



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	101999900766914
Data Deposito	15/06/1999
Data Pubblicazione	15/12/2000

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	01	N		

Titolo

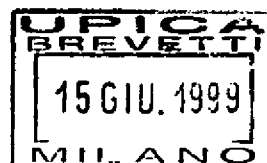
PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI FUNGICIDI OTTICAMENTE ATTIVI COSTITUITI DA N-ACIL DERIVATI DEL METIL N-(2, 6-DIMETILFENIL)- D-ALANINATO.
--

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI FUNGICIDI OTTICAMENTE
ATTIVI COSTITUITI DA N-ACIL DERIVATI DEL METIL
N-(2,6-DIMETILFENIL)-D-ALANINATO.

MI 99 A 001330

Isagro S.p.A.

Via Felice Casati, 20 - Milano



Descrizione

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di prodotti fungicidi otticamente attivi.

Piu' in particolare la presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di N-acil derivati del metil N-(2,6-dimetilfenil)-D-alaninato con alte rese e con elevata purezza ottica.

N-Acil derivati del metil N-(2,6-dimetilfenil)-DL-alaninato dotati di attivita' fungicida sono stati sviluppati commercialmente, in particolare per il controllo di funghi fitopatogeni appartenenti alla classe degli oomiceti. Tra questi, i composti di maggiore importanza commerciale sono il metil N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-metossiacetil)-DL-alaninato (noto come metalaxyl), il metil N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-

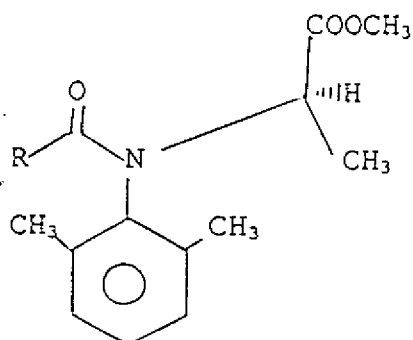
Mey

furanilcarbonil)-DL-alaninato (noto come furalaxyl) ed il metil N-(2,6-dimetilfenil)-N-(fenilacetil)-DL-alaninato (noto come benalaxyl).

E' stato dimostrato che l'attivita' fungicida di questi composti e' essenzialmente associata all'isomero ottico D.

La Richiedente ha ora individuato un processo produttivo che consente la preparazione dei singoli isomeri D di metalaxyl, furalaxyl e benalaxyl con elevata purezza ottica ed alte rese complessive.

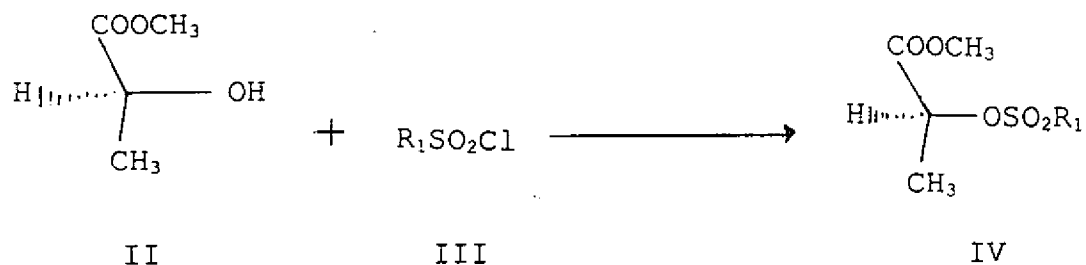
Costituisce pertanto l'oggetto della presente invenzione un processo per la sintesi dei composti di formula generale I



(I)

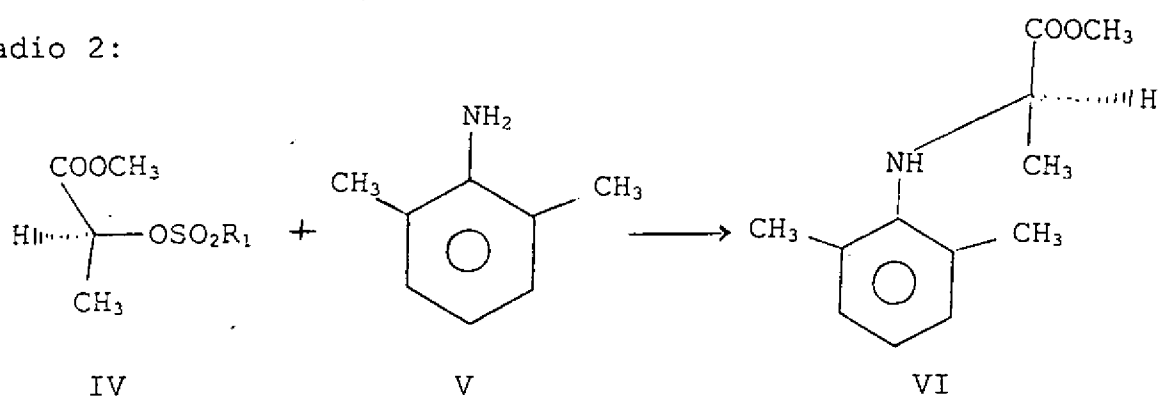
consistente nel far reagire il metil (S)-2-(idrossi)-propanoato di formula II con un solfonil cloruro di formula generale III a dare un derivato solfonato del metil (S)-2-(idrossi)-propanoato di formula generale IV(stadiol);

stadio 1

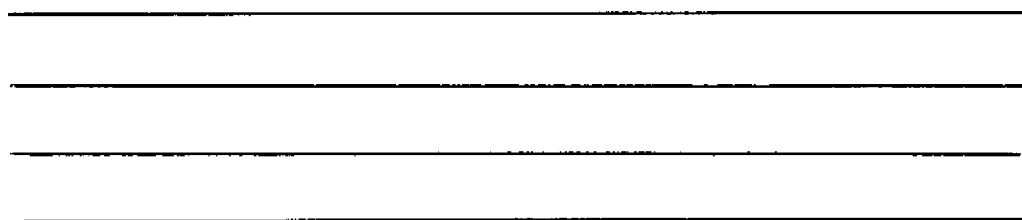


nel condensare il derivato solfonato di formula generale IV con la 2,6-xilidina di formula V a dare il metil N-(2,6-dimetilfenil)-D-alaninato di formula VI (stadio 2)

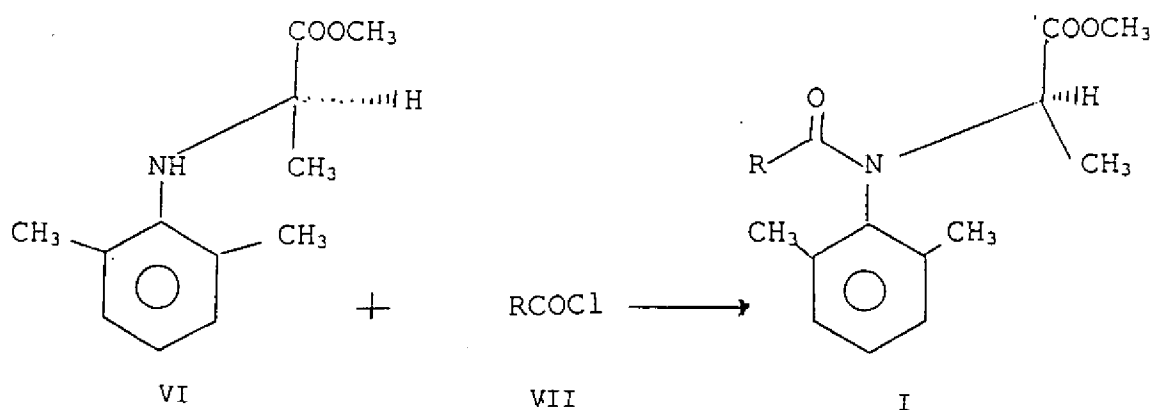
stadio 2:



nel far reagire il metil N-(2,6-dimetilfenil)-D-alaninato di formula VI con un cloruro acilico di formula generale VII a dare i composti di formula generale I (stadio 3);



stadio 3:



in dette formule I, III, IV e VII:

R rappresenta un gruppo 2-metossimetile, un gruppo 2-furanile od un gruppo fenilmetile;

R₁ rappresenta un gruppo C₁-C₄ alchile, un gruppo trifluorometile od un gruppo fenile eventualmente sostituito da gruppi metile, metossi, nitro.

Lo stadio 1 del processo oggetto della presente invenzione viene condotto alimentando il solfonil cloruro di formula generale III, in cui R₁ ha i significati sopra riportati, in una miscela costituita dal metil (S)-2-(idrossi)-propanoato di formula II, un solvente organico inerte, una base organica e/o una base inorganica, ad una temperatura compresa tra -10° e +25°C.

Solventi preferiti per la conduzione della reazione sopra riportata sono gli idrocarburi aromatici quali toluene, xilene, clorobenzene.

Basi organiche preferite per la conduzione della

111

reazione sopra riportata sono trietilammina, diisopropilettilammina, piridina, ecc.

Basi inorganiche preferite sono sodio o potassio carbonato.

Il metil (S)-2-(idrossi)-propanoato di formula II ed il solfonil cloruro di formula generale III sono fatti reagire in rapporti stechiometrici od utilizzando un leggero eccesso (fino al 10%) del solfonil cloruro.

La base, o la miscela di basi, viene utilizzata in rapporto variabile tra 1:1 ed 1,5:1 rispetto al solfonil cloruro.

Operando come descritto si ottengono rese molto elevate dei composti di formula generale IV. Ad esempio, impiegando il metansolfonil cloruro (R_1 = metile) come composto di formula III, toluene come solvente, trietilammina e/o sodio carbonato come base, si ottiene il metil (S)-2-[(metilsolfonil)ossi]-propanoato in rese comprese tra il 90-95%, decisamente superiori alla miglior resa finora riportata in letteratura per lo stesso prodotto (DE 4,131,242: 72% utilizzando tert-butil-metiletere come solvente ed una miscela di trietilammina ed N,N-dimetil-amminopiridina come base). Il prodotto ottenuto in queste condizioni è



inoltre esente dal metil (R)-2-cloro-propanoato che potrebbe formarsi a causa della sostituzione nucleofila dei gruppi metilsolfonilossi da parte degli ioni Cl presenti nell'ambiente di reazione; tale reazione parassita, spesso osservata nelle reazioni di metansolfonazione, avviene con inversione di configurazione e porterebbe ad avere, oltre ad una minore resa assoluta nel metil (S)-2-[(metilsolfonil)ossi]-propanoato, una certa quantità dell'isomero indesiderato nel successivo stadio 2.

Al termine dello stadio 1 la miscela di reazione viene liberata dai sali formati e concentrata a dare il solfonato di formula generale IV che viene utilizzato grezzo nello stadio successivo; alternativamente, la soluzione del solfonato viene solo parzialmente concentrata ed utilizzata direttamente nella reazione successiva.

Lo stadio 2 del processo viene effettuato facendo reagire la 2,6-xilidina di formula V con il solfonato di formula generale IV in assenza di solvente od in presenza di un solvente organico inerte, ad una temperatura compresa tra i 60°C e la temperatura di ebollizione della miscela di reazione, preferibilmente in presenza di una base inorganica.

La reazione procede con inversione di configurazione



dell'atomo di carbonio asimmetrico e dal solfonato di configurazione L (od S secondo la classificazione di Cahn, Ingold e Prelog) si ottiene il metil N-(2,6-dimetilfenil)-alaninato di configurazione D (od R secondo la succitata classificazione).

Solventi preferiti per l'effettuazione della reazione sono quelli utilizzati nel precedente stadio del processo, ad esempio gli idrocarburi aromatici quali toluene, xilene, clorobenzene.

Basi inorganiche preferite per l'effettuazione della reazione sono sodio o potassio bicarbonato, sodio o potassio carbonato, sodio o potassio monoidrogeno fosfato.

Il solfonato di formula generale IV e la xilidina vengono impiegati in rapporto variabile tra 1:1 e 1:5. La base e' utilizzata in rapporto variabile tra 1:1 ed 1,5:1 rispetto al solfonato di formula IV.

Al termine della reazione l'eventuale eccesso di xilidina viene rimosso per distillazione o lavaggio con una soluzione acquosa di un acido minerale.

Questa alternativa consente di ottenere il prodotto di reazione VI già disciolto in un solvente idoneo per l'effettuazione del successivo stadio 3, rendendo possibile la conduzione dell'intero processo in un unico solvente e senza isolare gli intermedi di

formule IV e VI.

In ogni caso, operando come descritto e' possibile ottenere il metil N-(2,6-dimetilfenil)-D-alaninato di formula VI con elevata purezza ottica (superiore al 97%) e con alta resa (>90%).

Tenuto conto del costo dei reattivi di partenza e delle rese ottenute, intermedi preferiti di formule III e IV per l'effettuazione delle reazioni descritte negli stadi 1 e 2 sono quelli in cui R_1 = metile, vale a dire - rispettivamente - il metansolfonil cloruro ed il metil (S)-2-[(metilsolfonil)ossi]-propanoato.

Lo stadio 3 del processo e' convenientemente condotto facendo reagire il metil N-(2,6-dimetilfenil)-D-alaninato di formula VI con un cloruro acilico di formula generale VII in presenza di un solvente organico inerte e di una base inorganica od organica, ad una temperatura compresa tra -20 e $+40^{\circ}\text{C}$, preferibilmente tra -5 e $+20^{\circ}\text{C}$.

Solventi preferiti per l'effettuazione della reazione sono gli idrocarburi aromatici (ad esempio toluene, xilene, clorobenzene), gli idrocarburi clorurati (ad esempio cloruro di metilene, dicloroetano), gli esteri (ad esempio etile acetato).

12/1

Esempi di basi inorganiche utili per la reazione sono i bicarbonati ed i carbonati di sodio o potassio.

Esempi di basi organiche utili per la reazione sono trietilammia, piridina, ecc.

Operando come descritto non avviene racemizzazione del carbonio asimmetrico e si ottengono prodotti di formula generale I con rapporto D/L corrispondente a quello dell'intermedio di formula VI (superiore a 97:3) e con una resa chimica superiore al 95%. Qualora si desideri un prodotto con purezza ottica ancora più elevata, il prodotto finale può essere cristallizzato da opportuno solvente o miscela di solventi (preferibilmente idrocarburi alifatici) con una ridotta perdita ponderale (5% al massimo).

Seguendo la procedura oggetto della presente invenzione è così possibile, partendo dal metansolfonil cloruro e dal metil (S)-2-(idrossi)-propanoato, ottenere gli isomeri ottici D di metalaxil, furalaxil e benalaxil con purezze ottiche superiori al 97% e con rese chimiche superiori all'80% nei tre passaggi.

Tenuto conto del costo contenuto del metansolfonil cloruro e del metil (S)-2-(idrossi)-propanoato questo processo risulta pertanto economicamente molto vantaggioso al fine di una produzione industriale dei

11/

singoli isomeri ottici D dei succitati fitofarmaci.
Allo scopo di meglio illustrare l'invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

ESEMPIO 1

Preparazione di metil (S)-2-[(metilsolfonil)ossi]-propanoato

Si sciolgono 521 g di metil (S)-2-(idrossi)-propanoato (5.0 mol) e 660 g di trietilammina (6.5 mol) in 3.0 litri di toluene. Si raffredda a 5°C e si gocciolano 590 g di metansolfonil cloruro (5.15 mol) durante 2 ore, mantenendo la temperatura interna sotto 12°C. Si agita la sospensione giallo chiaro risultante per 3 ore a temperatura ambiente.

Si filtra il precipitato, spremendolo sul filtro, e lo si lava 2 volte con 0.8 litri di toluene. La soluzione organica riunita viene lavata in successione con 1 litro di soluzione 5% di acido cloridrico, con 1 litro di soluzione 1% di sodio bicarbonato, e con 1 litro di acqua.

La soluzione risultante viene concentrata a pressione ridotta, fino ad ottenere la concentrazione di prodotto in toluene idonea per l'impiego nel passaggio successivo. La quantità di prodotto ottenuto è stimata eliminando il solvente da un campione della soluzione.

La soluzione concentrata ottenuta pesa 1543 e contiene 850 g di metil (S)-2-[(metilsolfonil)ossi]-propanoato (resa 93 %).

ESEMPIO 2

Preparazione di metil N-(2,6-dimetilfenil)-D-alaninato.

Parte della soluzione toluenica ottenuta dalla reazione descritta nell'Esempio 1, contenente 770 g di metil (S)-2-[(metilsolfonil)ossi]-propanoato (4.22 mol) e 0.70 litri di toluene, viene unita a 1690 g di 2,6-xilidina (13.9 mol). Si sospendono 390 g di sodio bicarbonato (4.64 mol) e si scalda la miscela sotto forte agitazione a 135°C per 14 ore.

Si raffredda e si aggiungono 1.2 litri di acqua per disciogliere il solido presente e ca. 0.2 l di toluene. Si separa la fase acquosa e la fase organica viene lavata 3 volte con acqua. La risultante soluzione organica (3470 g) viene sottoposta a distillazione frazionata a pressione ridotta, che permette di eliminare il solvente, recuperare l'eccesso di 2,6-xilidina e raccogliere il prodotto, come liquido che bolle a ca. 98°C / 0.4 mmHg.

Si ottengono 789 g di metil N-(2,6-dimetilfenil)-D-alaninato (resa 90 %), con composizione enantiomerica R/S=97,5/2,5.



ESEMPIO 3

Preparazione di metil N-(2,6-dimetilfenil)-N-(fenilacetil)-D-alaninato

In 1.3 litri di toluene si sciolgono 415 g di metil N-(2,6-dimetilfenil)-D-alaninato (2.0 mol) ottenuto dalla reazione descritta nell'Esempio 2, si sospendono 176 g di sodio bicarbonato (2.1 mol), e si raffredda a 10°C.

Si gocciolano 316 g di fenilacetil cloruro (2.04 mol) durante 1 ora, mantenendo la temperatura interna sotto 20°C. Al termine si agita 4 ore a temperatura ambiente.

Si aggiunge 1 litro di acqua per sciogliere il solido sospeso, si separano le fasi, e la soluzione organica viene lavata 2 volte con 0.5 litri di acqua, e con 0.25 litri di acqua deionizzata.

La soluzione toluenica viene concentrata a pressione ridotta, scaldando a 55°C, fino ad un grezzo liquido di ca. 670 g. Si aggiungono 1.8 litri di esano e si tiene in agitazione a 55°C ottenendo una soluzione limpida da cui precipita il prodotto raffreddando a 5°C.

Si filtra il prodotto, che viene poi lavato sul filtro con esano, ed asciugato.

Si ottengono 625 g di metil N-(2,6-dimetilfenil)-N-

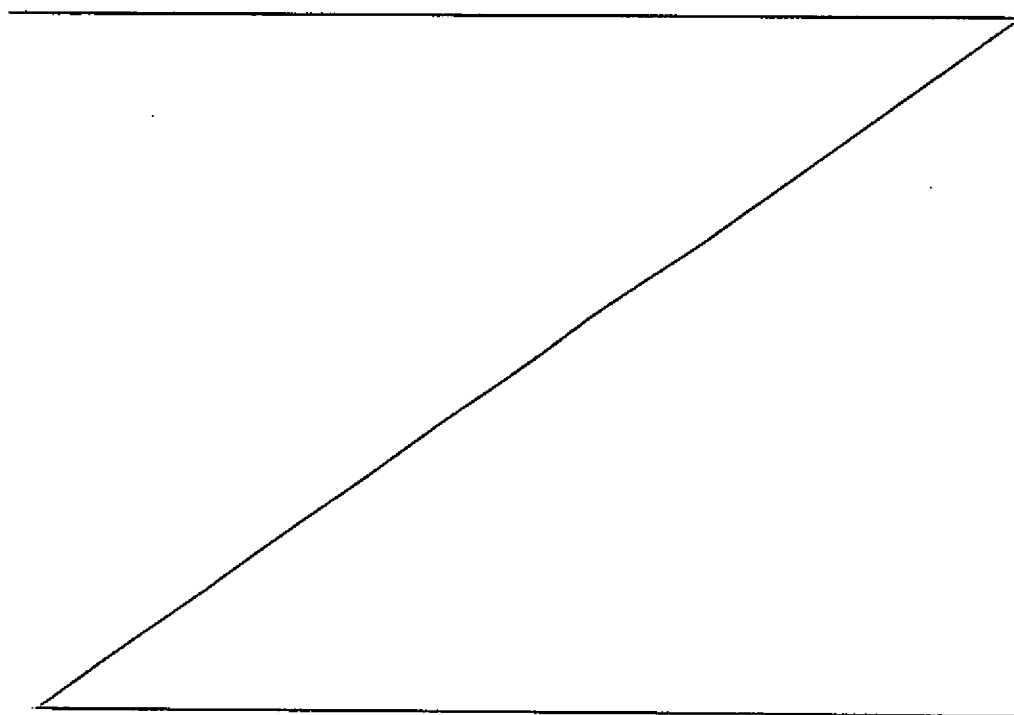
22/1

(fenilacetil)-D-alaninato (resa 96 %) come solido cristallino bianco, con composizione enantiomerica R/S = 97,5/2,5.

ESEMPIO 4

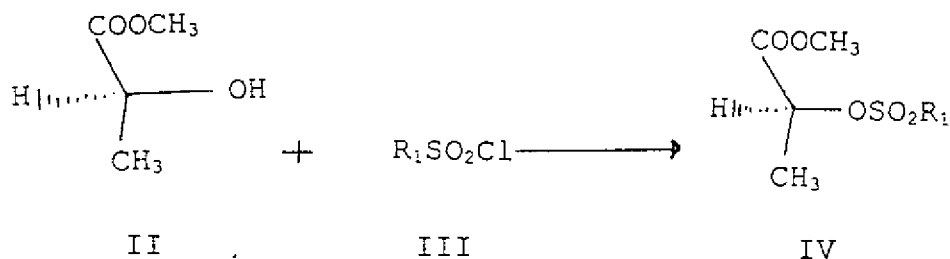
Preparazione di metil N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-metossiacetil)-D-alaninato

Analogamente a quanto descritto nell'Esempio 3, da 208 g di metil N-(2,6-dimetilfenil)-D-alaninato (1.0 mol), 88 g di sodio bicarbonato in 0.7 litri di toluene, trattando con 112 g di metossiacetil cloruro (1.02 mol), si ottengono 262 g di metil N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-metossiacetil)-D-alaninato (resa 94%) con composizione enantiomerica corrispondente al prodotto di partenza (97,5/2,5).



RIVENDICAZIONI

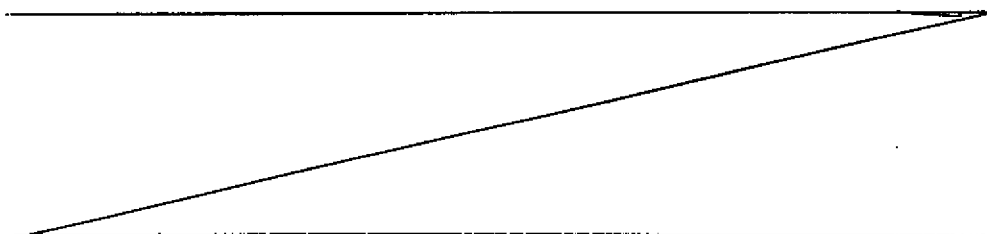
1. Processo per la sintesi dei composti di formula IV consistente nel far reagire il metil (S)-2-(idrossi)-propanoato di formula II con un solfonil cloruro di formula III, in un solvente organico inerte e in presenza di una base organica e/o una base inorganica o loro miscele, ad una temperatura compresa tra -10° e $+25^{\circ}\text{C}$, a dare un derivato solfonato del metil (S)-2-(idrossi)-propanoato di formula generale IV, secondo il seguente schema:

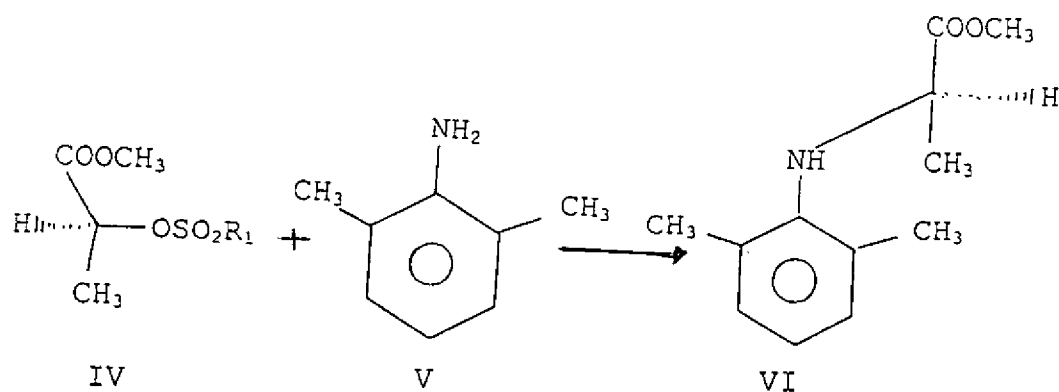


in cui:

- R_1 rappresenta un gruppo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alchile, un gruppo trifluorometile od un gruppo fenile eventualmente sostituito da gruppi metile, metossi, nitro.
2. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui il solvente è un idrocarburo aromatico scelto nel gruppo costituito da toluene, xilene, clorobenzene.

- 
3. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui la base, o la miscela di basi, viene utilizzata in rapporto variabile tra 1:1 ed 1,5:1 rispetto al solfonil cloruro.
 4. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui la base organica è scelta nel gruppo costituito da trietilammina, diisopropilettilammina, piridina e la base inorganica è sodio o potassio carbonato.
 5. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui il sostituyente R_1 è metile.
 6. Processo per la preparazione di composti di formula generale VI che consiste nel condensare il derivato solfonato di formula generale IV, ottenuto secondo il procedimento della rivendicazione 1, con la 2,6-xilidina di formula V, in assenza di solvente od in presenza di un solvente organico inerte, ad una temperatura compresa tra 60°C e la temperatura di ebollizione della miscela di reazione a dare il metil N-(2,6-dimetilfenil)-D-alaninato di formula VI, secondo il seguente schema:





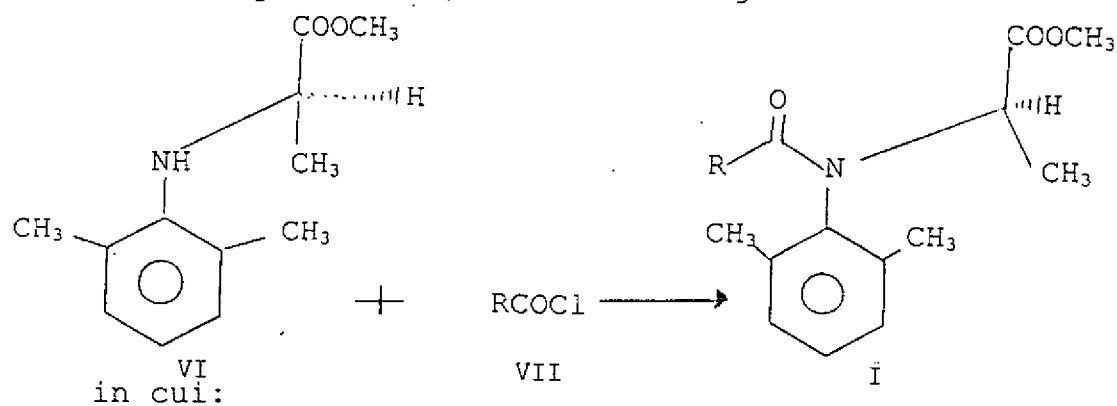
in cui:

- R_1 ha il significato definito nella rivendicazione 1.
7. Processo secondo la rivendicazione 6 in cui la reazione viene condotta in presenza di una base inorganica.
 8. Processo secondo la rivendicazione 7 in cui la base inorganica è scelta nel gruppo costituito da sodio o potassio bicarbonato, sodio o potassio carbonato, sodio o potassio monoidrogeno fosfato.
 9. Processo secondo la rivendicazione 6 in cui il solvente è scelto nel gruppo di idrocarburi aromatici costituito da toluene, xilene, clorobenzene.
 10. Processo secondo la rivendicazione 6 e 7 in cui il solfonato di formula generale IV e la xilidina vengono impiegati in rapporto variabile tra 1:1 e 1:5 e la base è utilizzata in rapporto variabile tra 1:1 ed 1,5:1 rispetto al

111

solfonato di formula IV.

11. Processo per la preparazione di composti di formula generale I che consiste nel far reagire il metil N-(2,6-dimetilfenil)-D-alaninato di formula VI ottenuto secondo il procedimento della rivendicazione 6, con un cloruro acilico di formula generale VII, in presenza di un solvente organico inerte e di una base inorganica od organica, ad una temperatura compresa tra -20 e $+40^{\circ}\text{C}$, a dare i composti di formula generale I, secondo il seguente schema:



- R rappresenta un gruppo 2-metossimetile, un gruppo 2-furanile od un gruppo fenilmetile;

12. Processo secondo la rivendicazione 11 in cui il solvente è scelto nel gruppo costituito da idrocarburi aromatici, idrocarburi clorurati, esteri.
13. Processo secondo la rivendicazione 12 in cui il

solvente è scelto nel gruppo costituito da toluene, xilene, clorobenzene, cloruro di metilene, dicloroetano, etile acetato.

14. Processo secondo la rivendicazione 11 in cui la base inorganica è scelta nel gruppo costituito da bicarbonati ed i carbonati di sodio o potassio.

Milano, 15 GIU. 1999

G. Z.


Il Mandatario Dr. Marco GENNARI

