

2-3-73



SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLAS. <i>Aol</i> <i>Leol</i>
SUBCLASE <i>M</i> <i>c</i>

PATENTE DE INVENCIÓN

Le A 12 438-Sp.

383330

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-(4-CLOROFENILTIOMETIL)-
-FTALIMIDA.-

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad ale-
mana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

La presente invención se refiere a un procedi-
miento químicamente peculiar para la obtención de N-(4-
clorofeniltiometil)-ftalimida que, como es sabido, se
emplea como fungicida. (Véase la patente belga 699 169).

5.

Ya es sabido que se obtienen los compuestos men-

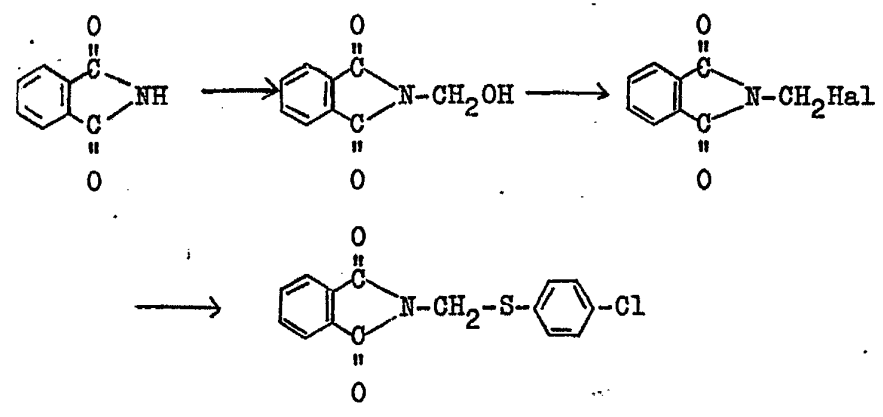


cionados si N-halogenometil-ftalimida se hace reaccionar con 4-clorotiofenol en presencia de un aceptor de ácido (véase la patente arriba mencionada). Este procedimiento tiene sin embargo el inconveniente de que el N-halogenometil-ftalimida, necesario como producto de partida, solo se puede obtener a

5.

partir de la ftalimida según una síntesis relativamente incómoda, de dos etapas y, por lo tanto, lenta y poco económica, de manera que para la obtención de ftalimida se han de pasar tres etapas de reacción independientes según el esquema siguiente:

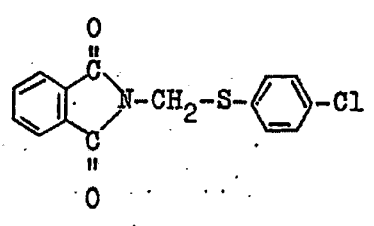
10.



20.

Se ha descubierto ahora que la conocida N-(4-clorofenil-tiometil)-ftalimida de fórmula

25.

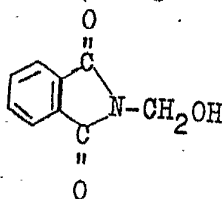


se obtiene en forma especialmente sencilla si el ftalimidometilol de fórmula

2-3-73



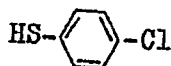
383330



(III)

5.

se hace reaccionar con 4-clorotiofenol de fórmula



(IV)

10.

en presencia de ácido sulfúrico concentrado en un disolvente inerte, no miscible con el ácido sulfúrico, a temperaturas entre 20 y 80°C en un sistema bifásico.

15.

Es de considerar extraordinariamente sorprendente que bajo estas condiciones de reacción se obtenga el producto final deseado de fórmula (I), pues es sabido (véase *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 42, 1170 (1909)) que los tiofenoles y en ácido sulfúrico concentrado reaccionan entre sí con formación de disulfuros y ácido sulfuroso.

20.

También es conocido (véase la patente alemana 134.979) que el ftalimid-metilol, al ser tratado con ácido sulfúrico concentrado, se transforma en bis-ftalimidometiléter con disociación de agua. Era por lo tanto de esperar que estas reacciones conocidas hicieran imposible el curso de reacción según la presente invención. También es conocido (véase la

25.

patente alemana 134.979) que el ftalimid-metilol reacciona en presencia de ácido sulfúrico concentrado con compuestos aromáticos, por ejemplo también con fenoles, con sustitución en el núcleo ("Reacción de Tscherniac"). Como el 4-clorotiofenol es asimismo un compuesto aromático había que contar,

30.

por lo tanto, en su empleo con una sustitución en el núcleo.

383330

2 SEP.



- En la realización del procedimiento según la presente invención es además sorprendente el elevado rendimiento en producto final de fórmula (I) pues al emplear tiofenol, que es químicamente muy similar al 4-clorotiofenol empleado según la presente invención, se logra, en condiciones de reacción iguales, solo un rendimiento comparativamente bastante más reducido del correspondiente producto de reacción, de manera que la reacción de tiofenol en lugar de 4-clorotiofenol según el procedimiento de la presente invención es prácticamente sin importancia (véase el ejemplo comparativo 1).

- En la literatura (Journal of Chemical and Engineering Data 11 (1966) 620-621) se informa sobre la reacción de 4-clorotiofenol con dietilamina y formaldehído en presencia de agua. El dietilamino-metilol, que se presenta como producto intermedio, reacciona según esto sin catalizador y demás aditivos con 4-clorotiofenol con disociación de agua a la 4-clorofeniltiometil-dietil-amina. Estas condiciones de reacción no conducen, al emplear ftalimida en lugar de dietilamina, o bien al emplear ftalimida-metilol en lugar del dietilamino-metilol formado intermediariamente, a ninguna reacción (véase el ejemplo comparativo 2) tampoco cuando la basicidad que falta, en comparación con la dietilamina, se compensa mediante adición de un equivalente en trietilamina (véase ejemplo comparativo 3).

- En general, la reacción de la presente invención no se puede realizar en presencia de agua, tampoco está presente la cantidad en sí necesaria de ácido sulfúrico (véase el ejemplo comparativo 4). Tampoco en medio de reacción anhidro se presenta una reacción correspondiente a la reac-

383330

2 SEP



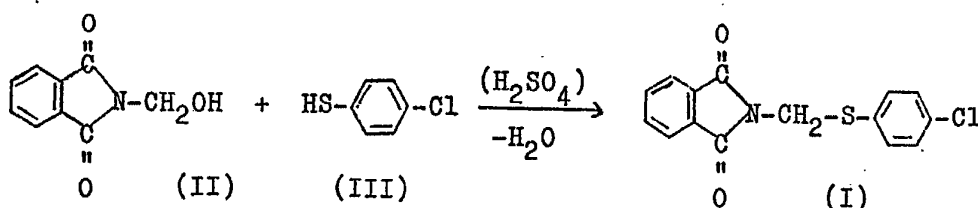
5. ción según la presente invención si no se emplean aditivos (véase el ejemplo comparativo 5) o si en lugar del ácido sulfúrico concentrado se emplean otros aditivos ácidos, tal como por ejemplo ácido toluenosulfónico, ácido clorosulfónico o cloruro de hidrógeno gaseoso (véase el ejemplo comparativo 6).

10. De todo esto se desprende que la reacción según la presente invención representa un método de obtención estrechamente limitado, no capaz de ser generalizado, especial para el producto de reacción de fórmula (I).

15. El procedimiento de la presente invención muestra una serie de ventajas. Así, en primer lugar su sencilla realización técnica, así como una disminución de las etapas de reacción. Además se suprime en el procedimiento de la presente invención el empleo de un aceptor de ácido, así como la eliminación de la sal formada de éste.

El desarrollo de la reacción de la presente invención se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmulas:

20.



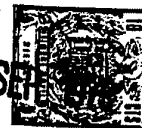
25.

Los productos de partida están definidos por las fórmulas (II) y (III) y son en general conocidos.

30. Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes que no se mezclan con el ácido sulfúrico concentrado y que no reaccionan con él. Entre

6
383330

2



estos se encuentran preferentemente los hidrocarburos alifáticos clorados, tales como el dicloenotano el cloroformo y el tetracloruro de carbono.

5. Las temperaturas de reacción pueden variar en un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 20 y 80°C, preferentemente entre 40 y 60°C.

10. Para la realización del procedimiento de la presente invención se emplean cantidades aproximadamente equimolares de los productos de partida, se mezclan estos con el diluyente y a la mezcla se agrega una cantidad aproximadamente equimolar de ácido sulfúrico. Después de agitar durante aproximadamente una hora a 40 a 50°C se aísla el producto de reacción agregando hielo, separando el ácido sulfúrico o extrayéndole por lavado con agua, secando la solución, eliminando el disolvente bajo presión reducida, haciendo cristalizar el residuo con poca acetona u otro disolvente adecuado, filtrando en vacío el producto de reacción cristalino y secando en corriente de aire.

15. Según una forma de ejecución especial del procedimiento de la presente invención se obtiene el producto de reacción de fórmula (I) en forma más sencilla aún, si en lugar del ftalimid-metilol de fórmula (II) se emplea en la reacción ftalimida y paraformaldehído. De esta manera se suprime la obtención independiente y el aislamiento del ftalimid-metilol, de manera que para la obtención del producto final, partiendo de ftalimida, sólo se necesita un solo recipiente de reacción. En la realización de esta forma de ejecución especial se emplean cantidades aproximadamente equivalentes de ftalimida y paraformaldehído, se mezcla con el diluyente, se agrega una cantidad equimolar de
- 20.
- 25.
- 30.

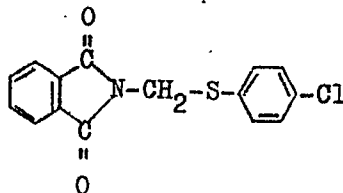


- ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se deja, agitando durante unos 30 minutos, a 40 a 50°C. Después se agrega la cantidad equimolar de 4-clorotiofenol y se sigue agitando durante aproximadamente una hora a 40 a 50°C. El aislamiento del producto de reacción se efectúa de forma idéntica a la que se ha indicado más arriba.

Los ejemplos siguientes explican con más detalle el procedimiento de la presente invención:

Ejemplo 1

10.



15.

En un matraz de tres cuellos, de 2 l. de capacidad, con dispositivo agitador y refrigerador al reflujo se mezclan 177,2 g (1 mol) de N-hidroximetil-ftalimida, 144,6 g (1 mol) de 4-clorotiofenol y 800 cc de cloruro etilénico. A esta mezcla se agregan en el transcurso de unos

20.

5 minutos, a unos 35°C, 100 g (aprox. 1 mol) de ácido sulfúrico concentrado (al 95 - 97 %). Después de algunos minutos se disuelve lo insoluble bajo reacción débilmente exotérmica. La mezcla se deja continuar reaccionando a 40 a 50°C durante una hora bajo agitación y después se enfría a 20°C.

25.

Para la elaboración del producto de reacción se agregan 100 g de trozos de hielo, se separan las fases y la fase orgánica se lava hasta neutralidad mediante agitación con lejía sódica al 5 % y agua. La solución se seca con 100 g de sulfato sódico y bajo presión reducida se libera del disolvente hasta que finalmente a una temperatura del baño de 100°C existe un vacío

30.

383330

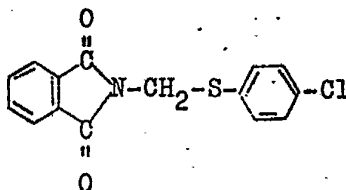
2 SER.



- de 15 mm Hg. La fusión caliente (293,8 g = 96,8 % de la teoría) se mezcla con 290 cc de acetona y bajo agitación se enfría en un baño de hielo hasta que cristalice. Después de agitar aproximadamente durante una hora a -12°C
5. se filtra por succión el contenido del matraz a través de un filtro de vacío y el residuo de filtración se lava ulteriormente dos veces, cada una con 50 cc de acetona fuértemente enfiada. Después de secar al aire se obtienen 219,2 g de un polvo cristalino incoloro con el punto de
10. fusión 97 a 98°C . El contenido en sustancia activa determinado analíticamente asciende a un 97,8 % y el rendimiento a un 72,2 % de la teoría.

Ejemplo 2

15.



- En un matr4z de tres cuellos, de 2 l. de capacidad, con dispositivo agitador y refrigerador al reflujo se mezclan 147,1 g (1 mol) de ftalimida, 30 g (1 mol) de paraformaldehido y 600 cc de cloruro etil4nico. A esta mezcla se agregan, bajo agitación, a unos 35°C 100 g (aprox. 1 mol) de 4cido sulf4rico concentrado (95 - 97 %). La mezcla se agita durante unos 30 minutos a 40 a 50°C . Se forma al principio una suspensi4n de producto coposo-blando que m4s adelante asume una forma de bolas pequefias distribuidas. Continuando la agitaci4n se vierte muy r4pidamente una soluci4n de 144,6 g (1 mol) de 4-clorotiofenol en
- 20.
- 25.
30. 200 cc de cloruro etil4nico y la mezcla se deja reaccionar

383330



- durante aproximadamente una hora bajo agitación a 40 a 50°C. Después de enfriar a 20°C se elabora el preparado como se ha descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 207,0 g de un polvo cristalino incoloro con el punto de fusión 97 a 98°C. El contenido en sustancia activa, determinado analíticamente, asciende a un 97,7 % y el rendimiento a un 68,2 % de la teoría. Del ejemplo comparativo 1 se desprende que al emplear el procedimiento de la presente invención para la obtención de N-(feniltiometil)-ftalimida no se puede obtener un rendimiento de importancia práctica.
- 5.
- 10.

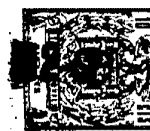
Ejemplo comparativo 1

- A una mezcla de 53,2 g (0,3 moles) de N-hidroximetil-ftalimida, 33,3 g (0,3 moles) de tiofenol y 250 cc de cloruro etilénico se agregaron bajo agitación a 35°C, 30,0 g (unos 0,3 moles) de ácido sulfúrico concentrado (al 95-97 %) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 40 a 50°C. Después de enfriar se retiró el ácido sulfúrico como en el ejemplo 1 y 2 y la solución se lavó hasta neutralidad y se secó. Un cromatograma de capa delgada de esta solución en gel de sílice en el sistema benceno-acetona 19:1 y éter de petróleo-acetona 9:1 ya demostró que se habían formado muchos más productos secundarios que en las reacciones según los ejemplos 1 y 2. Después de la elaboración del producto de reacción, efectuada de modo análogo al ejemplo 1 y 2, no se lograron, a pesar de varios ensayos, rendimientos superiores a un 37 % de la teoría, lo que correspondió a 29,9 g.
- 15.
- 20.
- 25.

Se obtuvieron cristales incoloros de punto de fusión 121-123°C.

30. De los siguientes ejemplos comparativos 2 a 6

383330



se desprende que la N-(4-clorofeniltionetil)-ftalimida no se obtiene si se procede según las enseñanzas del actual estado de la técnica.

Ejemplo comparativo 2

5. Una mezcla de 17,7 g (0,1 moles) de N-hidroximetil-ftalimida, 35 cc de agua y 14,4 g (0,1 mol) de 4-clorotiofenol se agitó durante 2,5 horas a 50° y la mezcla de reacción se extrajo entonces con 50 cc de cloruro etilénico. Se comprobó entonces el contenido de producto de condensación en el extracto por cromatografía de capa delgada en gel de sílice en el sistema éter de petróleo-acetona 9:1. De este último no se pudo demostrar huella alguna.

Ejemplo comparativo 3

15. Un preparado según el ejemplo comparativo 2, pero con adición de 10,1 g (0,1 moles) de trietilamina a la mezcla de reacción arriba mencionada dió, según comprobación cromatográfica de capa delgada, el mismo resultado negativo que allí.

Ejemplo comparativo 4

20. Un preparado igual al del ejemplo 1, pero en el que en lugar de 100 g de ácido sulfúrico al 95-97 % se emplearon 125 g de un ácido sulfúrico al 80 con un contenido en agua de un 20 % ya no dió la condensación deseada. La mezcla de reacción contenía además de mucho producto de partida otros productos secundarios no identificados.

Ejemplo comparativo 5

30. Una mezcla de 17,7 g (0,1 moles) de N-hidroxifenil-ftalimida, 14,4 g (0,1 moles) de 4-clorotiofenol y 80 cc de cloruro etilénico se agitó sin adición de ácido sulfúrico durante 3 horas a 50°C. La mezcla de reacción no con-

383330



tenía, según el cromatograma de capa delgada, ningún producto de condensación deseado.

Ejemplo comparativo 6

5. Una mezcla de 17,7 g (0,1 moles) de N-hidroximetil-ftalimida, 14,4 g (0,1 moles) de 4-clorotiofenol y 80 cc de cloruro etilénico se
- a) mezcló con 13,2 g (0,1 moles) de ácido p-toluenosulfónico,
 - b) mezcló con 11,7 g (0,1 moles) de ácido clorosulfónico,
 - c) saturó con cloruro de hidrógeno gaseoso
10. y se agitó durante tres horas a 50°C. En el caso c) se siguió introduciendo cloruro de hidrógeno gaseoso durante todo el tiempo de reacción.

15. Como se comprobó en cromatografía de capa delgada en gel de sílice en el sistema éter de petróleo-acetona 9:1, contenían todas las mezclas de reacción, además de mucho producto de partida y otros productos no identificados, solamente una huella del producto de condensación deseado cuyo aislamiento, debido a la cantidad tan reducida, no fué preparativamente posible.

20.

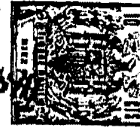
N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania con fecha y número siguientes: 3 de septiembre de 1969, nº P 19 44 700.8; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la esencia del referido

30.

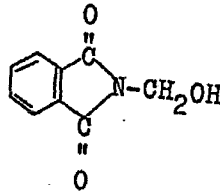
383330

2 SEP 1934

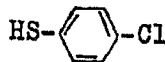


invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la obtención de N-(4-clorofeniltiometil)-ftalimida; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1.- Procedimiento para la obtención de N-(4-clorofeniltiometil)-ftalimida, caracterizado porque N-hidroximetil-ftalimida de fórmula



se hace reaccionar con 4-clorotiofenol de fórmula



15.

en presencia de ácido sulfúrico concentrado en un disolvente inerte, no miscible con el ácido sulfúrico, a temperaturas entre 20 y 80°C.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trabaja a temperaturas entre 40 y 60°C

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los productos de partida a reaccionar, así como el ácido sulfúrico concentrado, se emplean en proporción aproximadamente equimolar.

25. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los disolventes se emplean hidrocarburos alifáticos clorados.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el disolvente es 1,2-dicloroetano.

30.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1

383330



a 3, caracterizado porque en lugar de la N-hidroximetil-ftalimida a reaccionar se emplea ftalimida y paraformaldehido.

5. 7.- Procedimiento para la obtención de N-(4-clorofeniltiometil)-ftalimida; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

2 SEP. 1970

FARBENFABRIKEN BAYER ANTIENCESELLSCHAFT

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and lines.

I. GOMEZ ACEBO Y MORA
a. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and lines.