



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑤ Int. Cl.³: C 07 C 67/36
C 07 C 69/34
C 07 C 103/00
C 07 C 121/00

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

636 336

⑳ Numero della domanda: 1413/78

⑦ Titolare/Titolari:
Anic S.p.A., Palermo (IT)

㉒ Data di deposito: 08.02.1978

③ Priorità: 24.02.1977 IT 20641/77

⑦ Inventore/Inventori:
Ugo Romano, Milano (IT)
Franco Rivelli, Schio/Vicenza (IT)

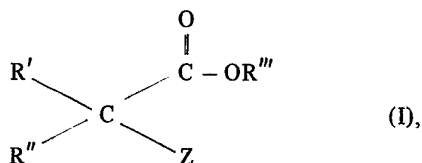
㉔ Vrevetto rilasciato il: 31.05.1983

④ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 31.05.1983

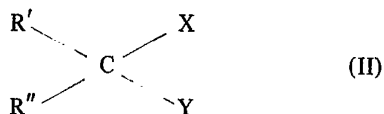
⑦ Mandatario:
Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

⑤ Processo per la sintesi di derivati dell'acido malonico.

⑦ Mediante il nuovo processo sono sintetizzati i derivati dell'acido malonico di formula (I)



Z, R', R'', R''', B e C sono definiti nella rivendicazione 1.
Il processo consiste nel far reagire un composto della formula (II)

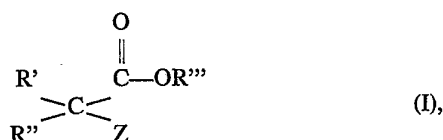


con un alcool alifatico della formula R'''OH e ossido di carbonio in presenza di una base B e un composto C. Anche X e Y sono definiti nella rivendicazione 1.

I prodotti che si ottengono sono utili intermedi per la preparazione di barbiturati e di alcune vitamine del gruppo B.

RIVENDICAZIONI

1. Processo per la sintesi di derivati dell'acido malonico di formula (I)



nella quale formula

- Z rappresenta un gruppo estereo, ammidico o nitrilico,
- R' è idrogeno, un gruppo arilico, alchilico, alchilarilico o arilalchilico,
- R'' è idrogeno, un gruppo arilico, alchilico, alchilarilico o arilalchilico,
- R''' è un radicale alchilico o alchilarilico,
- B è una base inorganica od organica ed
- C è un complesso del Palladio o Palladio metallico, consistente nel far reagire un composto della formula (II)



con un alcool alifatico dalla formula R'''OH e ossido di carbonio in presenza di una base B e un composto C, laddove

- X rappresenta un alogeno,
- Y rappresenta un alogeno uguale o diverso da X, oppure il gruppo estereo, ammidico o nitrilico non partecipante alla reazione, e
- R', R'', R''', B e C hanno il significato dato precedentemente.

2. Processo secondo la rivendicazione 1, laddove B è scelta fra i bicarbonati e carbonati di metalli alcalini o alcalino terrosi o fra gli ossidi alcalino terrosi.

3. Processo secondo la rivendicazione 1, laddove B è scelta tra le ammine terziarie alifatiche e le piridine.

4. Processo come da rivendicazione 1, laddove i complessi del Palladio sono del tipo L₁ L₂ Pd X₁ X₂, dove L₁ ed L₂ sono leganti neutri monodentati, X₁ e X₂ sono gruppi anionici monovalenti.

5. Processo come da rivendicazione 1, dove il complesso del Palladio è del tipo L'₁ Pd X₁ X₂ dove L'₁ rappresenta un legante bidentato.

6. Processo come da rivendicazione 4, dove L₁ ed L₂ sono scelte fra fosfine, arsine, stibine alchiliche o ariliche.

7. Processo come da rivendicazioni 4 e 5, dove X₁ e X₂ sono scelti fra alogeni, carbossilati, cianuri, tioalcolati, alcossicarbonili.

8. Processo come da rivendicazione 5, dove L'₁ è scelto fra fenantrolina o diarsina, dipiridili e loro derivati sostituiti.

9. Processo come da rivendicazione 1, dove il complesso del Palladio zerovalente ha la formula generale Pd L'_n, dove L' è scelto fra fosfine ariliche o alchiliche o isonitrili e dove n può variare tra 2 e 4.

10. Processo come da rivendicazione 1, dove il complesso del Palladio zerovalente ha formula generale Pd_x (CO)_y L_z con x = 1 o 3, y = 1 o 3, z = 3 o 4; L è una fosfina arilica.

11. Processo come da rivendicazione 1, condotto in presenza di una sostanza attivante.

12. Processo come da rivendicazione 11, in cui la sostanza attivante è scelta fra alogenuri e carbossilati dei metalli alcalini o alcalino-terrosi.

13. Processi come da rivendicazioni 1 a 12, condotti in presenza di solvente organico.

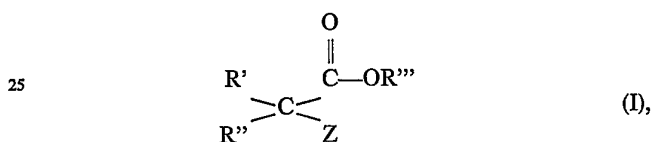
14. Processo come alla rivendicazione 13, condotto in solvente polare e aprotico.

5 15. Processo come da rivendicazione 14, dove il solvente polare e aprotico è scelto fra tetraidrofurano, diossano, tetraidropirano, mono e dialchileteri del glicole etilenico e dei glicoli omologhi, di ossietilenoisopropilenglicole, esametiltiosfamide, tetrametilensolfone.

10 16. Processo come da rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che è condotto a temperature comprese tra 50 e 200, preferibilmente tra 80 e 150°C.

17. Processo come da rivendicazione 1, dove le pressioni sono comprese fra 1 e 200 atm, preferibilmente tra 1 e 70 atm.

20 L'invenzione si riferisce a un processo per la sintesi di derivati dell'acido malonico di formula (I)



nella quale formula

- 30 — Z rappresenta un gruppo estereo, ammidico o nitrilico,
- R' è idrogeno, un gruppo arilico, alchilico, alchilarilico o arilalchilico,
- R'' è idrogeno, un gruppo arilico, alchilico, alchilarilico o arilalchilico,
- 35 — R''' è un radicale alchilico o alchilarilico,
- B è una base inorganica od organica ed
- C è un complesso del Palladio o Palladio metallico.

È noto che gli esteri degli acidi malonici vengono sintetizzati a partire dai corrispondenti alfa-alogeno esteri mediante sostituzione dell'alogeno con un gruppo nitrilico e successiva alcoolisi di quest'ultimo: tale tecnologia comporta l'uso di un reattivo altamente inquinante come il cianuro di potassio, con conseguenti gravi problemi di depurazione degli effluenti.

45 È altresì noto che i prodotti in oggetto trovano impiego nel campo delle sintesi organiche in generale e in particolare nella produzione di barbiturati, di ipnotici e delle vitamine B-1 e B-6.

Il processo secondo l'invenzione è caratterizzata nella 50 rivendicazione 1 precedente.

La base può essere scelta tra basi inorganiche come i bicarbonati e i carbonati di metalli alcalini o alcalino-terrosi e gli ossidi alcalino-terrosi e tra le basi organiche come le ammine terziarie alifatiche e le piridine.

55 A titolo di esempio fra i composti del Palladio che possono agire da catalizzatori nella reazione in oggetto si ricordano i complessi del Palladio bivalente rappresentati dalla formula generale L₁ L₂ Pd X₁ X₂ dove L₁ e L₂ sono leganti neutri monodentati, uguali o differenti, quali le fosfine le arsine e le stibine alchiliche e ariliche, (il gruppo L₁ L₂ può indicare anche un legante bidentato quale un difosfinato una diarsina, la fenantrolina o il dipiridile o i loro derivati sostituiti); mentre X₁ X₂ sono gruppi anionici, uguali o differenti, quali alogeni, carbossilati, cianuri, tioalcolati, al- 65 cossi carbonili, ecc.

Si ricordano pure i complessi del Palladio zerovalente rappresentati dalle formule PdL_n dove n = 2, 3, 4 e dove L è una fosfina alchilica o arilica o un isonitrile, e i carbonili

del Palladio zerovalente di formula $Pd_x(CO)_yL_z$ con $x = 1$ o 3 , $y = 1$ o 3 , $Z = 3$ o 4 , dove L è una fosfina arilica.

La reazione può altresì essere condotta in presenza di un promotore, che può essere scelto tra gli alogenuri o i carbosilati dei metalli alcalini o alcalino-terrosi.

La reazione può essere condotta in presenza o meno di un diluente organico, preferibilmente, ma non esclusivamente, polare o aprotico, ad esempio tetraidrofurano, diossano, tetraidropirano, mono e dialchileteri del glicole etilenico e dei glicoli omologhi, diossietilenossipropilenglicole ecc.: esametilfosfammide; N-metilpirrolidone, N, N'-dimetilformammide, tetrametilsolfone ecc.

La reazione può essere condotta a temperature variabili tra 50° e 200° , preferibilmente tra 80° e 150° , e pressioni comprese tra 1 e 200 atm, preferibilmente tra 1 e 70 atm. A titolo esemplificativo, ma non limitativo della sopraddetta invenzione si riportano alcuni esempi:

Esempio 1

Una autoclave in acciaio inossidabile è stata caricata con 24,6 g di metilcloroacetato, 15,8 g di metanolo, 19,1 g di sodio bicarbonato, 2,2 g di $PdI_2(PPh_3)_2$ e 80 cm^3 di esametilfosfammide. L'autoclave chiusa e spurgata con azoto è stata caricata con 50 kg/cm² di ossido di carbonio e riscaldata a 100° per 4 ore.

La miscela di reazione è stata analizzata per GLC e ha indicato una conversione del metilcloroacetato del 100% con una resa in dimetilmalonato del 79%.

Esempio 2

Sono stati caricati nell'autoclave 39,6 g di metilene cloruro, 7,9 g di metanolo, 25,2 g di trietilammina, 1,7 g di $PdCl_2(PPh_3)_2$ e 1,6 g di potassio ioduro.

L'autoclave è stata pressurizzata a 50 kg/cm² con ossido di carbonio e tenuta a 100°C per 8 ore. L'analisi della miscela di reazione ha evidenziato una conversione del metanolo del 25% con una selettività di dimetil malonato del 87%.

Esempio 3

Sono stati caricati in autoclave 8,0 g di cloruro di benzale, 3,9 g di metanolo, 10,5 g di 2,6 lutidina, 1,1 g di $10\text{ Pd}(OCOCH_3)(COOCH_3)(PPh_3)_2$ e 40 cm^3 di esametilfosfammide. L'autoclave è stata pressurizzata a 50 kg/cm² con ossido di carbonio e tenuta per 4 ore a 100° .

L'analisi della miscela di reazione ha mostrato formazione del dimetil estere dell'acido fenilmalonico con resa del 55%.

Esempio 4

Sono stati caricati in autoclave 37,5 g di cloroacetone nitrile, 23 g di etanolo, 10 g di ossido di magnesio, 1,8 g di $20\text{ Pd}(CO)(PPh_3)_3$ e 80 cm^3 diglyme. L'autoclave è stata pressurizzata a 50 kg/cm² di Co e tenuta a 80° per 4 ore. L'analisi della miscela di reazione ha evidenziato una conversione del 100% con una selettività a cianacetato d'etile del 68%.

25

Esempio 5

Sono stati caricati in autoclave 65 g di N, N' dietilcloroammetammide, 25 g di etanolo, 25 g di trietilammina, 1,5 g di $30\text{ Pd}(COOCH_3)_2(PPh_3)_2$ e 150 cm^3 di N, N' dimetilformammide. L'autoclave è stata pressurizzata a 50 kg/cm² di CO e tenuta a 100° per 4 ore.

L'analisi della miscela di reazione indica una conversione del 97% con una selettività dell'81% in N, N' dietilmalonammide monoetil estere.