

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES 11
L. O. M. P. D. 1070 21
22

NUMERO	461.282	10 A1
FECHA DE PRESENTACION	2-Agosto-1.977	

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
719.795 (parcial)	2-9-76	EE. UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"METODO DE PREPARAR 2, 3-DICLORO-1-ALCCXIBENCENOS INFERIORES"		
71 SOLICITANTE (S)		
SMITHKLINE CORPORATION		(Case 1)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América		
72 INVENTOR (ES)		
Wilford Lee Mendelson, Robert Lee Webb y Jacqueline Suzanne Laforest		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.574)

IAR.

1 Esta invención comprende un nuevo procedimiento químico para preparar un producto químico comercial importante, 2,3-dicloroanisol. El procedimiento se basa en la ---
5 reacción de un metóxido de metal alcalino con 1,2,3-tri---
 clorobenceno.

 El 2,3-dicloroanisol y sus análogos son compuestos -
intermedios importantes para preparar productos farmacéu-
 ticos tales como ticrinafen (Patente de los EE.UU. N.º - -
 3.758.506) o como ingredientes en insecticidas, contrcla-
10 dores de las malezas u hormonas vegetales.

 La técnica anterior reconoce que los alcóxidos infe-
 riores de metal alcalino reaccionan con los haluros de ari-
 lo inactivados débilmente. Particularmente, los cloruros
 daban rendimientos escasos si estaban inactivados por sus
15 titución aromática tal como por un sustituyente nitro en
 una posición orto o para. Una publicación reciente (J.E.
 Shaw y otros, J. Org. Chem. 41, 732, 1976) ha resumido el
 estado de la técnica y ha descrito también la reacción de
 mono y diclorobencenos con metóxido de sodio en hexametil
20 fosforamida como disolvente. Este disolvente ha sido ca-
 lificado de peligroso como carcinógeno, y no debe utili-
 zarse comercialmente a no ser en condiciones especiales.

 Se ha descubierto ahora que el 1,2,3-triclorobenceno,
25 un compuesto que tiene tres átomos de cloro inactivados,
 reaccionará con un alcóxido inferior de metal alcalino pa-
 ra dar rendimientos sustanciales del 2,3-dicloro-alcoxiben-
 ceno inferior deseado. Del modo más útil, la reacción se
 lleva a cabo con metóxido de sodio o de potasio. Pueden
 utilizarse otros alcóxidos de metal alcalino, tales como
30 alcóxidos de litio. Asimismo, si se desea pueden utilizar

1 se otros alcóxidos tales como alcóxidos inferiores de me-
tal alcalino de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo metó-
xido, butóxido, propóxido, isopropóxido, fenóxido, penti-
lóxido, isopentilóxido, hexilóxido. Para fines prácticos,
5 se utilizará como ilustración de la invención el agente -
más útil comercialmente, metóxido de sodio.

Los rendimientos del isómero deseado oscilan alrede-
dor de los $\frac{2}{3}$ de la cifra teórica, esto es 65-75% de ---
producto de gran pureza. El material restante es el 2,6-
10 -dicloroanisol isómero.

La reacción se lleva a cabo con aproximadamente una
cantidad estequiométrica de reactivos, o preferiblemente
un exceso del alcóxido. Usualmente se usa aproximadamen-
te un exceso de 10-50% de alcóxido. La temperatura y el
15 tiempo de reacción son interdependientes. Por ejemplo, -
la reacción puede llevarse a cabo a aproximadamente 100-
120°C durante aproximadamente 16-24 horas hasta 175-200°C
durante 1/2 hora. Por consiguiente, los intervalos tota-
les son aproximadamente 100-200°C durante aproximadamente
20 1/2-24 horas. Se ha comprobado que es sumamente útil un
intervalo de 110-175°C durante 1/4 a 1 hora. El progreso
de la reacción puede seguirse fácilmente por cromatogra-
fía de gases durante la reacción.

El alcóxido puede añadirse en muchas formas tales co-
25 mo en forma del reactivo sólido propiamente dicho o como
una solución alcohólica. El metóxido de sodio se utiliza
del modo más conveniente como la solución comercialmente
asequible al 25% en metanol.

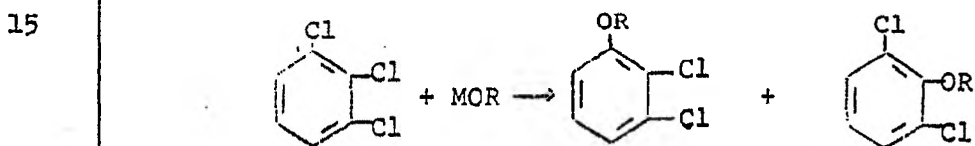
El disolvente para la reacción es crítico. Por ejem-
30 plo, los intentos para llevar a cabo la reacción en xile-

1 no a 144°C durante 3 horas sólo dieron el material de par-
tida sin reaccionar, al igual que ocurrió con la reacción
en formamida a 100°C durante 16 horas ó a 160°C durante 3
5 horas. Se ha encontrado que son esenciales para la reac-
ción disolventes químicamente inertes en los que las sus-
tancias reaccionantes son sustancialmente solubles o mis-
cibles y que tienen una constante dieléctrica de aproxima-
damente 20-50. Por ejemplo, pueden utilizarse dimetilfor-
mamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), sulfóxido de dimeti-
10 lo (DMS), sulfolano, glyme o mezclas de estos disolventes.
Se prefiere emplear dimetilacetamida, dimetilformamida y
sulfóxido de dimetilo.

Se ha encontrado también inesperadamente que los ren-
dimientos de 60-70% ó relación de isómeros 2/3-1/3 pueden
15 alterarse significativamente para obtener rendimientos de
aproximadamente 85-95% del isómero 2,3-dicloroanisol de-
seado si está presente en la mezcla de reacción una pro-
porción importante de etanol o, preferiblemente, metanol.
El metanol debe estar presente en cantidades que den una
20 mezcla de reacción homogénea. Por conveniencia, aproxima-
damente el 10-75%, preferiblemente el 40-65% del disolven-
te de la mezcla de reacción inicial debe ser metanol. El
metanol se deja evaporar de la mezcla de reacción por des-
tilación durante la reacción y puede opcionalmente reem-
25 plazarse a medida que sea necesario. El alcohol debe es-
tar siempre presente en cantidades suficientes para solva-
tar el alcóxido metálico que no haya reaccionado. Como -
los diversos cloroalcoxibencenos pueden purificarse fácil-
mente por destilación fraccionada, puede emplearse cual-
30 quier material de partida que contenga triclorobenceno.

1 La mezcla de reacción, una vez completada la reacción,
 lo que se habrá comprobado por cromatografía de gases, se
 trata por procedimientos clásicos. Por ejemplo, la mezcla
 se enfría y se estabiliza por enfriamiento brusco en un -
 5 exceso de agua. La materia orgánica se extrae en un lí-
 quido orgánico inmiscible, tal como éter, tolueno, bence-
 no o xileno. Después de lavado, secado y evaporación de
 los extractos, se aísla el producto del residuo por desti-
 lación. El producto residual que queda sin extraer puede
 10 obtenerse por extracción con un segundo disolvente orgáni-
 co tal como cloruro de metileno. Los disolventes pueden
 recuperarse por técnicas conocidas.

La reacción puede representarse como sigue:



20 en la que M es un metal alcalino, preferiblemente so-
 dio o potasio, y R es alcoholo inferior de 1-7 átomos de
 carbono, o fenilo.

Los ejemplos siguientes tienen por objeto ilustrar -
 adicionalmente realizaciones específicas de esta invención.
 25 Todos los puntos de fusión están en °C.

EJEMPLO 1

La mezcla triclorobenceno-disolvente se calienta a -
 60°C. Se añade metóxido de sodio sólido durante 1 minuto,
 y luego se eleva la temperatura del baño a 95-100°C duran-
 30 te 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se vierte en

1 - 100 ml de agua. La mezcla de reacción estabilizada por -
enfriamiento brusco se extrae con éter y éter de petróleo
repetidamente. Los extractos secos se evaporan y el resi-
5 duo se examina por cromatografía de gases, con los resul-
tados siguientes:

Tricloro- benceno (g)	Metóxido de Sodio (g)	Disolven- te (ml)	Temp./ Tiempo	Rendi- miento bruto	Relación de isóme- ros*	Comen- tarios
3,62 (20 mm)	1,30 (24 mm)	formamida	100°/ 16 hr	0%	-	oscuro; no se observó producto alguno
3,62	1,30	DMF 40	110°/ 16 hr	70%	>2,04/1	-
14,5	5,60	DMA 130	110°/ 115°/ 16 hr	82%	>2,2/1	-
3,62	1,30	DMS/HMPA 30/15	110°/ 16 hr	65%	>1,54/1	-
3,62	1,30	sulfolano	110°/ 16 hr	65%	>1,54/1	-

20 * La cromatografía de gases mostró una relación de isóme-
ros de 98:2 para los isómeros 2,3:2,6

EJEMPLO 2

Cantidades:

25 Triclorobenceno 363 g
Metóxido de sodio 650 ml de solución comercial al 25%
en metanol
Dimetilacetamida 600 ml

Procedimiento:

30 Se disolvió triclorobenceno (363 g, 2 moles) en 600
ml de dimetilacetamida y se añadieron 650 ml de metóxido
de sodio al 25% en solución en metanol, todo de una vez.

1 La solución se agitó y se calentó a 166° mientras que des-
 tilaba lentamente el metanol. La solución se mantuvo a -
 166° durante 30 minutos, ^{*} se enfrió y se estabilizó por -
 5 enfriamiento brusco con 5 veces su volumen de agua, extra-
 yéndose a continuación con tolueno (2 x 1000 ml). Los ex-
 tractos toluénicos se lavaron con agua (1 litro) y se se-
 caron sobre sulfato de sodio. El tolueno se separó por -
 destilación a presión reducida y el residuo se fraccionó
 10 para dar el 2,3-dicloroanisol puro, punto de ebullición -
 140°/28 mm. Rendimiento, 212 g (60%). ^{† †}

EJEMPLO 3

Siguiendo los procedimientos de los ejemplos anterior-
 res, se obtuvieron los resultados siguientes:

15	Disolvente	Forma del metóxido(1)	Temp.	Tiempo	Relación de Isóme- ros(2)
	DMA	Sólido	166°	30 min.	70 : 30
	DMA	25% en meta- nol	160°	6 horas	92 : 8
	DMF	25% en meta- nol	155°	2 horas	72 : 28 ⁽³⁾
20	Xileno	sólido	144°	3 horas	sólo material de partida
	Formamida	25% en meta- nol	160°	3 horas	principalmente mate- rial de partida
	DMF	sólido	155°	1 hora	70 : 30

25

^{*} La cromatografía de gases indicó una relación de isómeros
de 92:8 para los isómeros 2,3:2,6

^{††} En la capa acuosa de DMA queda material considerable, -
el cual puede recuperarse por extracciones repetidas --
30 con cloruro de metileno.

- 1 (1) Como metóxido de sodio sólido, o como solución comercial al 25% en metanol
- (2) Isómero 2,3 : isómero 2,6
- (3) Contiene algo de material de partida

5

EJEMPLO 4

Los alcóxidos siguientes pueden emplearse en sustitución del metóxido de sodio del Ejemplo 2: metóxido de potasio, etóxido de litio, fenóxido de sodio, pentilóxido de potasio, heptilóxido de sodio, isopropóxido de sodio, propóxido de potasio y butóxido de sodio. Estos dan los correspondientes 2,3-dicloro-1-alcóxibencenos conocidos.

10

EJEMPLO 5

363 g (1 mol) de 1,2,3-triclorobenceno se disuelven en 600 ml de dimetilacetamida y se calientan a 125° con agitación. Se añaden luego 500 ml de metóxido de sodio comercial al 25% en metanol a un ritmo tal que la temperatura se mantenga a 125-130°. Una vez completada la adición, la temperatura se mantiene a 130° durante 30 minutos. Se diluye la mezcla con agua, y se extrae con tolueno. Los extractos toluénicos se lavan con salmuera, se secan y se separa el tolueno por destilación. El residuo se fracciona para dar 200 g del isómero 2,3-dicloroanisol deseado, de punto de ebullición 140°/29 mm. Por fraccionamiento apropiado puede obtenerse también el isómero menos abundante, 2,6-dicloroanisol.

15

20

25

Pueden utilizarse también dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo, con sólo ligeras variaciones en el rendimiento.

30

El procedimiento de esta invención, es decir la reacción del metilato de sodio con 1,2,3-triclorobenceno en -

1 un disolvente aprótico polar, o en una mezcla de tales --
disolventes, como por ejemplo dimetilformamida, el éter --
dimetílico de etilenglicol, el éter dimetílico de dieti--
5 lenglicol, puede llevarse a cabo también en presencia de
cantidades catalíticas de cobre en forma de yoduro, bro--
muro, u óxido cuproso, a temperaturas comprendidas entre
70°C y la temperatura de ebullición del disolvente utili--
zado.

10 Los ejemplos que siguen ilustran este aspecto de la
invención.

EJEMPLO 6

Se disuelven 12,2 g de sodio en 250 ml de metanol --
anhidro y luego se separa el disolvente con objeto de ais--
lar el producto de solvatación metóxido de sodio/2 metanol.
15 Este se pone en suspensión en 60 ml de éter dimetílico de
etilenglicol, y esta suspensión se vierte en 200 ml de di--
metilformamida anhidra. Se añaden después 80 g de tricloro--
robenceno y 2 g de yoduro cuproso a la mezcla y se mantie--
ne a aproximadamente 75°C durante al menos 8 horas. Du--
20 rante este período, puede añadirse metilato de sodio para
acelerar la reacción. Después de enfriar, la solución se
filtra y se vierte en 4 volúmenes de agua saturada con --
cloruro de sodio. De esta mezcla se extraen dicloroani--
sol y diclorobenceno con dicloroetano. Después de secado
25 de la solución y evaporación de los disolventes, se obtie--
nen 16 g de dicloroanisol en forma de un aceite, que con--
tiene una pequeña cantidad de triclorobenceno.

30 Con objeto de aislar el producto final, en lugar de
verter la mezcla de reacción en el agua después de la fil--
tración, es también posible eliminar los disolventes a --

1 presión reducida. Para separar el dicloroanisol de las -
trazas restantes de triclorobenceno, el aceite crudo obte-
nido se destila a la presión ordinaria (P. eb. = 230°C) o
a presión reducida (P. eb.₁₅ = 114°C), o bien se destila
5 la mezcla con arrastre de vapor, separándose por destila-
ción primeramente el triclorobenceno. De este modo se ob-
tiene 2,3-dicloroanisol cristalizado puro (p.f. = 33°C) -
con un rendimiento de más de 85%.

10 En esta reacción, es posible también utilizar metila-
to de sodio desolvatado por calentamiento a una temperatu-
ra mayor que 200°C. Existe también la posibilidad de no
añadir la cantidad estequiométrica de metilato a la mezcla
al comienzo de la reacción, sino en varias veces durante
el calentamiento.

15

EJEMPLO 7

Se prepara 0,1 mol de metilato de sodio por disolu-
ción de 2,3 g de sodio en 50 ml de metanol. Se vierten -
luego 100 ml de dimetilformamida anhidra en la solución,
y se evapora rápidamente el metanol a presión reducida.
20 Se añaden después a la mezcla 5,45 g de triclorobenceno y
1 g de yoduro cuproso, y se lleva la mezcla a 120°C en 2
horas. La mezcla de reacción se enfría, se filtra, y se
vierte en 3 volúmenes de agua. La solución se satura, p.
ej. por adición de cloruro de sodio, después de lo cual -
25 se pone aquella en contacto con un disolvente no miscible
con agua, tal como éter etílico o dicloroetano. La fase
orgánica se decanta y se seca, después de lo cual se eva-
pora el disolvente. Se obtienen 5 g de un residuo aceito-
so, que contiene una mezcla de dicloroanisol (80%) y de -
30 producto de partida. Esta mezcla se purifica como se des

1 - cribe en el Ejemplo 6.

5

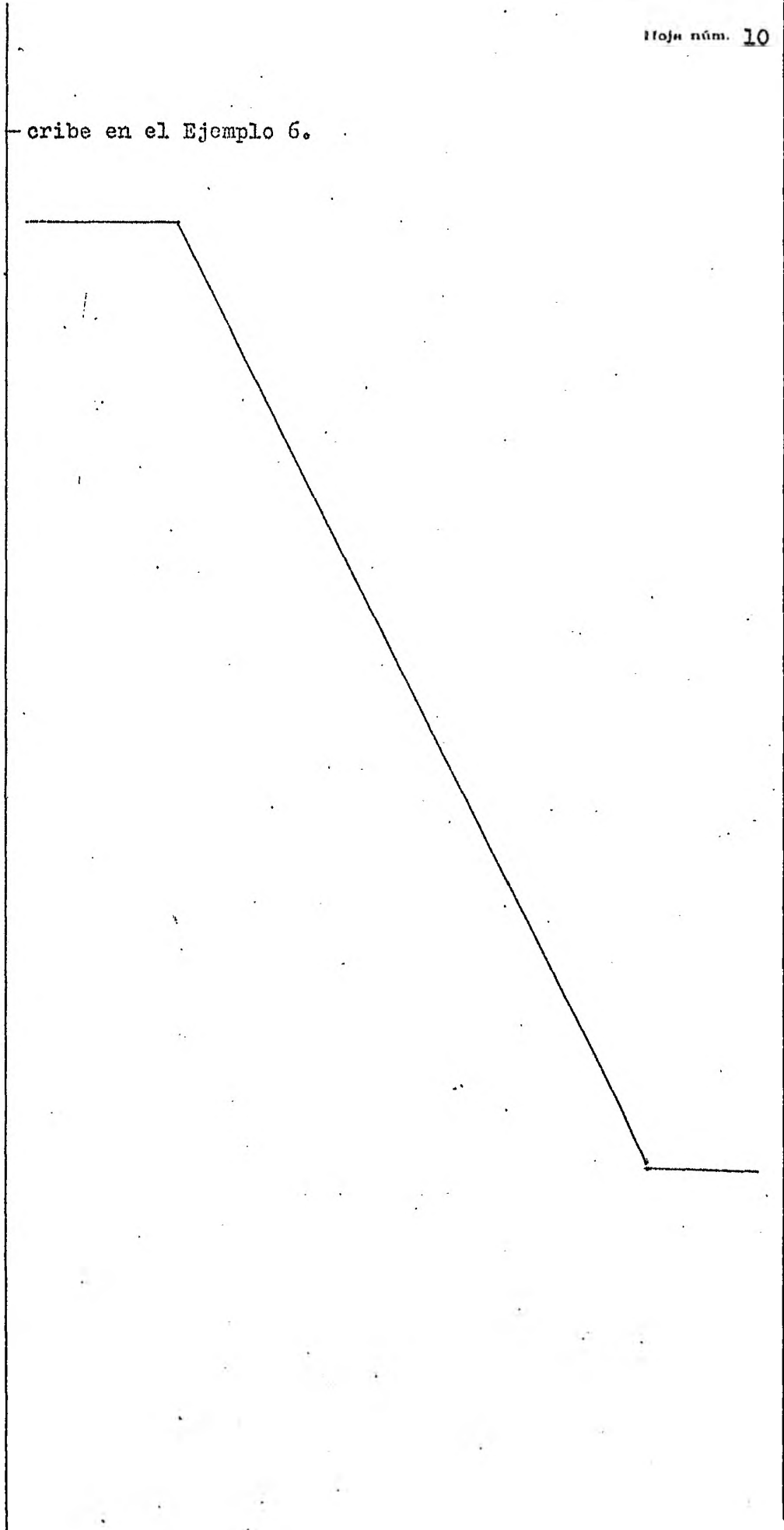
10

15

20

25

30



1

REIVINDICACIONES

5

10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Método de preparar 2,3-dicloro-1-alcoxibencenos inferiores que comprende la reacción de 1,2,3-triclorobenceno con un alcóxido inferior de metal alcalino con calentamiento a aproximadamente 100-200°C durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 1/2 y 24 horas en un disolvente orgánico inerte en el cual los reactivos son solubles o miscibles y que tiene una constante dieléctrica de aproximadamente 20-50.

20

2ª.- El método de la reivindicación 1ª en el que los disolventes son dimetilformamida, dimetilacetamida o sulfóxido de dimetilo.

25

3ª.- El método de la reivindicación 2ª en el que el alcóxido metálico es metóxido o etóxido de sodio o de potasio.

4ª.- El método de la reivindicación 3ª en el que el alcóxido metálico es metóxido de sodio o de potasio.

30

5ª.- El método de la reivindicación 1ª en el que está presente metanol o etanol en la mezcla de reacción en una cantidad suficiente para solvatar el reactivo de alcóxido

1 -metálico inferior.

5 6ª.- El método de la reivindicación 2ª en el que está presente metanol en la mezcla de reacción en una cantidad suficiente para solvatar el reactivo de alcóxido metálico inferior.

7ª.- El método de la reivindicación 3ª en el que está presente metanol en la mezcla de reacción en una cantidad suficiente para solvatar el metóxido o etóxido de sodio o de potasio.

10 8ª.- El método de la reivindicación 4ª en el que está presente metanol en el material de reacción en proporción aproximada de 40-60% del sistema de disolvente inicial.

15 9ª.- El método de la reivindicación 1ª en el que el alcóxido es metóxido de sodio, el disolvente es dimetilacetamida, la temperatura de la reacción está comprendida entre aproximadamente 100 y 175º, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1/4 a 1 hora y está presente metanol en una proporción de aproximadamente 50-75% de dicho disolvente.

20 10ª.- El método de la reivindicación 1ª en el que está presente un catalizador cuproso y el alcóxido inferior de metal alcalino es metóxido de sodio.

25 11ª.- El método de la reivindicación 10ª en el que se utiliza como catalizador yoduro, bromuro u óxido cuproso.

12ª.- El método de la reivindicación 11ª en el que se utiliza como disolvente una mezcla de éter dimetílico de etilenglicol y de dimetilformamida.

30 13ª.- El método de la reivindicación 4ª ó 10ª seguido por la reacción del 2,3-dicloroanisol así formado con clo

1 -ruro del ácido tiofeno-2-carboxílico en presencia de clo-
ruro de aluminio para dar (2,3-dicloro-4-metoxifenil)-(2-
-tienil)-cetona, que se desmetila y la hidroxifenilcetona
5 se condensa con cloroacetato de etilo seguido por saponi-
ficación para dar ácido 4-(2-tienilceto)-2,3-diclorofeno-
xiacético (ácido tienílico).

14^a.- "METODO DE PREPARAR 2,3-DICLORO-1-ALCOXIBENCENOS
INFERIORES".

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede
y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 14. SET. 1977

P.A.

15

Fernando de Elzaburu
Per Poder.



20

25

30

ARS/.

