CH 657 606 A5

(19) CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

(11) CH 657 606 A5

(51) Int. Cl.[4]: C 07 C 43/215
C 07 C 41/24

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

(12) FASCICOLO DEL BREVETTO A5

(21) Numero della domanda: 1135/83

(22) Data di deposito: 02.03.1983

(30) Priorità: 04.03.1982 IT 19957/82

(24) Brevetto rilasciato il: 15.09.1986

(45) Fascicolo del brevetto pubblicato il: 15.09.1986

(73) Titolare/Titolari:
Montedison S.p.A., Milano (IT)

(72) Inventore/Inventori:
Massardo, Pietro, Milano (IT)
Bettarini, Franco, Novara (IT)
Bianchini, Ennio, Novara (IT)
Piccardi, Paolo, Milano (IT)

(74) Mandatario:
Dr. Mario Pozzi, Lugano

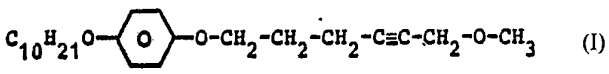
(54) Processo per la preparazione del composto 1-decilossi-4-((7-ossa-4-ottinil)-ossi)-benzene.

(57) Viene descritto un processo per la preparazione del composto 1-decilossi-4-[(7-ossa-4-ottinil)-ossi]-benzene consistente nel condensare metil-propargil-etere con 1-bromo-3-cloro-propano e nel far reagire l'intermedio ottenuto con 4-decilossi-fenolo in presenta di un idrossido alcalino.

Il processo può essere eseguito anche senza purificare l'intermedio della prima reazione.

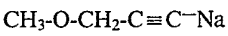
RIVENDICAZIONI

1. Processo per la preparazione del composto 1-decilossi-4-[(7-ossa-4-ottinil)-ossi]-benzene di formula

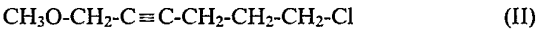


(I)

caratterizzato dal fatto che il sale sodico del metil-propargil-etere di formula

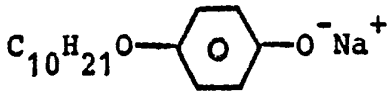


viene fatto reagire in ammoniaca liquida alla temperatura di —33°C ed in atmosfera di azoto con una quantità equimolecolare di 1-bromo-3-cloro-propano disciolta in tetraidrofurano anidro, ottenendo il composto 1-metossi-6-cloro-esino-2 di formula



(II)

il quale viene fatto reagire in un solvente polare inerte e ad una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e 70°C con una quantità equimolecolare di sale sodico del 4-decilossi-fenolo di formula



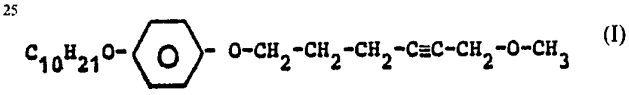
2. Processo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il sale sodico del metil-propargil-etere é in concentrazione circa 1 molare nell'ammoniaca liquida.

3. Processo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il sale sodico del metil-propargil-etere viene preparato in situ per reazione dell'etere corrispondente con sodio ammide ($NaNH_2$) nell'ammoniaca liquida.

4. Processo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il processo viene eseguito preparando in ammoniaca liquida il sale sodico del metil-propargil-etere, aggiungendo a questa sospensione mantenuta a —33°C in atmosfera di azoto, una soluzione di 1-bromo-3-cloro-propano disciolto in tetraidrofurano anidro, lasciando evaporare l'ammoniaca, isolando l'1-metossi-6-cloro-esino-2 ottenuto e aggiungendo quest'ultimo ad una soluzione del sale sodico del 4-decilossi-fenolo in un solvente polare, preparato in situ per reazione del fenolo corrispondente con idrossido di sodio.

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione del composto 1-decilossi-4-[(7-ossa-4-ottinil)-ossi]-benzene e più precisamente riguarda un processo per la sintesi di detto composto consistente nel condensare metil-propargil-etere con 1-bromo-3-cloro-propano e nel far reagire l'intermedio ottenuto con 4-decilossi-fenolo in presenza di un idrossido alcalino.

Nella domanda di brevetto Europea N. 37 092 a nome della stessa Richiedente, sono stati descritti composti dotati di elevata attività acaricida tra cui anche il composto 1-decilossi-4-[(7-ossa-4-ottinil)-ossi]-benzene di formula:



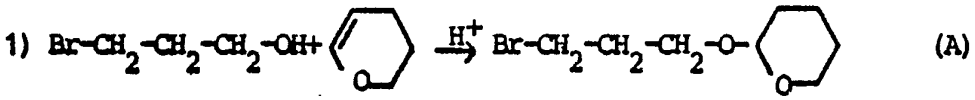
(I)

(d'ora in avanti indicato come composto I).

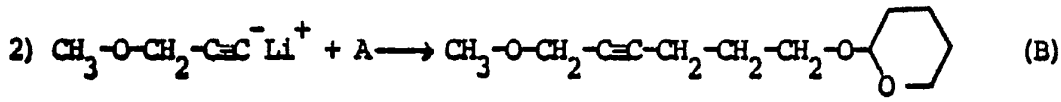
Nella suddetta domanda di brevetto Europea sono stati anche descritti processi di sintesi adatti alla preparazione dei diversi composti acaricidi.

Tra questi processi vi è anche il processo riportato nel seguente schema 1 dove viene descritto nella forma specifica adatta alla sintesi del composto I.

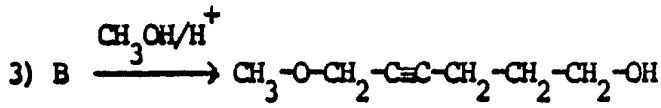
Schema 1



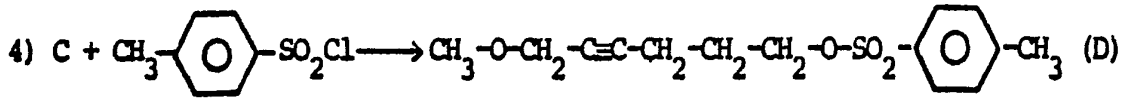
(A)



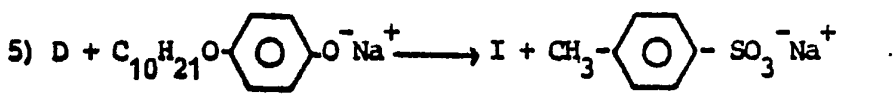
(B)



(C)



(D)



La reazione 1 dello Schema 1 consiste nel proteggere la funzione alcolica del 3-bromo-propanolo in preparazione alla reazione seguente.

Nella reazione 1 è stata esemplificata la preparazione del derivato tetraidropiranilico ma è possibile proteggere l'ossidile anche secondo altre varianti note nella chimica organica.

La reazione 2 rappresenta la reazione tra il sale di litio (acetiluro) del metil-propargil-etere ed il 3-bromo-propanolo protetto sulla funzione alcolica (A).

L'acetiluro viene in genere preparato in situ per reazione del metil-propargil-etere con litio-butile.

Occorre quindi liberare il prodotto ottenuto dalla reazione 2 (B) dal gruppo protettivo sull'ossidile terminale (reazione 3). L'alcool così ottenuto (C) viene poi convertito nell'estere p-toluen-solfonico corrispondente mediante reazione con cloruro dell'acido p.toluen-solfonico al fine di trasformare l'ossidile terminale in un gruppo più reattivo come «leaving group» (reazione 4).

Il p.toluen-solfonato (D) viene quindi condensato con il sale sodico del 4-decilossi-fenolo secondo la reazione 5.

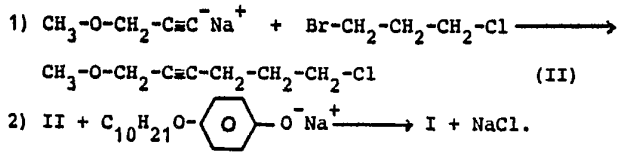
Il processo sopra descritto presenta diversi inconvenienti che lo rendono non molto valido dal punto di vista industriale. Questi inconvenienti sono dovuti alla necessità di eseguire operazioni necessarie ma dispendiose quali la protezione dell'ossidrile (reazione 1), la liberazione di questo dal gruppo protettivo (reazione 3) e la funzionalizzazione dell'ossidrile come p.toluen-solfonato (reazione 4).

Queste e altre reazioni richiedono l'impiego di reagenti costosi e pericolosi quali il litio-butile ed il cloruro dell'acido p-toluen-solfonico che risultano in pratica impossibili a recuperarsi.

Inoltre, in relazione al fatto che il processo è composto da più stadi e che per alcuni di essi è necessario isolare i prodotti intermedi ottenuti, le rese del processo non risultano particolarmente elevate.

Abbiamo ora trovato e forma oggetto della presente invenzione, un processo per la sintesi del composto I consistente nel far reagire il sale sodico del metil-propargil-etere (acetiluro) con 1-bromo-3-cloro-propano per ottenere il composto di formula CH_3-O-CH_2-C≡C-CH_2-CH_2-CH_2-Cl e nel far reagire questo con il sale sodico del 4-decilossi-fenolo, secondo le reazioni riportate nel seguente schema 2.

Schema 2



Il metil-propargil-etere e l'1-bromo-3-cloro-propano sono composti noti disponibili commercialmente.

La reazione 1 viene eseguita secondo le seguenti modalità operative. Ad una sospensione di sodio ammide ($NaNH_2$) in ammoniaca liquida, mantenuta in agitazione ad una temperatura inferiore od uguale a —33°C ed in atmosfera di azoto, si aggiunge per gocciolamento il metil-propargil-etere. Dopo circa 30 minuti si aggiunge per gocciolamento ed in modo che la temperatura non superi i —33°C, una soluzione di 1-bromo-3-cloro-propano in tetraidrofurano anidro (THF).

Terminata l'aggiunta si lascia salire spontaneamente la temperatura e l'ammoniaca che si svolge viene raccolta e riciclata oppure abbattuta per gorgogliamento in acqua acida.

Quando la temperatura della miscela supra i 0°C si aggiunge acqua e si lavora secondo tecniche usuali per isolare il composto II che può essere impiegato come grezzo nella reazione successiva (Reazione 2, schema 2) o purificato per distillazione.

La sospensione di $NaNH_2$ nell'ammoniaca liquida può anche essere preparata nello stesso recipiente di reazione per reazione di sodio metallico con l'ammoniaca in presenza di nitrato ferrico [$Fe(NO_3)_3$] come catalizzatore.

La concentrazione del sale sodico del metil-propargil-etere nell'ammoniaca liquida non è critica, si preferisce per motivi pratici impiegare soluzioni piuttosto concentrate ad esempio 1 molari.

In accordo alla stechiometria della reazione si fanno reagire in quantità sostanzialmente equimolecolari il sale sodico del metil-propargil-etere e l'1-bromo-3-cloro-propano.

Si può eventualmente impiegare un leggero eccesso di sale sodico del metil-propargil-etere.

Anche la reazione di preparazione del suddetto sale sodico viene eseguita impiegando quantità sostanzialmente equimolecolari di sodio ammide e di metil-propargil-etere.

Il quantitativo di THF da impiegare non è critico, si preferisce in genere impiegare un quantitativo compreso tra il 20 e l'80% del volume dell'ammoniaca liquida ed in ogni caso un volume di THF non inferiore al volume dell'1-bromo-3-cloro--propano.

La reazione 2 viene condotta aggiungendo ad una soluzione di sale sodico del 4-decilossi-fenolo in un opportuno solvente polare inerte, una quantità sostanzialmente equimolecolare o un leggero eccesso del composto II eventualmente disciolto in un opportuno solvente.

La reazione può essere eseguita a temperatura ambiente ma un leggero riscaldamento (60-70°C) ne facilita il decorso. Dopo circa 4-6 ore, cioè dopo la scomparsa dei reagenti (controllo gas-cromatografico) la miscela di reazione viene lavorata secondo procedure usuali ed il prodotto I viene ottenuto con rese superiori al 90% e con elevata purezza.

Il sale sodico del 4-decilossi-fenolo può essere preparato in situ facendo reagire il fenolo corrispondente con idrossido di sodio nello stesso solvente polare inerte.

Rispetto al processo riportato nello schema 1, in accordo alla domanda di brevetto Europeo No. 37 092, il processo oggetto della presente invenzione possiede diversi vantaggi che si possono riassumere nei seguenti punti:

- semplicità d'esecuzione: il processo oggetto dell'invenzione viene eseguito in due stadi solamente e richiede l'isolamento di un solo intermedio (composto II) che peraltro si può anche non purificare; il processo di Schema 1 deve essere eseguito in cinque stadi e richiede l'isolamento di quattro intermedi (composti A, B, C e D).
- economicità: i reagenti organici impiegati nel processo oggetto dell'invenzione servono direttamente alla costruzione del composto I mentre nel processo di schema 1 occorre impiegare reagenti organici con funzioni diverse quali il tetraidropiranile o equivalenti come gruppo protettivo ed il p.toluen-sulfonil-cloruro per trasformare l'ossidrile del composto C in un buon «leaving group»;
- migliore applicabilità industriale: il processo oggetto dell'invenzione per la sua semplicità d'esecuzione e per essere costituito di soli due stadi richiede impianti meno costosi con minori investimenti e può essere facilmente trasformato in un processo in continuo.

Il processo di schema 1, essendo costituito da cinque stadi e richiedendo l'isolamento di quattro intermedi necessita di impianti più complicati e di dimensioni elevate con conseguente aggravio degli investimenti.

- Minori problemi di inquinamento: i prodotti di scarto del processo oggetto dell'invenzione sono costituiti da NaBr e NaCl che non presentano i problemi ambientali che si incontrano con i prodotti di scarto del processo di Schema 1 (tetraidropiranile o altro gruppo protettivo e p.toluen-solfonato di sodio) che tra l'altro sono recuperabili solo con un eccessivo aggravio dei costi.

Con lo scopo di meglio illustrare l'invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi:

Esempio 1

Preparazione del composto 1-metossi-6-cloro-esino-2 (Composto II)

$CH_2O\text{-}CH_2\text{-}C\equiv C\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}Cl$

A 500 ml di NH_3 liquida mantenuta in atmosfera di azoto a —33°C si aggiungono 12 g (0,5 moli) di sodio e 0,4 g di $Fe(NO_3)_3$.

Si forma una sospensione di sodio ammide circa 1 molare nell'ammoniaca liquida. A questa sospensione si aggiungono lentamente 35 g (ca. 0,5 moli) di metil-propargil-etere ($CH_3\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}C\equiv CH$) mantenendo la temperatura al di sotto di —33°C. Dopo 30 minuti si aggiunge per gocciolamento una soluzione di 79 g (ca. 0,5 moli) di 1-bromo-3-cloro-propano ($Br\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}Cl$) in 300 ml di THF anidro.

Terminata l'aggiunta si lascia salire spontaneamente la temperatura ed evaporare l'ammoniaca. -quando la temperatura raggiunge i 0-5°C si aggiungono 200 ml di acqua.

La fase organica viene separata e la fase acquosa estratta con etere etilico (1 × 100 ml).

Le fasi organiche riunite vengono anidrificate su Na_2SO_4 anidro ed i solventi vengono allontanati per evaporazione a pressione ridotta.

Vengono così ottenuti 40,6 g di grezzo costituito dal composto II puro al 92% (controllo gas-cromatografico) con una resa del 52%. Il grezzo può essere direttamente usato per la reazione successiva (descritta nell'esempio 2) oppure può essere purificato per distillazione a pressione ridotta raccogliendo la frazione che bolle a 55°C alla pressione di 2 mmHg.

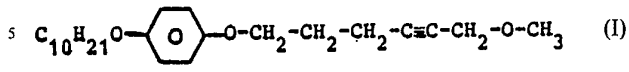
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS).

δ (ppm): 1,95 (m, 2H, $CH_2\text{-}CH_2Cl$)
2,4 (m, 2H, ≡ C - CH_2)
3,3 (s, 3H, CH_3)
3,7 (t, 2H, CH_2-Cl)
4 (t, 2H, O-CH_2, J = 0,2)

(s = singoletto, t = tripletto, m = multipletto o segnale complesso non risolto, J = costante d'accoppiamento).

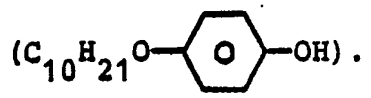
Esempio 2

Preparazione del composto 1-decilossi-4-[(7-ossa-4-ottinil)-ossi]-benzene (Composto I)



(I)

Ad una sospensione di 64 g (1,6 moli) di NaOH macinata in 1200 ml di DMSO mantenuta in agitazione a temperatura ambiente vengono aggiunti 350 g (ca. 1,33 moli) di 4-decilossi-fenolo al 95%



La miscela viene lasciata in agitazione per circa 3 ore quindi ad essa si aggiungono per gocciolamento 230 g (ca. 1,46 moli) di 1-metossi-6-cloro-esino-2 (composto II) puro al 92% (titolo gas-cromatografico).

La miscela di reazione viene scaldata a 60-70°C per 6 ore cioè fino alla scomparsa dei reagenti (controllo gas-cromatografico). Si aggiungono quindi 5 litri di acqua e si estrae con circa 4 litri di etere etilico suddiviso in più porzioni.

Gli estratti eterei riuniti vengono lavati con 1,5 litri di acqua.

La soluzione viene concentrata evaporando la maggior parte del solvente ed il residuo viene ripreso con 3 litri di n.esano.

La soluzione in esano viene fatta percolare su gel di silice eluendo con esano.

Il solvente viene quindi allontanato per evaporazione a pressione ridotta ed il residuo viene asciugato sotto alto vuoto. Vengono così ottenuti 468 g del composto I (p.f. 33-34°C) avente caratteristiche spettroscopiche analoghe a quelle descritte nella domanda di brevetto Europea No. 37 092 e un titolo gas-cromatografico superiore al 96% (Resa rispetto al 4-decil-ossi-fenolo introdotto = 93,8%).