



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 80 12 05 (P. 228295)

Pierwszeństwo: 79 12 07 Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 81 08 07

Opis patentowy opublikowano: 1987 02 20

Int. Cl.⁸ C07D 307/86

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Rhone — Poulenc Agrochimie, Lyon (Francja)

**Sposób wytwarzania 2,3-dihydro-2,2-dimetylo-7-hydroksybenzofu-
ranu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2,3-dihydro-2,2-dimetylo-7-hydroksybenzofuranu o wzorze 1.

2,3-dihydro-2,2-dimetylo-7-hydroksybenzofuran oznaczany niżej symbolem DDHB jest związkiem znanym i stosowanym do wytwarzania metylokarbaminianu 2,3-dihydro-2,2-dimetylo-7-benzofuranu, odznaczającego się wieloma zaletami związku owadobójczego, znanego pod nazwą karbofuran.

Wiadomo jest z polskiego opisu patentowego nr 58 978 i z odpowiadającego mu opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3 474 171 oraz z brytyjskiego opisu patentowego nr 999 128, że DDHB można otrzymać przez ogrzewanie o-metalliloksy-fenolu, co powoduje przegrupowanie tego związku przez przemieszczenie rodnika metallilowego z utworzeniem pochodnych pirokatechiny i następnie cyklizację niektórych tak utworzonych pochodnych, w szczególności o-metallilopirokatechiny lub 3-metallilo-1,2-dihydroksy-benzenu, z utworzeniem DDHB.

Wyżej wymienione opisy polskie i St. Zjedn. Am. opisują wytwarzanie 7-hydroksybenzofuranów przy zastosowaniu kwasów jako katalizatorów. Ponadto, przegrupowanie to można prowadzić przez ogrzewanie w masie o-metalliloksyfenolu do wysokiej temperatury bez stosowania katalizatora, przy na ogół niskiej wydajności DDHB wynoszącej według brytyjskiego opisu nr 999 128 około 48,2% wydajności teoretycznej.

2

o-metalliloksy-fenol przedstawiony jest wzorem 2, zaś o-metallilo-pirokatechina wzorem 3.

Sposób według wynalazku różni się znacznie od sposobu opisanego w opisie patentowym nr 58 978, w którym sugerowano zastosowanie katalizatorów na bazie glinianów do wytwarzania 4-hydroksybenzofuranów, gdyż absolutnie nie sugerowano tu ani nie opisano zastosowania katalizatorów glinianowych do wytwarzania 7-hydroksybenzofuranów.

Z powyższego stanu techniki nie można w żadnym przypadku przewidywać, że katalizatory takie nadają się do tego celu, ale odwrotnie, dotychczasowe dane wręcz zniechęcały do takiego postępowania.

Wiadomo jest również według Stroha i inni — Neuere Methoden der Preparativash Organischen Chemie, t. II, str. 231—246, a w szczególności str. 245, że ogrzewanie eteru 3-rzęd.-butylo-fenylowego w obecności fenolanów glinu powoduje rozszczepienie tego eteru z uwolnieniem izobutenu i przyłączeniem tego izobutenu do fenolu, przy czym tworzy się o-3-rzęd.-butylo-fenol.

Sposób opisany przez Stroh odpowiada alkilowaniu fenolu za pomocą olefiny zwróconemu w szczególności w kierunku alkilowania w pierścieniu w pozycji orto względem grupy hydroksylowej. Wynika z tego ponadto, że związek olefinowy mógłby się wytworzyć przez rozszczepienie wyjściowego eteru alkilofenylowego.

o-Metalliloksyfenol ma tę szczególną właściwość, że zawiera jednocześnie grupę fenolową oraz wiązanie nienasycone typu olefinowego. Zachowanie warunków reakcji, takich jak opisał Stroh przy ogrzewaniu o-metalliloksy-fenolu mogłoby normalnie doprowadzić do reakcji alkilowania w pozycji orto względem grupy hydroksylowej, jak to przedstawiono na schemacie.

Jest oczywiste, że reakcja proponowana w wynalazku, jest całkowicie odmiennego rodzaju niż opisana przez Stroh, albowiem według wynalazku, przyłączenie łańcucha węglowodorowego zachodzi w pozycji meta a nie orto.

Wiadomo jest wreszcie z francuskiego opisu patentowego nr 1548 441, że 2,3-dihydro-2,2-metylo-7-alkoksybenzofuran wytwarza się wychodząc z 1-alkoksy-2-metalliloksybenzenów przez przegrupowanie tych związków na 2-alkoksy-6-metallilofenole i następnie ich zcyklizowanie.

Sposób opisany w tym opisie różni się od zastrzeżonego w niniejszym wynalazku, gdyż produkt końcowy jak też produkt wyjściowy oraz bezpośrednio z niego wytworzony produkt przejściowy są pochodnymi alkoksylowymi, różnymi od produktów użytych w niniejszym wynalazku.

Celem niniejszego wynalazku jest ulepszenie sposobu wytwarzania DDHB, z wyjściowej o-metallilo-pirotechiny.

Sposób według wynalazku polega na tym, że ogrzewa się o-metallilo-pirotechinę w temperaturze 80—250°C w obecności pochodnej glinu jako katalizatora. Pochodną glinową oznacza wzór 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 takie same lub różne, oznaczają rodniki alkilowe, ewentualnie chlorowcowane, zawierające 1—20 atomów węgla.

W tych warunkach obserwuje się nieoczekiwanie, że DDHB otrzymuje się z dużą wydajnością w stosunkowo niskich temperaturach, np. 100—150°C, podczas gdy bez pochodnej glinowej, przez ogrzewanie o-metallilo-pirotechiny w tej samej temperaturze otrzymuje się DDHB z nieznaczną wydajnością, a nawet wcale nie dochodzi do tworzenia się DDHB.

o-metallilo-pirotechinę można wytworzyć przez izomeryzację termiczną o-metalliloksy-fenolu, metodą przegrupowania Claisena, do temperatury na ogół bardzo wysokiej, rzędu około 200°C, korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego.

Jako pochodne glinu stosuje się korzystnie alkoholany glinu, takie jak zwłaszcza izopropanolan glinu, ewentualnie wytworzone in situ.

Alkoholany glinu stosowane w sposobie według wynalazku można wytworzyć powszechnie znanymi metodami, na przykład przez działanie glinem na odpowiedni alkohol w środowisku bezwodnym.

Ilość stosowanych pochodnych glinu powinna być dostateczna dla umożliwienia zadowalającego przebiegu reakcji. W tym celu stosuje się 0,0005—0,3 mola pochodnej glinu na 1 mol o-metallilo-pirotechiny. Korzystnie stosuje się 0,001—0,3 mola pochodnej glinu na 1 mol produktu wyjściowego użytego do reakcji.

Temperatura, w której prowadzi się ogrzewanie

o-metallilo-pirotechiny w obecności pochodnej glinu wynosi korzystnie 100—200°C.

Przekształcenie o-metallilo-pirotechiny w DDHB sposobem według wynalazku przebiega zadowalająco bez jakiegokolwiek rozpuszczalnika.

Można je jednak również korzystnie przeprowadzić w obecności rozpuszczalnika organicznego wybranego z grupy obejmującej węglowodory aromatyczne, takie jak toluen lub o-, m- i p-kryleny, węglowodory alifatyczne, takie jak oktan lub dekan, węglowodory alifatyczne lub aromatyczne, chlorowane, jak 1,2-dwuchloro-etan lub 1,1,2-trójkloroetan, węglowodory cykloalifatyczne, jak cykloheksan, etery alifatyczne lub aromatyczne, jak anizol, ketony, jak metyloizobutyloketon, alkohole, jak izopropanol, fenole, a w szczególności zwykły fenol.

Przekształcenie sposobem według wynalazku przeprowadza się korzystnie pod ciśnieniem atmosferycznym. Można je jednak również prowadzić pod ciśnieniem różnym od atmosferycznego. Tak więc, jeśli się ma zamiar stosować rozpuszczalnik, którego temperatura wrzenia pod normalnym ciśnieniem atmosferycznym jest niższa od temperatury, w której się chce prowadzić reakcję, wtedy można ją przeprowadzić w autoklawie pod ciśnieniem wyższym od atmosferycznego.

Czas trwania reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku zależy od zastosowanej temperatury, to znaczy, że czas ten jest tym krótszy im wyższa jest temperatura. Czas trwania reakcji wynosi na ogół od 15 minut do 20 godzin.

Po zakończeniu reakcji wytworzony DDHB wyodrębnia się jakimkolwiek znanym sposobem, na przykład przez destylację. Jednakże w przypadku niektórych zastosowań może nie być koniecznym wyodrębnienie DDHB i wystarczy pozostawienie go w środowisku reakcji, które stosuje się następnie w sposób zamierzony. Pochodną glinu można usunąć przemysławając masę reakcyjną roztworem wodnym mocnego kwasu.

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Stosowana aparatura składa się z kolby pojemności 20 ml, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i mieszadło magnetyczne.

Do kolby wprowadza się kolejno 0,0207 g ($1,0 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolanu glinu i 1,7012 g ($1,037 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksyfenolu.

Mieszankę ogrzewa się, mieszając, do temperatury 130°C w ciągu 12 godzin, a następnie ochładza do temperatury pokojowej. Następnie dodaje się 20 ml 2 N roztworu wodnego kwasu solnego, 20 ml octanu etylu i miesza energicznie w rozdzielaczu. Po rozdzieleniu obu faz przemysławia się fazę organiczną 20 ml wody destylowanej, którą łączy się z fazą wodną, którą swoją drogą przemysławia się 20 ml octanem etylu, który łączy się z fazą organiczną. Połączone fazy organiczne dają 1,208 g DDHB i zawierają co najwyżej 0,195 g o-metalliloksy-fenolu nieprzereagowanego, a więc stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu wynosi 88,5%, a wydajność DDHB w odniesieniu do o-metalliloksy-fenolu wynosi 80,2%.

Próba porównawcza

Pracując w warunkach temperatury i postępując jak opisano w przykładzie I, z 1,043 g o-metalliloksy-fenolu bez zastosowania pochodnej glinu otrzymuje się mieszaninę zawierającą 0,189 g nieprzereagowanego o-metalliloksy-fenolu, 0,0126 g DDHB, 0,520 g o-metallilo-pirotechiny i 0,188 g p-metallilo-pirotechiny, czyli, że stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu wynosi 81,9%, zaś wydajność DDHB zaledwie 1,5% teoretycznej.

Na podstawie tej próby porównawczej stwierdza się, że w temperaturze 130°C, w nieobecności katalizatora, cyklizacja o-metallilo-pirotechiny na DDHB przebiega w bardzo małym stopniu, a jego wydajność jest znacznie niższa niż w obecności katalizatora.

Przykład II. Postępuje się w ten sam sposób jak w przykładzie I stosując tę samą aparaturę i biorąc do reakcji 0,0436 g ($2,1 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolanu glinu i 1,7164 g ($1,046 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksy-fenolu.

Mieszaninę ogrzewa się, mieszając, do temperatury 140°C w ciągu 6 godzin. Otrzymuje się 1,080 g DDHB i 0,343 g nie przereagowanego o-metalliloksy-fenolu, czyli że stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu wynosi 80,0% zaś wydajność DDHB 78,6% teoretycznej.

Przykład III. Postępuje się w ten sam sposób jak w przykładzie I, stosując tę samą aparaturę i biorąc do reakcji 0,0257 g ($1,2 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolanu glinu i 2,2789 g ($1,4 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksy-fenolu.

Mieszaninę ogrzewa się, mieszając, do temperatury 150°C w ciągu 1 godziny. Stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu = 75,1%.

Wydajność DDHB = 75,4% teoretycznej.

Przykład IV. Postępuje się w ten sam sposób jak w przykładzie I, stosując tę samą aparaturę i biorąc do reakcji 0,239 g ($11,5 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolanu glinu i 1,7548 g ($1,07 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksy-fenolu.

Mieszaninę ogrzewa się, mieszając, do temperatury 150°C w ciągu 15 minut. Stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu = 96,4%.

Wydajność DDHB w stosunku do teoretycznej = 71,7%.

Przykład V. Do aparatury opisanej w przykładzie I wprowadza się kolejno 0,266 g ($13,0 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolu glinu 2,156 g ($1,31 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksy-fenolu i 5 ml ksylenu.

Mieszaninę ogrzewa się, mieszając, do temperatury 140°C w ciągu 2 1/2 godziny, po czym ochładza do temperatury pokojowej. Następnie dodaje 50 ml 2N roztworu wodnego kwasu solnego i 50 ml chlorku metylenu, po czym miesza razem w rozdzielaczu. Po przesączeniu na sączku Büchnera w celu usunięcia stałych substancji i po rozdzieleniu obu faz ciekłych przemywa się fazę wodną 2 x 25 ml chlorku metylenu, który łączy się następnie z fazą organiczną.

Połączone fazy organiczne dają 1,666 g DDHB i zawierają 0,072 g nieprzereagowanego o-metalliloksy-fenolu. Stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu = 96,6%. Wydajność DDHB = 79,0% teoretycznej.

Przykład VI. Postępuje się w ten sam spo-

sób jak w przykładzie V, stosując tę samą aparaturę i biorąc do reakcji 0,244 g ($12,0 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolanu glinu, 2,1658 g ($1,32 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksy-fenolu i 5 ml p-ksylenu.

Mieszaninę ogrzewa się, mieszając, do temperatury 120°C w ciągu 3 godzin i 30 minut. Otrzymuje się 1,456 g DDHB i 0,298 g nieprzereagowanego o-metalliloksy-fenolu. Stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu = 86,2%. Wydajność DDHB = 78,0% teoretycznej.

Przykład VII. Postępuje się w ten sam sposób jak w przykładzie V, stosując tę samą aparaturę i biorąc do reakcji 0,0252 g ($1,2 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolanu glinu, 2,4384 g ($1,5 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksy-fenolu i 6 ml ksylenu.

Mieszaninę ogrzewa się, mieszając w temperaturze 140°C w ciągu 16 godzin i 30 minut. Stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu = 98,5%. Wydajność DDHB w stosunku do teoretycznej = 74,0%.

Przykład VIII. Postępuje się w ten sam sposób jak w przykładzie V, stosując tę samą aparaturę i biorąc do reakcji 0,132 g ($6,4 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolanu glinu, 2,002 g ($1,2 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksy-fenolu i 5 ml anizolu.

Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 130°C mieszając w ciągu 6 godzin. Stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu = 86,9%. Wydajność DDHB w stosunku do teoretycznej = 74,8%.

Przykład IX. Postępuje się w ten sam sposób jak w przykładzie V, stosując tę samą aparaturę i biorąc do reakcji 0,822 g ($40 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolanu glinu, 2,119 g ($1,3 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksy-fenolu i 5 ml n-dekanu.

Mieszaninę ogrzewa się, mieszając w temperaturze 100°C w ciągu 1 godziny. Otrzymuje się mieszaninę zawierającą 1,286 g DDHB, 0,177 g ($0,11 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metallilo-pirotechiny lecz nie zawierającą zupełnie o-metalliloksy-fenolu. Stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu = 100,0%. Wydajność DDHB w stosunku do teoretycznej = 60,7%.

Przykład X. Do autoklawu ze stali nierdzewnej pojemności 25 ml wprowadza się kolejno 0,237 g ($11,6 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolanu glinu, 2,0473 g ($1,24 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksy-fenolu i 6 ml alkoholu izopropylowego.

Autoklaw ogrzewa się do temperatury 150°C w ciągu 3 godzin w łaźni zawierającej stop Woda, po czym ochładza się do temperatury pokojowej. Mieszaninę reakcyjną częściowo zatęża się, a następnie zadaje 50 ml 2N roztworu wodnego kwasu solnego i 50 ml chlorku metylenu. Dalszy tok postępowania taki sam jak w przykładzie V.

Otrzymuje się 1,564 g DDHB i 0,036 g nieprzereagowanego o-metalliloksy-fenolu. Stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu = 98,2%. Wydajność DDHB w stosunku do teoretycznej = 77,8%.

Przykład XI. Postępuje się w ten sam sposób jak w przykładzie X, stosując ten sam autoklaw i biorąc do reakcji 0,263 g ($12,9 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolanu glinu, 2,0087 g ($1,22 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksy-fenolu i 6 ml n-dekanu.

Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 150°C w ciągu 3 godzin, a następnie traktuje identycznie

jak w przykładzie X. Stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu = 98,6%.

Wydajność DDHB w stosunku do teoretycznej = 73,5%.

Przykład XII. Postępuje się w ten sam sposób jak w przykładzie X, stosując ten sam autoklaw i biorąc do reakcji 0,263 g ($12,9 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolanu glinu, 2,284 g ($1,4 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksy-fenolu i 6 ml p-ksylenu.

Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 200°C w ciągu 30 minut, a następnie traktuje identycznie jak w przykładzie X. Stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu = 99,6%.

Wydajność DDHB w stosunku do teoretycznej = 71,0%.

Przykład XIII. Do aparatury opisanej w przykładzie I wprowadza się kolejno 0,039 g ($14,3 \cdot 10^{-4}$ mola) sproszkowanego glinu uprzednio zdepasywowanego przez potraktowanie roztworem wodnym kwasu solnego, 2,186 g ($1,33 \cdot 10^{-2}$ mola) o-metalliloksy-fenolu i 10 ml p-ksylenu.

Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 140°C. Następnie dodaje się około 1 mg chlorku rtęciowego po czym natychmiast zachodzi wydzielanie się wodoru powstającego w reakcji metalicznego glinu z częścią ortometalliloksy-fenolu, z wytworzeniem fenolanu o wzorze $Al(OH)_3$, w którym R oznacza rodnik ortometalliloksyfenylowy.

Mieszaninę utrzymuje się, mieszając, w temperaturze 140°C w ciągu 1 godziny i 30 minut, po czym chłodzi do temperatury pokojowej. Dalszy tok postępowania identyczny jak opisano w przykładzie V.

Otrzymuje się 1,093 g DDHB i 0,768 g nieprereagowanego o-metalliloksy-fenolu. Stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu = 64,9%.

Wydajność DDHB w stosunku do teoretycznej = 77,1%.

Przykład XIV. Do aparatury opisanej w przykładzie I załaduje się 0,0305 g ($1,0 \cdot 10^{-4}$ mola) $(C_6H_5O)_2Al$ wytworzonego w oddzielnej operacji przez działanie izopropanolanu glinu na fenol i 1,6017 g ($9,77 \cdot 10^{-3}$ mola) o-metalliloksy-fenolu.

Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 130°C w ciągu 15 godzin, a następnie traktuje identycznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się 0,338 g nieprereagowanego o-metalliloksy-fenolu i 0,975 g DDHB. Stopień przereagowania o-metalliloksy-fenolu = 78,9%.

Wydajność DDHB w stosunku do teoretycznej = 75,6%.

Przykład XV. Do autoklawu tytanowego załaduje się 12,0 g 96,4%-go o-metalliloksy-fenolu zawierającego co najwyżej 1,17% DDHB oraz 108 g n-oktanu.

Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 200°C w ciągu 1 1/2 godziny, po czym chłodzi. Masę reakcyjną następnie zataża się do całkowitego usunięcia n-oktanu. Analiza otrzymanego surowego produktu (11,93 g) wykazuje że o-metalliloksy-fenol całkowicie zniknął w mieszaninie reakcyjnej przekształcając się zasadniczo w metallilo-pirotechniny, głównie w o-metallilo-pirotechninę.

Do aparatury opisanej w przykładzie I wprowadza się kolejno 0,013 g ($0,6 \cdot 10^{-4}$ mola) izopropanolanu glinu i 1,3871 g otrzymanego wyżej surowego produktu.

Mieszaninę ogrzewa się, mieszając, do temperatury 130°C w ciągu 5 godzin i 30 minut, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i traktuje identycznie jak w przykładzie I.

Otrzymuje się roztwór w octanie etylu zawierający 0,960 g DDHB. Roztwór ten nie zawiera nieprereagowanego o-metalliloksy-fenolu ani nieprereagowanej o-metalliloksy-pirotechniny. Wydajność DDHB w stosunku do teoretycznej = 70,1%.

Zastrzeżenia patentowe

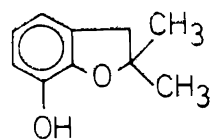
1. Sposób wytwarzania 2,3-dihydro-2,2-dwumetylo-7-hydroksybenzofuranu o wzorze 1 przez ogrzewanie w temperaturze 80—250°C o-metallilo-pirotechniny, **znamienny tym**, że ogrzewanie prowadzi się w obecności 0,0005—0,3 mola pochodnej glinu o wzorze 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 , takie same lub różne oznaczają rodniki alkilowe, ewentualnie chlorowcowane, zawierające 1—20 atomów węgla.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako pochodną glinu stosuje się niższy alkanolan glinu.

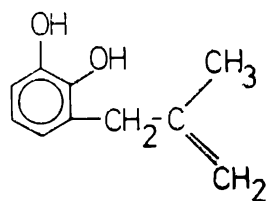
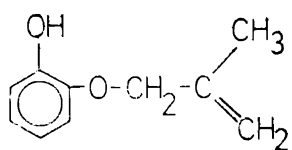
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się 0,001—0,3 mola pochodnej glinu na 1 mol wziętego do reakcji produktu wyjściowego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako pochodną glinu stosuje się izopropanol glinu.

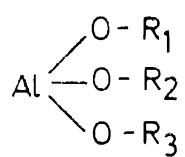
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ogrzewanie o-metallilo-pirotechniny przeprowadza się w obecności rozpuszczalnika organicznego.



WZÓR 1

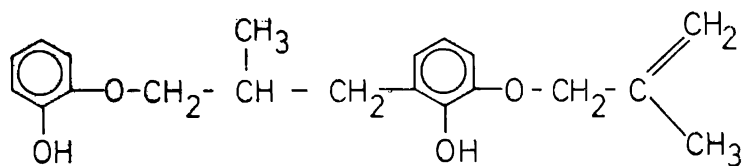


WZÓR 2



WZÓR 3

WZÓR 4



SCHEMAT