

330978

RAN 4440/95



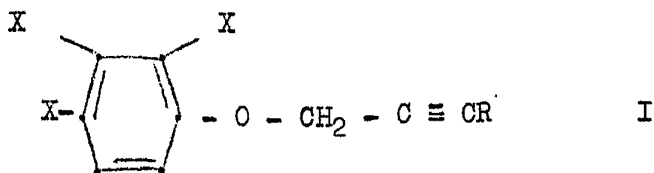
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETÉRES PROPINÍLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos éteres propinílicos, de la fórmula general



5. en la que X representa halógeno (de preferencia,

= 2 =



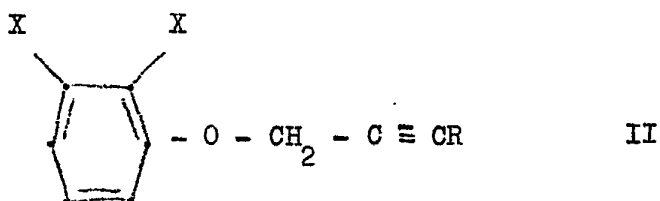
los halógenos centrales, bromo y cloro, que pueden ser iguales o diferentes) y R representa hidrógeno o yodo,

y a procedimiento para su preparación.

5. Los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse:

a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



15.

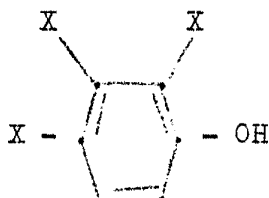
en la que X y R tienen el significado expuesto antes,

20. con un agente halogenante, en un medio ácido; o

b) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



= 3 =



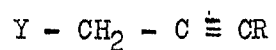
III

en la que X tiene el significado expuesto
antes,

5.

con una propina de la fórmula general

10.



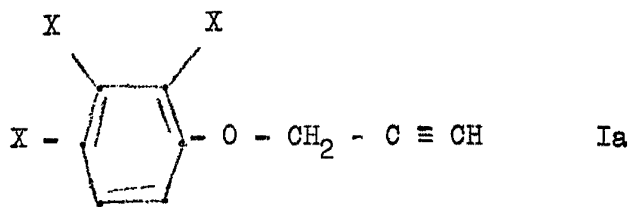
IV

en la que Y es halógeno (de preferencia, bromo) y
R tiene el significado expuesto antes,

15.

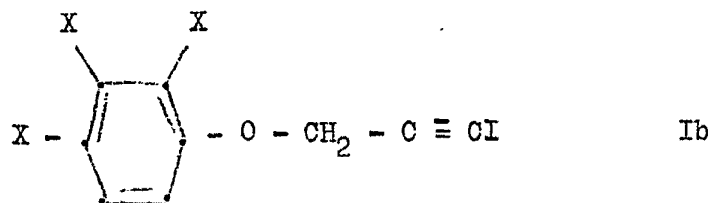
y, si se desea, yodando cualquier compuesto obtenido, de la
fórmula general

= 4 =



en la que X tiene el significado expuesto
antes,

5. para formar un compuesto de la fórmula general



10. en la que X tiene el significado expuesto antes.

La halogenación de los compuestos de la fórmula II según el procedimiento a) anterior, se efectúa apropiadamente por tratamiento con un hipohalito, como el hipoclorito potásico o sódico, en un medio ácido, de preferencia una solución acidoacuosa. En calidad de ácido puede emplearse cualquiera

15.



- de los ácidos ordinarios, tanto orgánicos como inorgánicos, por ejemplo un ácido alifático como el ácido acético, el ácido fórmico, etc.; ácidos minerales como el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, etc. La reacción puede efectuarse convenientemente utilizando como disolvente la solución ácidoacuosa o, en alternativa, en un disolvente inerte miscible con el agua, como el dioxano, el tetrahidrofurano y análogos.
5. La temperatura de la reacción no es crítica, aunque por conveniencia se prefiere actuar a la temperatura ambiente o a temperatura superior a ésta.
- 10.

La halogenación de los compuestos de la fórmula II constituye un método particularmente nuevo y fácil para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

15. La propinilación del fenol de la fórmula III según el procedimiento b) anterior, se efectúa convenientemente haciendo reaccionar el fenol de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV en el que Y es bromo, es decir, con 3-bromo-propina o con 3-bromo-1-yodopropina. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un aceptor de ácido. En calidad de aceptor de ácido puede emplearse cualquier base apropiada; por ejemplo, un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino. La reacción se lleva a cabo apropiadamente en un disolvente inerte. de preferencia un disolvente polar, por ejemplo cetonas como la acetona. La temperatura de reacción
20. no es crítica, pero se prefiere actuar a temperatura elevada,
- 25.

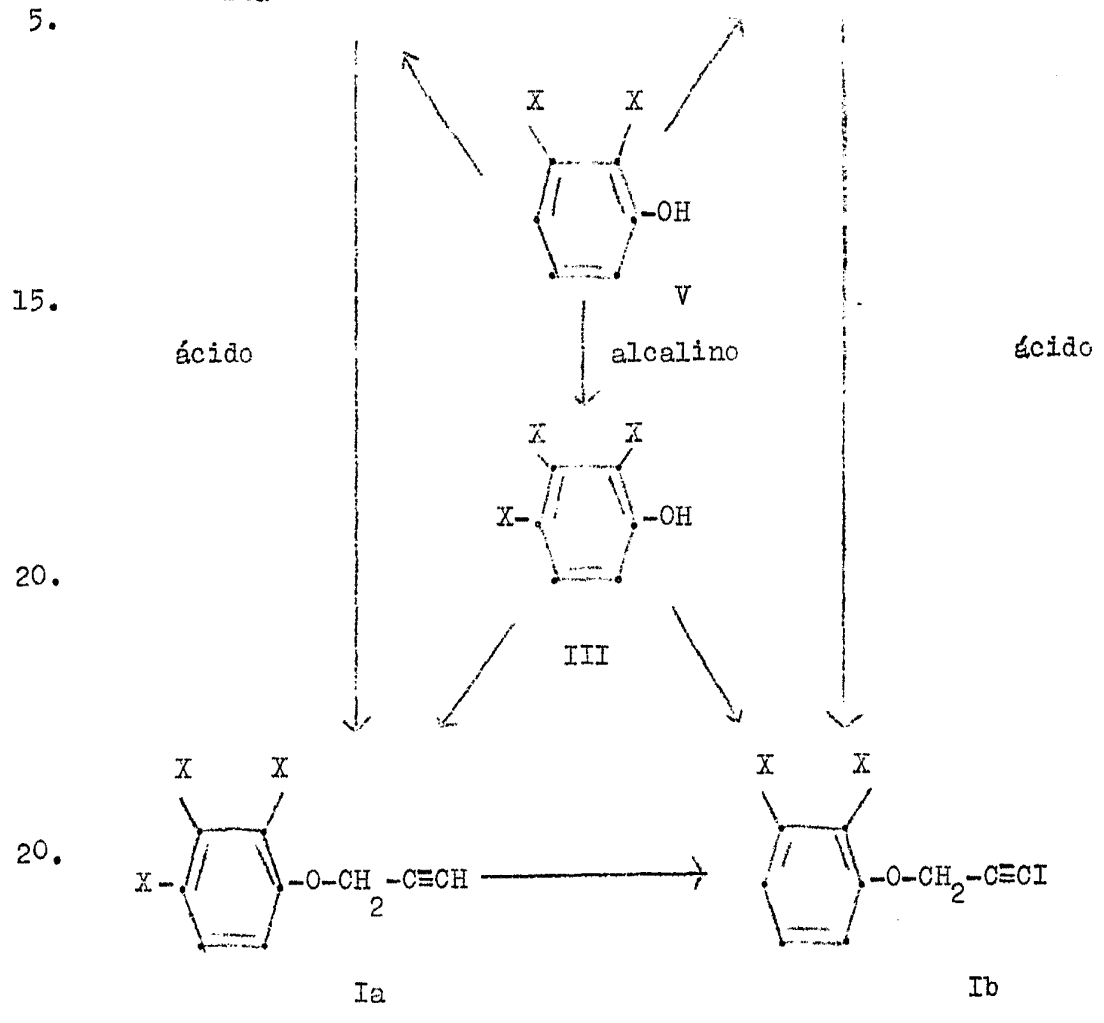
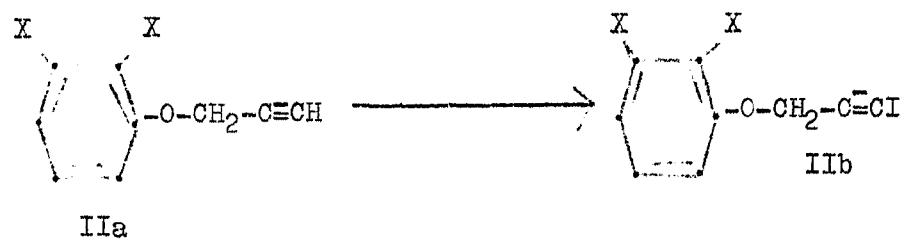


= 6 =

a ser posible a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

- La yodación del éter propinílico de la fórmula Ia para obtener el éter yodopropinílico de la fórmula Ib puede
5. llevarse a cabo fácilmente utilizando procedimientos usuales para yodar los compuestos acetilénicos; por ejemplo, mediante tratamiento con yodo en presencia de una base fuerte, como el hidróxido sódico, de preferencia actuando a temperatura entre 0° aproximadamente y 30°C aproximadamente.

 10. Una visión comprensiva de los procedimientos de este invento y de la preparación de los materiales de partida puede obtenerse refiriéndose al diagrama de circulación que sigue:





Los compuestos de partida de las fórmulas IIIa y I Ib pueden obtenerse a partir del dihalofenol correspondiente de la fórmula V por propinilación del fenol V que se ha descrito antes al tratar del fenol III.

5. El trihalofenol de partida de la fórmula III puede obtenerse a partir del dihalofenol V por halogenación en medio alcalino.

- Los nuevos compuestos de este invento son útiles como agentes antibacterianos y antifungosos y tienen también útiles propiedades insecticidas. El éter 2,3,4-triclorofenil-3-yodo-2-propinílico se distinguen particularmente por su destacada actividad antibacteriana y antimicótica, mientras que el éter 2,3,4-triclorofenil-2-propinílico es notable por sus propiedades insecticidas, especialmente cuando se le usa en combinación con carbamatos insecticidas, como el N-metil-1-naftil-carbamato. Tales combinaciones insecticidas han demostrado ser particularmente tóxicas para las moscas domésticas.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de este invento, cuando se usan por sus propiedades antibacterianas y antimicóticas, pueden emplearse solo o junto con otros ingredientes activos. Se los puede formular con vehículos inertes, sólidos o líquidos, en formas de dosificación apropiadas, tales como ungüentos, pulverizaciones, etc. Cuando se emplean por su actividad
- 20.



- insecticida, los compuestos de este invento pueden formularse en composiciones insecticidas convencionales, tales como pulverizaciones, polvos, etc., junto con materiales de vehículo inertes, sólidos o líquidos, y/o con otros materiales activos. Resultan particularmente útiles en la preparación de composiciones insecticidas que comprenden de 0,2 a 10 partes en peso de un éter 2,3,4-trihalofenil-propargílico por parte de un carbamato insecticida, por ejemplo el 1-naftil-N-metil-carbamato. Los nuevos compuestos y procedimientos se comprenderán más fácilmente a base de los ejemplos que siguen. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 1.

Preparación del 2,3,4-triclorofenol

15. En un matraz de 250 cc se depositaron 13,0 g de 2,3-diclorofenol y 20 cc de alcohol metílico. A la solución agitada se añadieron 35 g de una solución acuosa al 17% de hipoclorito sódico, en un período de 15 minutos y mientras se mantenía la temperatura interna a 25-30°C. Después de agitar durante
20. 10 minutos, se añadieron gradualmente 10 g más de la solución de hipoclorito. Se agitó durante 1 hora a 20-25°C y luego se enfrió la mezcla en un baño de agua helada y se la acidificó con 50 cc de ácido clorhídrico 6-n, acuoso. Se extrajo la mezcla



- por tres veces con 100 cc de cloruro de metileno, se la secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó en vacío, con lo que se obtuvieron 16 g de un aceite. Se disolvió este aceite en 75 cc de éter de petróleo (de punto de ebullición 30-60°) y, después de templar en un baño de hielo, se filtraron los cristales formados, con lo que se obtuvo 2,3,4-triclorofenol, de punto de fusión 75-77°.
- 5.

EJEMPLO 2.

10. Preparación de éter 2,3-diclorofenil- y 2,3,4-triclorofenil-2-propinílico

- En un matraz de 2 litros se depositaron 200 g de 2,3-diclorofenol, 160 g de 3-bromopropina, 186 g de carbonato potásico anhidro y 1,0 litro de acetona pura. Después de someter la mezcla reaccional a reflujo y agitación durante 8 horas, se la enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró la materia sólida y se la lavó bien con 500 cc de acetona. Luego se evaporó el disolvente a 60°, en vacío y se disolvió el residuo en 700 cc de etanol. Se filtraron los cristales que se formaron al templar en un baño de agua helada y se los lavó bien con 500 cc de agua. Después de secar durante 48 horas en un secador de vacío, con cloruro cálcico anhidro como secante, se obtuvo éter 2,3-diclorofenil-2-propinílico, de punto de fusión 47-49°C.
- 15.
- 20.



Por procedimiento análogo, se obtuvo éter 2,3,4-triclorofenil-2-propinílico, empleado 2,3,4-triclorofenol del ejemplo 1 como material de partida.

EJEMPLO 3.

5. Preparación del éter 2,3,4-triclorofenil-2-propinílico

En un matraz de 500 cc se depositaron 16,0 g de éter 2,3-diclorofenil-2-propinílico y 175 cc de ácido acético glacial. A la solución agitada se añadieron 35 g de una solución acuosa al 17% de hipoclorito sódico, en un período de 10. 5 minutos y dejando que la temperatura alcanzara los 35°C. Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron de una vez 10 g más de solución de hipoclorito. El precipitado que resultó después de agitar durante 15 minutos se diluyó con 150 cc de agua y se filtró. Después de secar durante 24 horas en un 15. secador de vacío, con cloruro cálcico anhidro como secante, se obtuvo éter 2,3,4-triclorofenil-2-propinílico, de punto de fusión 76-78°C.

EJEMPLO 4.

Preparación de éter 2,3-diclorofenil- y 2,3,4-triclorofenil-3-yodo-2-propinílico.

20. En un matraz de 250 cc se depositaron 8,1 g de 2,3-diclorofenol, 14,7 g de 1-yodo-2-bromopropina, 8,3 g de carbonato potásico y 150 cc de acetona pura. Después de someter la mezcla



= 12 =

- reaccional a reflujo y agitación durante 8 horas, se la enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró la materia sólida y se lavó ésta bien con 200 cc de acetona. Luego se evaporó el disolvente a 60°C, en vacío, y se disolvió el residuo en 200
5. cc de éter de petróleo (de punto de ebullición 30-60°C). Los cristales que se formaron al templar en un baño de agua helada se filtraron y se secaron durante 24 horas en un secador de vacío, con cloruro cálcico anhidro como secante, para obtener éter 2,3-diclorofenil-3-yodo-2-propinílico, de punto de fusión 59-60°C.
10. Por procedimiento análogo se preparó también éter 2,3,4-triclorofenil-3-yodo-2-propinílico, utilizando 2,3,4-triclorofenol del ejemplo 1 como material de partida.

EJEMPLO 5.

Preparación del éter 2,3-diclorofenil-3-yodo-2-propinílico

15. En un matraz de 1 litro se depositaron 28,8 g de éter 2,3-diclorofenil-2-propinílico, preparado como antes, y 300 cc de metanol puro. A la solución, enérgicamente agitada, se añadieron simultáneamente 48 g de yodo en pequeñas porciones y 180 cc de una solución acuosa al 10%
20. de hidróxido sódico, gota a gota y en un período de 15 minutos, mientras se mantenía la temperatura de la reacción a 20-25° por medio de un baño de agua helada. Después



- de agitar durante 30 minutos más a la temperatura ambiente, se filtró el precipitado resultante y se le lavó bien con 200 cc de agua. Se secó la materia sólida durante 24 horas en un secador de vacío, con cloruro cálcico anhidro como secante, y
5. se obtuvo éter 2,3-diclorofenil-3-yodo-2-propinílico, de punto de fusión 58-59°C.

EJEMPLO 6.

Preparación del éter 2,3,4-triclorofenil-3-yodo-2-propinílico

- En un matraz de 500 cc se depositaron 6,4 g de éter
10. 2,3-diclorofenil-3-yodo-2-propinílico y 120 cc de ácido acético glacial. A la solución, agitada, se añadieron 8,4 g de una solución al 17% de hipoclorito sódico, en un período de 5 minutos y dejando que la temperatura llegara a 40°C. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió de golpe 1,0 g de la so-
15. lución de hipoclorito, se agitó a 25°C durante 2 horas más y se diluyó la mezcla reaccional con 100 cc de agua. Los cristales que se formaron se filtraron y se lavaron bien con agua, y la materia sólida se disolvió en 20 cc de éter de petróleo (de punto de ebullición 30-60°C) y se templó en el refrigerador. Los
20. cristales, filtrados, dieron éter 2,3,4-triclorofenil-3-yodo-2-propinílico, de punto de fusión 114-115°C.



EJEMPLO 7.

Por procedimiento análogo al del Ejemplo 5, se preparó también éter 2,3,4-triclorofenil-3-yodo-2-propinílico, a partir del correspondiente éter 2,3,4-triclorofenil-2-propinílico.

5. EJEMPLO 8.

	<u>Formulación de crema</u>	<u>Por ciento</u>
	Eter 2,3,4-triclorofenil-3-yodo-2-propinílico	1.02
10.	ácido esteárico	13.50
	aceite mineral ligero	1.35
	monoestearato de sorbitan (Span 60)	2.25
	p-hidroxibenzoato de metilo (Nipagin)	0.08
	p-hidroxibenzoato de propilo (Nipasol)	0.02
15.	sorbitol	4.50
	monoestearato de polihidroxietilensorbitan (Tween 60)	1.60
	agua destilada c. s. hasta	100
	pH (aproximadamente)	5.1
20.	b) <u>Formulación de polvos</u>	
	Eter 2,3,4-triclorofenil-3-yodo-2-propinílico	1 g
	talco	94 g
	estearato de magnesio	5 g



c) Tintura al 1 por ciento

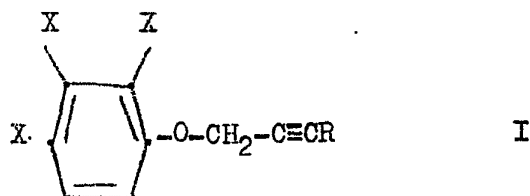
	Eter 2,3,4-triclorofenil-3-yodo-2-propinílico	1 g
	alcohol isopropílico	70 g
	acetato amónico	0,1 g
5.	edetato disódico	0,01 g
	agua destilada c.s.	hasta 100 cc



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense nº 485 911 del 8 de septiembre de 1965:

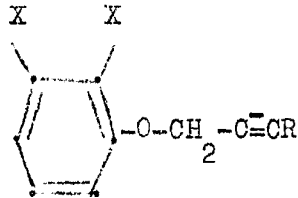
5. 1. Un procedimiento para la preparación de éteres propinlicos, de la fórmula general



en la que Y representa halógeno y R representa hidrógeno o yodo,

caracterizado por:

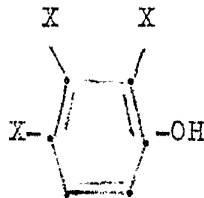
10. a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



II

en la que X y R tienen el significado expuesto antes,

5. con un agente halogenante, en un medio ácido; o
- b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

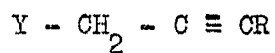


III

en la que X tiene el significado expuesto antes,

10. con una propina de la fórmula general

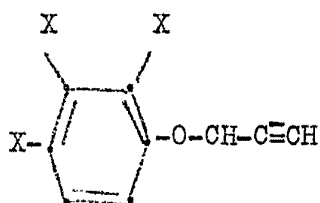
= 18 =



IV

en la que Y es halógeno y R tiene el significado expuesto antes,

y, si se desea, yodar cualquier compuesto obtenido, de la
5. fórmula general

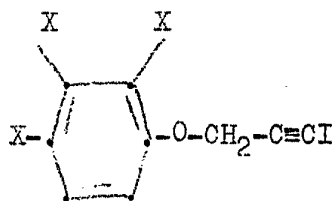


Ia

en la que X tiene el significado expuesto antes,

para formar un compuesto de la fórmula general

10.



Ib

en la que X tiene el significado expuesto antes.



2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, en el que X es cloro.

3. Un procedimiento para la preparación de éteres propinlicos.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 19 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 7 de septiembre de 1966

P.a.

JAI ME ISERN

A. D.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right. Below the signature, the name "JAIME ISERN" is printed in a small font.