub>2</sub> significa cloro, bromo, mesilato o tosilato, bajo la condición de que L<sub>2</sub> solo será mesilato o tosilato cuando R en la fórmula general V tenga el significado de A y que, en caso de que M<sub>2</sub> sea

30

hidrógeno, la reacción se efectúa preferentemente en presencia de un aceptor de ácido.

La sintetización de los compuestos de fórmula general I se puede realizar también introduciendo como última etapa el resto de la fórmula general  $R_2$  ó bien  $R'_2$  en analogía al procedimiento a) y/o b) por una síntesis de éter según Williamson.

La reacción según el procedimiento a) se puede realizar como sigue:

Los compuestos de fórmula general II se dejan reaccionar en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un hidrocarburo, tal como benceno, tolueno, en un éter, tal como dioxano, 1,2-dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter, en una cetona, tal como acetona, en un nitrilo, tal como acetonitrilo, en una amida de ácido, tal como dimetilformamida, preferentemente en forma anhídrido, ó en una mezcla de disolventes adecuada, o sin disolvente, o bien con un exceso del compuesto de fórmula general III, donde  $M_1$  significa hidrógeno y - siempre que  $M_1$  signifique hidrógeno - en presencia de un aceptor de ácido adecuado, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, terc.butilato potásico, metilato sódico, etilato sódico, durante un periodo de tiempo de, por ejemplo, 1 - 24 horas, por regla general a temperaturas entre  $-10$  y  $150^{\circ}\text{C}$ , donde - cuando X significa oxígeno - se puede calentar convenientemente durante algún tiempo, por ejemplo 6 - 18 horas, a temperaturas superiores a la temperatura ambiente, unos  $50 - 80^{\circ}\text{C}$ , o, en caso de no emplear ningún disolvente, durante algún tiempo, por ejemplo 1 - 6 horas, a  $100 - 150^{\circ}\text{C}$ , preferentemente bajo agitación. La elaboración se puede realizar en la forma usual.

La reacción según el procedimiento b) se puede realizar como sigue:

Los compuestos de fórmula general IV se dejan reaccionar en un disolvente anhidro adecuado, tal como, por ejemplo, en un hidrocarburo, tal como benceno, tolueno, en una cetona, tal como acetona, en un nitrilo, tal como acetonitrilo, en una amida de ácido, tal como dimetilformamida, en un éter, tal como dioxano, dietilenglicoldimetiléter, preferentemente 1,2-dimetoxietano ó en una mezcla de disolventes adecuada, o sin disolventes, o bien con un exceso del compuesto de fórmula general IV, donde  $M_2$  significa hidrógeno, con el compuesto de fórmula general V y, siempre que  $M_2$  signifique hidrógeno, en presencia de un aceptor de ácido adecuado, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metilato sódico ó etileno sódico, terc.butilato potásico, preferentemente bajo agitación, a temperaturas entre 0 y 150°C, durante un periodo de tiempo determinado, por ejemplo 1 - 24 horas, donde, cuando X en la fórmula general IV significa azufre, la temperatura se mantiene preferentemente por debajo, o bien alrededor, de la temperatura ambiente, mientras que cuando X significa oxígeno, se calienta durante algún tiempo, por ejemplo, 6 - 8 horas, a temperaturas superiores a la temperatura ambiente, por ejemplo 50 - 80°C, o - en caso de no emplear ningún disolvente - durante algún tiempo, por ejemplo, durante 1 - 6 horas a 100 - 150°C, preferentemente bajo agitación. La elaboración se puede realizar en la forma usual.

La obtención de los alcoholatos de sodio o de potasio, ó los tioalcoholatos de sodio o potasio, de los compuestos de las fórmulas generales III y IV se puede realizar ventajosamente, al principio de la reacción, mediante reacción

con dispersión de sodio metálico o bien hidruro de sodio o, en caso de que no se emplee ningún disolvente, ventajosamente durante la reacción, por reacción con hidróxido sódico o potásico, preferentemente bajo un gas protector adecuado, tal como, por ejemplo, nitrógeno.

Los compuestos de partida de fórmulas generales II-V se conocen, ó se pueden obtener según procedimientos conocidos, o análogos a los procedimientos conocidos.

Para la obtención de los compuestos de partida de fórmula general V según procedimientos conocidos (reacción con reactantes transmisores de halógeno o bien haluro de metilo o de tosilo) son adecuados, por ejemplo, los alcoholes de fórmula general III' (es decir, los compuestos de fórmula general III, donde X significa oxígeno y M<sub>1</sub> significa hidrógeno) que asimismo se pueden obtener según procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula general I son aceites incoloros. Se pueden purificar en la forma usual, por ejemplo, por cromatografía, o por destilación, y caracterizar según los métodos usuales.

Los compuestos de fórmula general I se pueden emplear para combatir los insectos dañinos.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula general I inhiben el desarrollo de los insectos y ácaros. Si una forma inmadura de determinados insectos o de ácaros se trata con un compuesto según la presente invención, se evita su transición a la forma de aparición siguiente.

Esta inhibición del desarrollo puede tener como consecuencia la muerte directa en ciertos insectos y ácaros. En otros ejemplos conduce el contacto con los compuestos, según

la presente invención, a una disminución de la deposición de huevos o a una inhibición de la capacidad de copulación.

El efecto inhibitor de la maduración de los compuestos de fórmula I, obtenidos sintéticamente, alcanza o bien sobrepasa, por ejemplo, el de la hormona Cecropia-Juvenil, que sin embargo no se puede obtener en forma económicamente comparable.

Los compuestos de fórmula general I actúan por la recepción por las formas inmaduras de los insectos o por su contacto con ellos. Los compuestos de fórmula general I son, por lo tanto, excelentemente adecuados para combatir los insectos dañinos. Se destacan, especialmente, debido a que prácticamente no son tóxicos con respecto a los seres de sangre caliente.

Sean destacados los compuestos de fórmula I donde  $R_2$  significa un resto alquilo ramificado con 1 - 11 átomos de carbono. Sean mencionados los compuestos donde  $R_2$  tiene el significado de isopentilo, isopropilo, sec.butilo o terc.butilo. Son especialmente preferentes los compuestos donde  $R_2$  significa isopropilo ó terc.butilo. Los significados preferentes señalados para  $R_2$  valen también para  $R_2'$ .

De especial interés son, además, los compuestos de fórmula general I, donde  $R_2$  significa un resto cicloalquilo con 5 - 7 átomos de carbono de anillo, especialmente un resto ciclopentilo o ciclohexilo. Tienen además preferencia los compuestos donde m, en el resto A, representa el número 3 ó 4, especialmente 3, así como los compuestos donde, en el resto B, n significa 2 y p significa 1. Tienen asimismo preferencia los compuestos de fórmula general I, donde  $R_5$  significa metilo. De los compuestos de fórmula I sean mencionados especial

mente:

2- $\int$ (5-Isopropoxi-3-metil-2-pentenil-oxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano;

2- $\int$ (5-Isopropoxi-pentiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano,

5 2- $\int$ (5-Isopropoxi-2-penteniloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano,

2- $\int$ (6-sec.-Butoxi-hexiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano,

2- $\int$ (5-Isopentiloxi-3-metil-2-penteniloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano,

2- $\int$ (5-Ciclopentiloxi-pentiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano,

10 2- $\int$ (4-Ciclohexiloxi-butiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano,

2- $\int$ (5-tert.-Butoxi-pentiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano. De

especial interés es el excelente efecto, especialmente el de

los compuestos 2- $\int$ (5-isopropoxi-3-metil-2-pentenil-oxi)-me-

15 til $\int$ -1,4-benzodioxano, 2- $\int$ (5-isopropoxi-pentiloxi)-metil $\int$ -

1,4-benzodioxano y 2- $\int$ (5-tert.butoxi-pentiloxi)-metil $\int$ -1,4-

-benzodioxano contra los mosquitos, especialmente en estado de larva.

Para el empleo como agentes para combatir los insectos dañinos pueden prepararse los compuestos de fórmula general I en forma de agentes de espolvoreo o de pulverización, 20 por ejemplo, como soluciones, o bien dispersiones, que se forman con agua o disolventes orgánicos adecuados, tales como, por ejemplo, alcoholes, petróleo, destilados del alquitrán y otros, así como emulsionantes, por ejemplo poliglicoléteres 25 líquidos, que se obtienen de alcoholes de mayor peso molecular, mercaptanos o alquilfenoles. A la mezcla se le puede agregar, además, disolventes orgánicos adecuados, tales como cetonas, hidrocarburos aromáticos, en caso dado halogenados, aceites minerales, etc., como facilitadores de la disolución.

30 Los agentes de espolvoreo o de pulverización pueden

contener los agentes de carga inertes usuales, tales como, por ejemplo, talco, tierra de infusorios, bentonita, piedra pómez, o ulteriores aditivos, tales como derivados de la celulosa y similares, además, para mejorar la capacidad de humectación y de adhesión, los agentes de humectación y adhesión usuales.

Las sustancias de la presente invención se pueden presentar en las formulaciones y en los caldos pulverizables en mezclas con otras sustancias activas. Las formulaciones pueden contener, además, ventajosamente, estabilizadores de los rayos ultravioleta y/o aditivos usuales, limitadores de la evaporación. Las formulaciones contienen, por lo general, entre un 2 y 90 % en peso de sustancia activa, preferentemente entre 5 y 50 %. En los caldos de uso es suficiente, por lo general, una concentración entre 0,01 y 0,1 % en peso de sustancia activa para combatir eficazmente los insectos dañinos.

Las formulaciones de sustancia activa se pueden obtener en forma en si conocida, por ejemplo:

a) 25 partes en peso de un compuesto de fórmula general I se mezclan con 25 partes en peso de isooctilfenildecaglicoléter y 50 partes en peso de xileno, obteniéndose una solución clara de buena emulsionabilidad con agua. El concentrado se diluye con agua a la concentración deseada.

b) 25 partes en peso de un compuesto de fórmula general I se mezclan con 30 partes en peso de isooctilfeniloctaglicoléter y 45 partes en peso de una fracción de petróleo que hierve a 210 - 280°C (D<sub>20</sub> : 0,92). El concentrado se diluye con agua a la concentración deseada.

c) 50 partes en peso de un compuesto de fórmula general I se mezclan con 50 partes en peso de isooctilfeniloctaglicol-

éter. Se obtiene un concentrado claro que se emulsiona fácilmente en agua y que, con agua, se diluye a la concentración deseada.

Los ejemplos a continuación sirven para explicar la excelente eficacia insecticida de los compuestos de fórmula general I, sin por ello limitar la invención en forma alguna.

Ejemplo a : Efecto insecticida sobre larvas de Dysdercus fasciatus (Chinche del algodón)

Papel filtrante se impregna con una solución de la sustancia activa de fórmula general I. Con el papel filtrante, así tratado, se reviste un recipiente de poliestireno (200 x 100 x 85 mm). En este recipiente se introduce asimismo papel filtrante impregnado, plegado, y se colocan unas 30 larvas de Dysdercus en el 4º estado de larva. Como alimento se introducen semillas de algodón machacadas y un recipiente de bebida. La indicación del número de adultos desarrollados normalmente se efectúa en %.

Sustancia activa de fórmula general I. Dosificación: 0,1 mg/cm <sup>2</sup>	Proporción del desarrollo de las larvas Dysdercus a adultos
--	---

2- $\int$ (5-Isopropoxi-3-metil-2-penteniloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano	0 %
---	-----

2- $\int$ (5-Isopropoxi-pentiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano	0 %
---	-----

2- $\int$ (6-sec.Butoxi-hexiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano	0 %
--	-----

2- $\int$ (5-Isopentiloxi-pentiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano	0 %
---	-----

2- $\int$ (5-Ciclopentiloxi-pentiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano	0 %
---	-----

2- $\int$ (5-Isopropoxi-pentiltio)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano	0 %
---	-----

Ejemplo b : Efecto sobre el desarrollo de las larvas de Spodoptera littoralis a adultos.

Papel filtrante se impregna con una solución de la sustancia activa de fórmula general I. Con el papel así tratado se revisten divisiones de una caja de plástico. En cada división se coloca una oruga Prodenia y se agrega un medio artificial como alimento. La indicación del número de adultos desarrollados normalmente se indica en %.

Sustancia activa de fórmula general I. Dosificación: 0,1 mg/cm <sup>2</sup>	Proporción del desarrollo de las larvas de Spodoptera a adultos
2- $\int$ (5-Isopropoxi-3-metil-2-penteniloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano	0 %
2- $\int$ (5-Isopropoxi-pentiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano	0 %
2- $\int$ (6-sec.Butoxi-hexiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano	0 %
2- $\int$ (5-Isopentiloxi-pentiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano	0 %
2- $\int$ (5-Isopropoxi-2-penteniloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano	0 %
2- $\int$ (5-Ciclopentiloxi-pentiloxi)-metil $\int$ -1,4-benzodioxano	0 %

Ejemplo c : Efecto sobre el desarrollo de las crisálidas de Tenebrio molitor a adultos.

La sustancia activa de fórmula general I se emplea como solución acetónica al 1 %. En el lado del abdomen de los tres últimos segmentos de crisálidas recientes (no mayores a 18 horas) se aplican, mediante una pipeta de 1 microlitro, 2  $\mu$ l de solución de sustancia, correspondiente a 20 microgramos de sustancia activa. Para cada ensayo se emplean cada vez 10 crisálidas. Las crisálidas tratadas se mantienen

en copas de plástico a 28°C. El recuento de los adultos desarrollados normalmente se efectúa después de 10 a 12 horas. El número de los adultos desarrollados normalmente se indica en %.

5	Sustancia activa de fórmula general I. Dosificación: 20 µg	Proporción del desarrollo de las crisálidas de Tenebrio a adultos
	2-[ (5-Isopropoxi-2-pentenilo- xi)-metil ]-1,4-benzodioxano	0 %
10	2-[ (5-Isopropoxi-3-metil-2- -penteniloxi)-metil ]-1,4-ben- zodioxano	0 %
	2-[ (5-Isopropoxi-pentiloxi)- -metil ]-1,4-benzodioxano	0 %
	2-[ (6-sec. Butoxi-hexiloxi)-me- til ]-1,4-benzodioxano	0 %
15	2-[ (5-Isopentiloxi-pentiloxi)- -metil ]-1,4-benzodioxano	0 %
	2-[ (5-Isopentiloxi-3-metil-2- penteniloxi)-metil ]-1,4-benzo- dioxano	0 %
	2-[ (8- Etoxi-octiloxi)-metil ]- -1,4-benzodioxano	0 %
20	2-[ (5-Heptiloxi-pentiloxi)-me- til ]-1,4-benzodioxano	0 %
	2-[ (4-Ciclohexiloxi-butiloxi)- -metil ]-1,4-benzodioxano	0 %
	2-[ (5-Ciclopentiloxi-pentiloxi)- -metil ]-1,4-benzodioxano	0 %
25	2-[ (5-Isopropoxi-pentiltio)-me- til ]-1,4-benzodioxano	0 %

Los compuestos de fórmula general I tienen también efecto acaricida.

Los ejemplos siguientes sirven para explicar la ob-  
tención de los compuestos de fórmula general I, sin por ello  
30 limitar en forma alguna la invención. Las indicaciones de

temperatura se efectúan en grados centígrados, y están sin corregir.

Ejemplo 1 : 2-[(5-isopropoxi-3-metil-2-penteniloxi)-metil]-1,4-benzodioxano.

5 0,53 g (0,012 moles) de hidruro de sodio al 55 % se lavan con hexano y se recubren con 10 cc de 1,2-dimetoxietano. A esta suspensión se gotea bajo agitación, a 20 - 25°, en el transcurso de 30 minutos, una solución de 1,66 g (0,01 mol) de 2-(hidroximetil)-1,4-benzodioxano en 20 cc de 1,2-dimetoxietano. A continuación se agita durante 2 horas a 50°. Después de enfriar a 20° se gotea una solución de 2,21 g (0,01 mol) de 1-bromo-5-isopropoxi-3-metil-2-penteno (mezcla cis/trans) en 20 cc de 1,2-dimetoxietileno. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 70°. La mezcla de reacción se enfría después de este tiempo a temperatura ambiente, se mezcla con 100 cc de agua y se extrae con éter. El extracto etérico se seca con sulfato sódico, se evapora y el residuo se cromatografía en gel de sílice con hexano/éster acético (5:1). Se obtiene así el cis/trans-2-[(5-isopropoxi-3-metil-2-penteniloxi)-metil]-1,4-benzodioxano (proporción cis/trans = 1,2).

20  $n_D^{20} = 1,5085$

Análisis:  $C_{18}H_{26}O_4$       Peso molecular: 306,4

25

Calculado	C 70,6 %	H 8,5 %	O 20,9 %
Encontrado	70,9 %	8,3 %	21,0 %

Ejemplo 2 : 2-[(5-Isopropoxi-2-penteniloxi)-metil]-1,4-benzodioxano

30 Se prepara análogo al ejemplo 1 con la diferencia de que se gotea 1-cloro-5-isopropoxi-2-penteno (mezcla cis/

/trans) en lugar de 1-bromo-5-isopropoxi-3-metil-2-penteno y, a continuación, se agita durante 18 horas a 80°. Se cromatografía en gel de sílice con hexano-éster acético (9:1). Se obtiene así el cis/trans-2-[(5-isopropoxi-2-penteniloxi)-metil]-1,4-benzodioxano (proporción cis/trans 1:4) como aceite ligeramente amarillo.

$$n_D^{20} = 1,5090$$

Análisis:  $C_{17}H_{24}O_4$                       Peso molecular: 292,4

Calculado	C 69,8 %	H 8,3 %	O 21,9 %
Encontrado	70,0 %	8,5 %	22,2 %

Ejemplo 3 : 2-[(5-Isopentiloxi-3-metil-2-penteniloxi)-metil]-1,4-benzodioxano

Se prepara análogo al ejemplo 2, empleando, sin embargo, en lugar del 1-cloro-5-isopropoxi-2-penteno el 1-bromo-5-isopentiloxi-3-metil-2-penteno.

$$n_D^{20} = 1,5067$$

Análisis:  $C_{20}H_{30}O_4$                       Peso molecular: 334,5

Calculado	C 71,8 %	H 9,0 %	O 19,1 %
Encontrado	71,6 %	9,0 %	19,3 %

Ejemplo 4 : 2-[(5-Isopropoxi-pentiloxi)-metil]-1,4-benzodioxano

0,53 g (0,012 moles) de hidruro sódico al 55 %, lavado con hexano, se recubren con 10 cc de 1,2-dimetoxietano. A esta suspensión se gotean, bajo agitación, a 20°C, 1,66 g (0,01 mol) de 2-hidroximetil-1,4-benzodioxano en 20 cc de 1,2-dimetoxietano. Después de agitar durante 2 horas a 60°

se gotea en el transcurso de 20 minutos una solución de 2,3 g (0,011 moles) de 1-bromo-5-isopropoxi-pentano en 20 cc de 1,2-dimetoxietano. La mezcla se agita durante 16 horas a 80 °C. Después de enfriar a 20 - 25° se agregan 100 cc de agua y la mezcla de reacción se extrae con éter. El extracto etérico se seca con sulfato sódico y se evapora. Al cromatografiar el residuo en gel de sílice con hexano/éster acético (5:1) se obtiene el 2- $\sphericalangle$ (5-isopropoxi-pentiloxi)-metil-7-1,4-benzodioxano unitario según el cromatograma de gas en forma de aceite ligeramente amarillo.

5

10

$$n_D^{20} = 1,4931$$

Análisis: C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>                      Peso molecular: 294,4

Calculado    C 69,4 %    H 8,9 %    O 21,7 %

15

Encontrado    69,3 %    9,2 %    21,8 %

Ejemplo 5 : 2- $\sphericalangle$ (6-sec.Butoxi-hexiloxi)-metil-7-1,4-benzodioxano

Se prepara análogo al ejemplo 4, pero empleando 1-bromo-6-sec.butoxi-hexano en lugar de 1-bromo-5-isopropoxi-pentano.

20

$$n_D^{20} = 1,4939$$

Análisis: C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>                      Peso molecular: 322,4

Calculado    C 70,8 %    H 9,4 %    O 19,8 %

25

Encontrado    70,7 %    9,8 %    19,9 %

Ejemplo 6 : 2- $\sphericalangle$ (5-Isopentiloxi-pentiloxi)-metil-7-1,4-benzodioxano

Se prepara análogo al ejemplo 4, empleando sin embargo 1-bromo-5-isopentiloxi-pentano en lugar del 1-bromo-5-

30

-isopropoxi-pentano.

$$n_D^{20} = 1,4944$$

Análisis:  $C_{19}H_{30}O_4$                       Peso molecular: 322,4

5	Calculado	C 70,8 %	H 9,4 %	O 19,8 %
	Encontrado	70,8 %	9,5 %	20,2 %

Ejemplo 7 : 2-[ (8-Etoxi-octiloxi)-metil ]-1,4-benzodioxano

Una mezcla de 2,37 g (0,01 mol) de 8-etoxi-1-bromo-octano, 0,4 g (0,01 mol) de hidróxido sódico y 1,66 g (0,01 mol) de 2-hidroxi-metil)-1,4-benzodioxano se calienta bajo agitación a 140°C y se agita durante 1 hora a esta temperatura. Después de enfriar a temperatura ambiente se le agregan a la mezcla de reacción 50 cc de agua. La mezcla se extrae con éter, el extracto etérico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice con hexano/éster acético (5:1) obteniéndose el 2-[ (8-etoxi-octiloxi)-metil ]-1,4-benzodioxano como aceite incoloro.

20  $n_D^{20} = 1,4945$

Análisis:  $C_{19}H_{30}O_4$                       Peso molecular: 322,4

25	Calculado	C 70,8 %	H 9,4 %	O 19,8 %
	Encontrado	70,6 %	9,1 %	20,1 %

Ejemplo 8 : 2-[ (5-Ciclopentiloxi-pentiloxi)-metil ]-1,4-benzodioxano

Se prepara nálogo al ejemplo 7, pero empleando, sin embargo, 1-bromo-5-ciclopentiloxi-pentano en lugar de 8-etoxi-1-bromo-octano.

30

$$n_D^{20} = 1,5124$$

Análisis:  $C_{19}H_{28}O_4$                       Peso molecular: 320,4

Calculado    C 71,2 %    H 8,8 %    O 20,0 %

Encontrado    70,9 %    8,7 %    20,2 %

Ejemplo 9 : 2- $\angle$ (5-Heptiloxi-pentiloxi)-metil-7-1,4-benzodio-  
no

Se prepara en igual forma como en el ejemplo 7, pero empleando 1-bromo-5-n-heptiloxi-pentano en lugar del 8-etoxi-1-bromo-octano.

$$n_D^{20} = 1,4900$$

Análisis:  $C_{22}H_{34}O_4$                       Peso molecular: 350,5

Calculado    C 72,0 %    H 9,8 %    O 18,3 %

Encontrado    72,1 %    9,9 %    18,0 %

Ejemplo 10 : 2- $\angle$ (4-Ciclohexiloxi-butiloxi)-metil-7-1,4-benzodio-  
xano

Obtención análogo al ejemplo 7, pero empleando 1-bromo-4-ciclohexiloxi-butano en lugar del 8-etoxi-1-bromo-octano.

$$n_D^{20} = 1,5148$$

Análisis:  $C_{19}H_{28}O_4$                       Peso molecular: 320,4

Calculado    C 71,2 %    H 8,8 %    O 20,0 %

Encontrado    71,3 %    8,7 %    20,2 %

Ejemplo 11 : 2- $\angle$ (5-tert.-Butoxi-pentiloxi)-metil-7-1,4-benzodio-  
xano

Obtención análogo al ejemplo 7, pero empleando 5-terc.butoxi-pentil-1-tosilato en lugar del 8-etoxi-1-bromo-octano.

$$n_D^{20} = 1,4957$$

Análisis:  $C_{18}H_{28}O_4$                       Peso molecular: 308,4

Calculado      C 70,1 %      H 9,2 %      O 20,8 %

Encontrado      70,2 %      9,1 %      20,6 %

Ejemplo 12 : 2-[ (5-Isopropoxi-pentiltio)-metil ]-1,4-benzodioxano

1,62 g (0,01 mol) de 5-isopropoxi-1-mercapto-pentano se agregan a una solución de 0,68 g (0,01 mol) de etilato sódico en 20 cc de etanol. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo se recoge en 50 cc de 1,2-dimetoxietano. Bajo agitación, a 20 - 25°, se agregan 2,44 g (0,01 mol) de 2-mesil-oximetil-1,4-benzodioxano y la mezcla se calienta a 60°. Después de 16 horas se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vierte en agua. La mezcla se extrae con éter, el extracto etérico se lava con solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo de evaporación se cromatografía con hexano/éster acético (19,1) en gel de sílice. Se obtiene así el 2-[ (5-isopropoxi-pentiltio)-metil ]-1,4-benzodioxano como aceite amarillo claro unitario según el cromatograma de gas.

$$n_D^{20} = 1,5264$$

Análisis:  $C_{17}H_{26}O_3S$                       Peso molecular: 310,5

Calculado	C 65,8 %	H 8,4 %	S 10,3 %
Encontrado	65,7 %	8,7 %	10,4 %

Los compuestos de partida de fórmula general V se pueden obtener, por ejemplo, como sigue:

5 Ejemplo 13 : 1-Bromo-5-isopentiloxi-3-metil-2-penteno

A 40 cc de ácido bromhídrico al 48 % se gotean, bajo agitación, a 5°, en el transcurso de 15 minutos 18,6 g (0,1 mol) de 5-isopentiloxi-3-metil-1-penten-3-ol. Después de 30 minutos, a 0 - 5°, se extrae la mezcla con éter, el extracto etérico se extrae a continuación con solución al 10 % de sosa y a continuación con solución saturada de sal común, se seca con sulfato sódico y se evapora. El 1-bromo-5-isopentiloxi-3-metil-2-penteno se sigue empleando sin ulterior purificación.

15 Ejemplo 14 : 1-Bromo-5-ciclopentiloxipentano

1,15 g (0,05 moles) de sodio finamente cortado se introducen bajo nitrógeno en 43 g (0,50 moles) de ciclopentanol absoluto y para completar la disolución del sodio se agita durante 16 horas a 60°C. Después de enfriar a 20° se agregan 11,5 g (0,05 moles) de 1,5-dibromopentano y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura de reflujo. El bromuro sódico precipitado se separa por filtración, el filtrado se libera en vacío del ciclopentanol en exceso y se destila. P.eb. 115 - 118°/1,0 mm.

25 Análisis: C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>BrO                      Peso molecular: 235,2

Calculado      C 51,1 %      H 8,1 %      Br 34,0 %

Encontrado      51,3 %      8,0 %      34,4 %

30 Análogo al ejemplo 14 se pueden obtener también los siguientes compuestos de fórmula V:

Ejemplo 15 : 1-Bromo-5-n-heptiloxi-pentano

P.eb. 72-74°/0,2 mm

Análisis:  $C_{12}H_{25}BrO$                       Peso molecular: 265,2

5                      Calculado:    C 54,3 %    H 9,5 %

                    Encontrado    55,3 %       9,7 %

Ejemplo 16: 1-Bromo-4-ciclohexiloxi-butano

P.eb. 59-60°/0,2 mm

10                      Análisis:  $C_{10}H_{19}BrO$                       Peso molecular: 235,2

                    Calculado    C 51,1 %    H 8,1 %    Br 34,0 %

                    Encontrado    51,2 %       7,9 %       34,2 %

Ejemplo 17 : 5-ter.-Butoxi-pentil-tosilato

15                      A una solución de 3,14 g (0,028 moles) de terc.butilato de potasio en 42 cc de butanol absoluto se agregan, a 70°, 10,3 g (0,025 moles) de pentan-1,5-ditosilato (P.f. 75-76,5°) en el plazo de 1 hora y la mezcla se hierve bajo reflujo. La mezcla de reacción se recoge en cloroformo y se  
20                      lava con agua y solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de magnesio y en el evaporador rotativo se destila a 40°. En la cromatografía del residuo en 300 g de gel de sílice con hexano/éster acético ((96:4:4) a (85:15)) se obtiene el 5-terc.butoxi-pentil-tosilato incoloro.

25                       $n_D^{20} = 1,5017$

Análisis:  $C_{16}H_{26}O_4S$                       Peso molecular: 314,4

                    Calculado    C 61,1 %    H 8,3 %    S 10,2 %

                    Encontrado    62,7 %       8,7 %       9,5 %

30                      Los alcoholes necesarios para la obtención de los

compuestos de partida de fórmula general V de fórmula general III' (compuestos de fórmula general III, donde X significa oxígeno y M<sub>1</sub> significa hidrógeno) se pueden obtener como sigue:

5 Ejemplo 18 : 5-Isopentiloxi-3-metil-1-penten-3-ol

12 g (0,5 moles) de virutas de magnesio se recubren en un matraz dotado de agitador y refrigerador de reflujo enfriado con hielo, bajo nitrógeno, con 60 cc de tetrahydrofurano absoluto y se calienta a 40 - 45°C. Desde un embudo goteador se gotean 5 cc de una solución de 53,5 g (0,5 moles) de bromuro de vinilo en 100 cc de tetrahydrofurano absoluto, iniciándose así una reacción exotérmica. La restante solución de bromuro de vinilo se gotea tan rápidamente de manera que se mantenga la temperatura de la mezcla de reacción de 45° a 50° (unas 1 a 1½ horas). Después se agita durante una hora a 50° y a continuación se enfría a 0°. Bajo fuerte agitación se gotean entonces en el transcurso de 45 minutos 63,2 g (0,4 moles) de 4-isopentiloxi-2-butanona en 100 cc de tetrahydrofurano absoluto y a continuación se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de este periodo de tiempo se agregan, en el transcurso de 15 minutos, 250 cc de una solución de cloruro amónico al 20 % a la mezcla de reacción enfriada a 5 - 10°. La mezcla se agita durante 15 minutos y el éter se extrae. El extracto etérico se lava con agua en el embudo separador, se seca con sulfato sódico y se evapora. El residuo se fracciona a 1,0 mm de presión obteniéndose el 5-isopentiloxi-3-metil-1-penten-3-ol a 69 - 71°.

30  $n_D^{20} = 1,4363$

Análisis:  $C_{11}H_{22}O_2$       Peso molecular: 186,3

Calculado : C 70,9 %    H 11,9 %

Encontrado: 70,1 %    11,6 %

5      Los compuestos de fórmula general III, donde X  
significa azufre y  $H_1$  significa hidrógeno se pueden obtener  
según el ejemplo siguiente:

Ejemplo 19 : 5-Isopropoxi-1-mercapto-pentano

10      4,18 g (0,02 moles) de 1-bromo-5-isopropoxi-penta-  
no y 1,67 g (0,022 moles) de tioúrea se disuelven en 10 cc  
de etanol. La mezcla se calienta a temperatura de ebulli-  
ción y se hierve durante 5 horas bajo reflujo. Después de  
enfriar a temperatura ambiente se agregan 1,2 g (0,03 moles)  
de hidróxido sódico y 12 cc de agua y la mezcla se calienta  
a temperatura de reflujo. Después de 2 horas se enfría la  
15      mezcla de reacción, se vierte sobre ácido sulfúrico diluido  
y se extrae con éter. El extracto etérico se extrae con  
agua, se seca con sulfato sódico y se evapora. El residuo  
se destila, obteniéndose el 5-isopropoxi-1-mercapto-pentano  
a  $38^{\circ}/0,5$  mm como aceite incoloro, unitario.

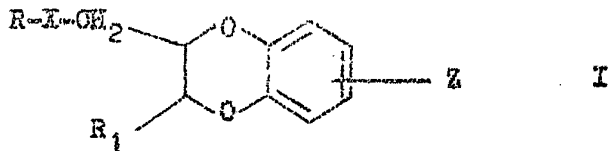
20      Descrita suficientemente la naturaleza del inven-  
to, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe  
hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-  
das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto  
no alteren su principio fundamental.

**POOR  
QUALITY**

REIVINDICACIONES

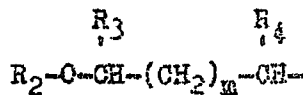
1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1,4-benzodioxano, de fórmula general I

5



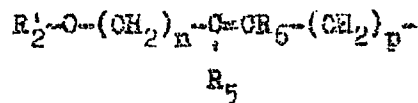
10

donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un resto alquilo, en caso dado ramificado, con 1 a 7 átomos de carbono, R significa un resto A del significado siguiente:



o un resto B del significado siguiente

15



20

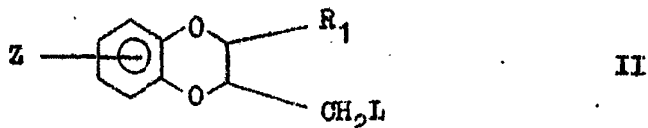
donde R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> significan un resto alquilo de cadena recta o, en caso dado, ramificada, con 1 a 11 átomos de carbono, un resto hidrocarburo de cadena recta o ramificada, una o varias veces insaturado, no cíclico, con 3 a 11 átomos de carbono, un resto cicloalquilo o un resto cicloalquilo sustituido por un grupo alquilo inferior con 5 a 7 átomos de carbono de anillo, ó un resto fenilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, independientes entre sí, significan hidrógeno o un resto alquilo, en caso dado ramificado, con 1 a 4 átomos de carbono, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, independientes entre sí significan hidrógeno o un resto metilo, m representa un número de 1 a 6, n y p, independientes entre sí significan 1 ó 2, X significa oxígeno o azufre, Z significa hidrógeno, un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-

25

30

-carbonilo, halógeno, nitro ó un grupo  $-\text{CH}=\text{OH}-\text{COOR}_7$ , donde  $R_7$  significa un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque: un compuesto de fórmula II:

5



se condensa con un compuesto de fórmula III:

10



donde R,  $R_1$  y Z tienen la definición indicada mas arriba, y uno de L y M es un grupo  $-\text{XH}$ ,  $-\text{XNa}$  ó  $-\text{XK}$ , donde X tiene el significado arriba definido, y el otro es un grupo saliente adecuado, bajo las condiciones de la reacción de condensación, en presencia de un aceptor de ácido cuando uno de L y M es el grupo  $-\text{XH}$ .

15

2\*.- Procedimiento para la obtención de derivados de 1,4-benzodioxano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20

Esta Memoria consta de 24 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 30 DIC. 1976

SANDOZ A.G.

SOMEZ ACEBO Y MUDEY

Procurador L. García Fernández