

20 NOV. 1978

ES

NUMERO  
402542

A1



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

FECHA DE PRESENTACION

22 SET. 1977

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
726.017	22 de Septiembre de 1976	EE.UU. de A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04C	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE M-FENOXIBENZALDEHIDO.		
71 SOLICITANTE (S)		
AMERICAN CYANAMID COMPANY.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.		
72 INVENTOR (ES)		
Dale Gordon Brown; William Wayne Brand.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.		

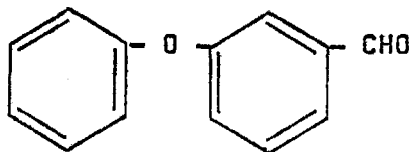
Se sabe que alquil y aralquil monohaluros pueden convertirse en sus correspondientes aldehídos a través de una sal cuaternaria intermedia, preparada a partir de alquil y aralquil haluros y hexametilentetramina. La hidrólisis de la sal cuaternaria proporciona el aldehído deseado. [M. Sommelet, Compt. Rend. 157, 852 (1913) y Bull. Soc. Chim. France [4] 23, 95 (1918)].

En un artículo reciente, B. Ya. Libman y otros dan a conocer la preparación de benzaldehído a través de una reacción de Sommelet a partir de mezclas de benzil y benzal cloruro [Zhurnal Prikladnoi Khimii, 39 (7), 1669-70 (1966)]. Este artículo, sin embargo, está limitado a la preparación de benzaldehído en sí.

La patente belga No. 809.867 (1974) concedida a Sumitomo enseña la cloración directa de m-fenoxitolueno en presencia de tricloruro de fósforo a temperaturas por encima de los 220° C. para obtener una mezcla de mono y dihalo derivados. Los ejemplos incluidos en la patente demuestran claramente, que a temperaturas por debajo de los 220° C. tiene lugar una extensa halogenación de anillo, y los productos así obtenidos están contaminados hasta un grado inaceptable con los productos colaterales indeseados, por ejemplo 3-fenoxi-6-clorotolueno. Esta patente no anticipa, ni tampoco es predecible a través de la misma, que m-fenoxitolueno puede halogenarse en solventes inertes a temperaturas relativamente bajas en presencia de ciertos iniciadores de radicales libres o luz fuerte para obtener una mezcla de los mono y dihalo derivados con mínima contaminación debida a sus productos halogenados en el anillo.

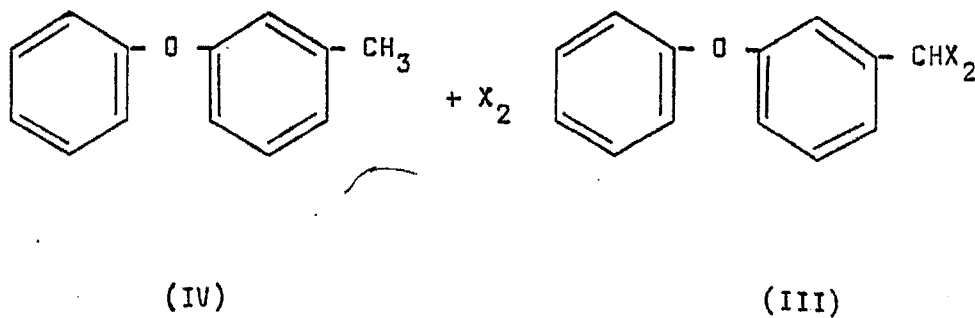
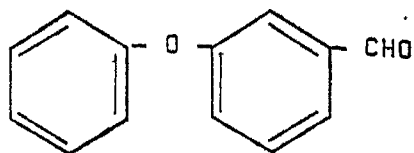
Un intermediario útil y valioso para la síntesis

sis de un número de plaguicidas del tipo de piretroide econo-  
micamente importantes y altamente efectivos es m-fenoxibenzal-  
dehído de la fórmula (I):



5

Convencionalmente, el aldehído de la fórmula  
(I) puede prepararse dihalogenando m-fenoxitolueno (IV) e hi-  
drolizando el dihalo derivado (III) así obtenido para obtener  
el aldehído deseado (I) como se ilustra graficamente a conti-  
nuación:

H<sub>2</sub>O

(I)

en donde X es un halógeno.

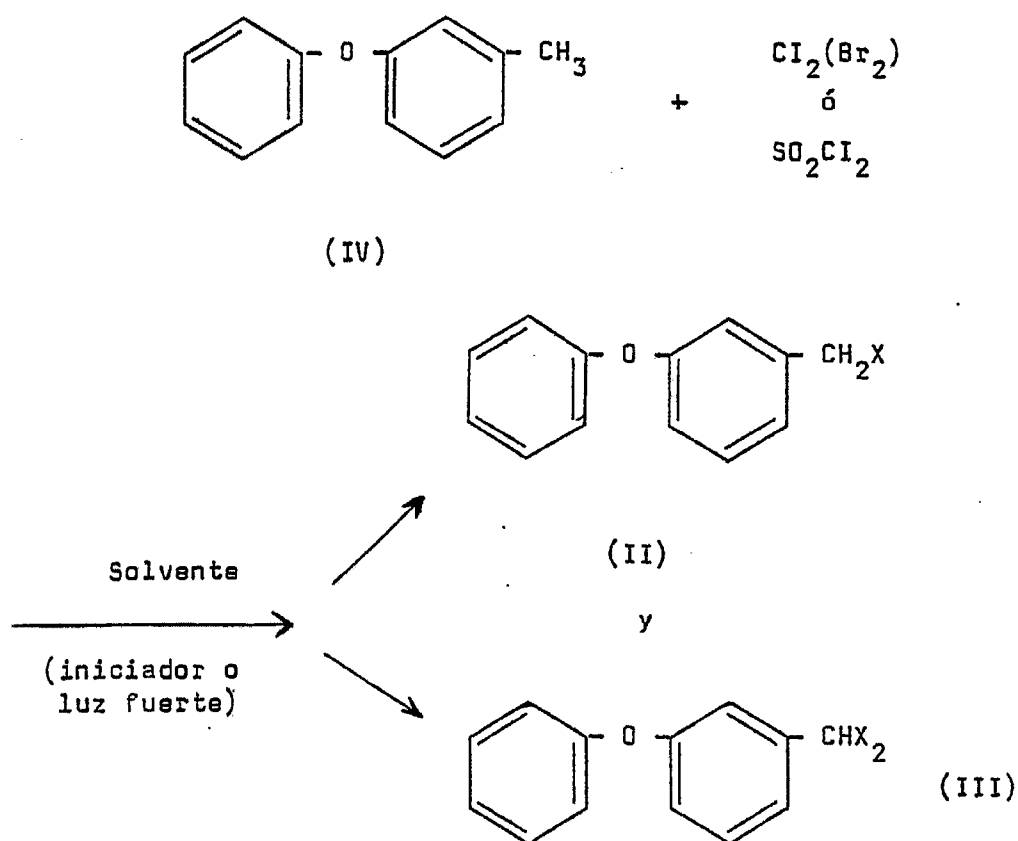
Desafortunadamente, la guía descrita presentemente, no es totalmente satisfactoria, dado que en el transcurso de la reacción de halogenación también se forman cantidades significantes de análogos mono y trihalometílicos del compuesto deseado de fórmula (III). Adicionalmente también ocurre halogenación de anillo. Por lo tanto, la halogenación convencional proporciona una mezcla de productos, y dado que no todos ellos pueden hidrolizarse directamente al aldehído deseado de fórmula (I), éste último se obtiene con pobres rendimientos.

Indicativo de las dificultades enfrentadas en la halogenación de m-fenoxitolueno es la Patente belga anteriormente citada aquí, que enseña que temperaturas en exceso de 220° C. son necesarias durante la halogenación de m-fenoxitolueno de manera de evitar y/o minimizar la formación de los subproductos indeseables anteriormente referidos aquí.

Sorprendentemente, se ha hallado que mediante el novedoso procedimiento de halogenación de la presente invención, se pueda halogenar m-fenoxitolueno bajo condiciones relativamente suaves en un solvente efectivo para los reaccionantes en la gama de temperatura de preferencia aproximadamente el punto de ebullición del solvente seleccionado. Ventajosamente, un iniciador efectivo de radicales libres, por ejemplo, lauroil peróxido, 2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo), 2,t-butilazo-2-cianopropano, benzilperóxido y similares se agrega a la mezcla de la reacción en cantidades de 0,1 % a 10 % en peso y preferiblemente 1,0 % a 10 % en peso de m-fenoxitolueno, o en lugar del iniciador, la mezcla de reacción puede irradiarse con una fuente de luz fuerte, tal como una lám-

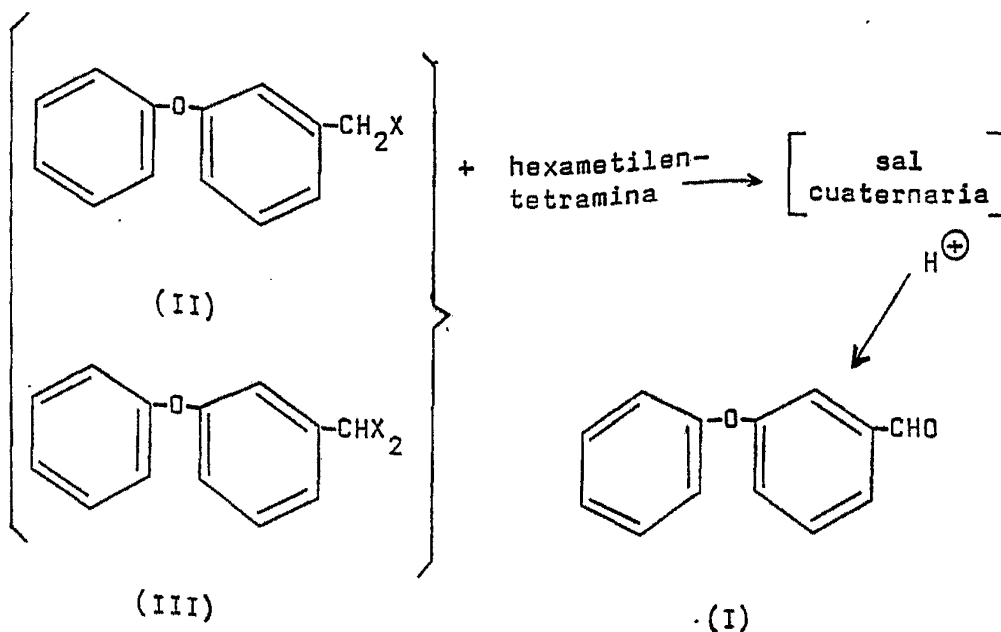
para de sol, cuando el agente halogenante es bromo o cloro.

Seguidamente, un agente halogenante, por ejemplo, bromo, cloro o sulfuricloruro se agrega a la mezcla de reacción precedente en cantidades de 1,2 a 2 equivalentes molares por mol de m-fenoxitolueno en un período de tiempo de 1 a 24 horas, o hasta que la reacción esencialmente se completa. El producto así obtenido es una mezcla de mono (II) y dihalo (III) derivados de m-fenoxitolueno, en donde la mezcla está virtualmente libre de, o contiene solamente una pequeña cantidad de, las impurezas indeseadas anteriormente referidas aquí. La reacción precedente puede ilustrarse graficamente como sigue:



en donde X es bromo o cloro.

Ventajosamente se ha hallado que la mezcla precedente de los compuestos de las fórmulas (II) y (III) puede convertirse al deseado m-fenoxibenzaldehído (I) mediante una reacción del tipo Sommelet. De este modo, la mezcla de halogenación precedente que consiste en compuestos de las fórmulas (II) y (III) se hace reaccionar con 1 a 2 equivalentes de hexametilentetramina en un solvente de alcoholes de  $C_1-C_3$  acuosos o ácidos alcanoicos  $C_2-C_3$ . Seguidamente, la mezcla se hidroliza en un ácido mineral acuoso (por ejemplo ácido clorhídrico) al reflujo en aproximadamente 1 a 4 horas para proporcionar el deseado m-fenoxibenzaldehído con rendimiento satisfactorio. El aldehído (I) se recupera de la mezcla de reacción mediante procedimientos convencionales de laboratorio, por ejemplo extracción, destilación por vapor y similares y se se desea se purifica. La reacción precedente se puede ilustrar sistemáticamente como sigue:



5 Como se indicó anteriormente, el nuevo procedimiento de halogenación de la presente invención proporciona los mono y dihalo derivados de las fórmulas (II) y (III) bajo condiciones relativamente suaves y libre de cantidades significantes de contaminantes, tales como derivados halogenados en el anillo de m-fenoxitolueno. Por consiguiente, la mezcla de halogenación puede utilizarse sin purificación adicional en la preparación del valioso intermediario m-fenoxibenzaldehído.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

#### EJEMPLO 1

##### Preparación de m-fenoxibenzaldehído.

15 A. A una mezcla en reflujo de m-fenoxitolueno (36,8 g.; 0,199 mol) en tetracloruro de carbono (150 ml.), irradiada con una lámpara de sol G.E. de 275 W., se agrega gota a gota bromo (64,0 g.; 0,400 mol) a un régimen tal que no hay ninguna acumulación de color en la mezcla de reacción. Luego de 4 horas a reflujo, la mezcla se concentra en vacío para proporcionar 75,0 g. de un aceite de color castaño claro. El espectro de resonancia magnética nuclear protónica (RMN) demuestra una relación de aproximadamente 9 : 1 para el dibromo derivado ( $\delta$  6,55 para el protón benzílico) vs. el monobromo derivado ( $\delta$  4,4 para el protón benzílico), en  $\text{CDCl}_3$ .

25 B. Una mezcla de los mono y dibromo derivados (22,5 g.), hexametilentetramina (19,0 g.), ácido acético glacial (27 ml.) y agua (27 ml.) se calienta a reflujo durante 2 horas. Luego se agrega ácido clorhídrico concentrado (31 ml.) y la mezcla se somete a reflujo durante 45 minutos. La mezcla

se enfría, se extrae con éter, el extracto de éter se lava con ácido diluido y álcali diluido y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El éter luego se elimina en vacío para proporcionar 12,0 g. de m-fenoxibenzaldehído con un aceite de color castaño claro. La estructura se confirma por RMN que demuestra al protón aldehídico a 9,95 y los protones aromáticos a 7,25 (múltiple) en una relación de 1 : 9 (en  $\text{CDCl}_3$ ). El espectro de infrarrojo (IR) demuestra el grupo carbonilo a  $1680 \text{ cm}^{-1}$ , nítido.

#### EJEMPLO 2

##### Preparación de m-fenoxibenzaldehído.

A. Una mezcla de m-fenoxitolueno (20,0 g.; 0,109 mol), 2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo) (AIBN; 1,89 g.) y tetracloruro de carbono (80 ml.) se calienta a reflujo y se agrega gota a gota en 1,5 horas una solución de sulfuril cloruro (22,0 g.; 0,163 mol) en tetracloruro de carbono (80 ml.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche y luego se concentra en vacío para proporcionar 25,8 g. de un aceite. Mediante RMN se estima que este aceite contiene 66 % de monocloro y 29 % de dicloro derivado.

B. Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla del aceite precedente (14,2 g.), hexametilentetramina (17,1 g.) y etanol acuoso 60 % (85 ml.). La mezcla se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y se extrae con éter. El extracto de éter se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra en vacío y se destila 10,1 g. de aceite residual a  $120^\circ \text{C}$ . y  $130^\circ \text{C}/0,05 \text{ mm}$ . para proporcionar 7,5 g. de m-fenoxibenzaldehído.

El espectro de masa del aldehído demuestra que

no hay cloro presente en el producto, indicando que no ocurrió ninguna cloración de anillo durante la etapa de cloración.

#### EJEMPLOS 3 a 14

5 Evaluación de sulfuril cloruro como un agente clorante para la cloración de la cadena lateral de m-fenoxitolueno bajo diversas condiciones de reacción.

10 En los siguientes experimentos, se utiliza m-fenoxitolueno, liberado de cualquier impureza fenólica residual mediante lavado anterior con álcali y/o filtración a través de gel de sílice.

Procedimiento general.

15 Una solución de sulfuril cloruro (5,46 g.; 0,0405 mol) en tetracloruro de carbono (20 ml.) se agrega gota a gota a una solución al reflujo de m-fenoxitolueno (IV; 5,0 g.; 0,024 mol), 2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo) (AIBN; 0,05 g.) en tetracloruro de carbono (20 ml.). Luego de completarse la adición, la solución se calienta a reflujo durante 18 horas. El solvente luego se evapora en vacío y el residuo se analiza por cromatografía y fase de vapor (CFV) y por aspecto de resonancia magnética nuclear protónica (RMN).

20  
25 Mediante el procedimiento precedente, utilizando diferentes solventes y/o catalizadores se obtiene un juego de datos, cuyo resumen se proporciona en la Tabla I, adjunta aquí.

TABLA I

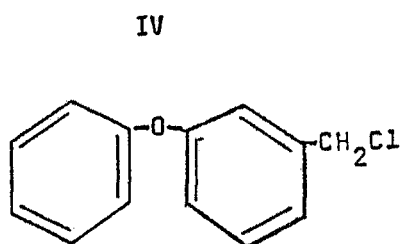
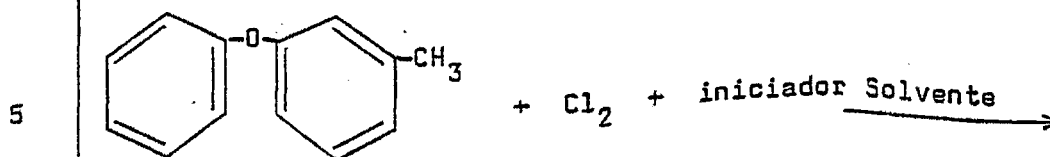
Ejemplo	Iniciador	Iniciador como % en peso de (IV)	Solvente
3	AIBN	10	Ausente
4	AIBN	1	CCl <sub>4</sub>
5	AIBN	10	CCl <sub>4</sub>
6	AIBN	10	CCl <sub>4</sub>
7	AIBN	0.1	CCl <sub>4</sub>
8	AIBN	10	Benceno

TABLA I (Continuación)

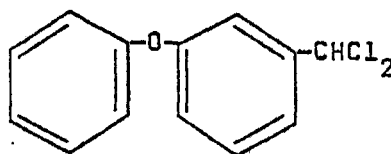
Ejemplo	Iniciador	Iniciador como % en peso de (IV)	Solvente
9	AIBN	10	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
10	AIBN	10	Cloro- benceno
11	2-t-butila- zo-2-ciano- propano	10	$\text{CCl}_4$
12	2-t-butila- zo-2-ciano- butano	10	$\text{CCl}_4$
13	Benzoil peróxido	10	$\text{CCl}_4$
14	Lauroil peróxido	10	$\text{CCl}_4$

## EJEMPLOS 15 a 20

Evaluación de gas cloro como agente clorante, para la cloración de la cadena lateral de m-fenoxitolueno bajo diversas condiciones de reacción.

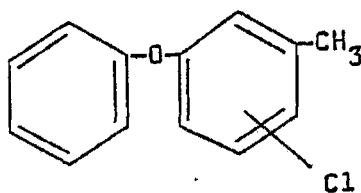


y



III

y



V

Procedimiento general.

10 Una mezcla de m-fenoxitolueno (IV; 5,0 g.) un iniciador (si se utiliza) y el solvente seleccionado (20 ml.) se calienta a reflujo y se burbujea a gas cloro a través de la mezcla en reflujo. Luego de completarse la adición de gas cloro, la mezcla de reacción se calienta a reflujo, hasta 18 horas antes de analizar. Luego de transcurrido el tiempo de

reacción deseado, las muestras se toman y se evaporan en vacío antes de estimar el porcentual de la composición mediante CFV y RMN. Los análisis de CFV se obtienen con una columna de un D.E. de 85 cm. x 0,6 cm. rellena con 10 % OV-17 sobre gas-crom a 175<sup>o</sup> C.

5

Los tiempos de retención son los siguientes:

IV - 2,4 minutos

II - 8,0 minutos

III - 12,4 minutos

10

V - 5,6 minutos

La estructura de (V) es consistente con el efecto de masa y el espectro de resonancia magnética nuclear  $C^{13}$ . Los cambios químicos de RMN protónica para los compuestos II, III, IV y V son: II - 4,45  $\delta$ ; III - 6,57  $\delta$ ; IV - 2,25  $\delta$ ; V - 2,2-2,3  $\delta$ .

15

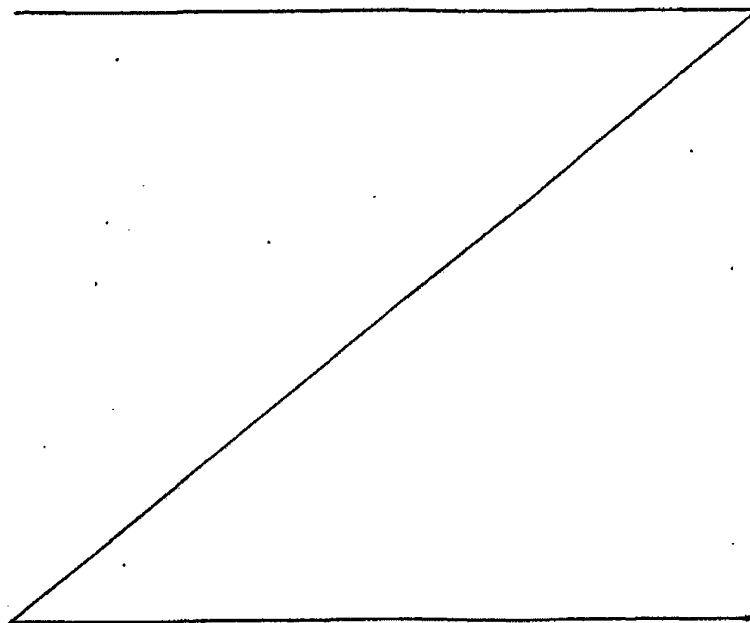


TABLA II

Ejemplo	Iniciador	Iniciador como % en peso de (IV)	Solvente
15	Ninguno	-	$\text{CCl}_4$
16	AIBN	10	$\text{CCl}_4$
17	Lámpara de sol	-	$\text{CCl}_4$
18	Lámpara de sol	-	$\text{CCl}_4$
19	Lámpara de sol	-	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$
20	Lámpara de sol	-	Benceno

EJEMPLO 21

Evaluación de la cloración iniciada por luz de m-fenoxitolueno en tetracloruro de carbono en reflujo, utilizando gas cloro como agente clorante.

5 Procedimiento general.

Una solución de m-fenoxitolueno (38,5 g.; 0,21 mol) en tetracloruro de carbono (200 ml.) se calienta a reflujo y se irradia con una lámpara de sol de G.E. de 275 W. Se agrega gas cloro a la solución a reflujo. A diversos intervalos, la reacción se interrumpe para obtener una muestra para análisis mediante cromatografía por fase de vapor (CFV). En este momento se registra el peso de cloro suministrado desde un cilindro alquitranado, si bien hay cierta pérdida de cloro desde la mezcla de reacción. Los datos obtenidos por análisis de CFV (columna de vidrio de 1,82 m. con un D.I. de 6,4 mm.; rellena con 3 % OV-17; temperatura 200° C.) se resumen en la Tabla III.

15 Cuando se ha agregado 34 g. de cloro, la mezcla de reacción se enfría y se evapora en vacío para proporcionar 40,3 g. de un aceite anaranjado. El análisis de RMN indica la siguiente composición porcentual aproximada en peso:

IV - 4,5 %  
II - 52,0 %  
III - 43,5 %

25 Los datos RMN precedentes dan cuenta de 16,5 g. de los 34 g. de cloro utilizados en el transcurso de la reacción.

30 Si bien la relación final de II y III según se determina por CFV y RMN no coinciden completamente, ambos procedimientos analíticos confirman el bajo nivel de la clora-

ción de anillo (menos de 5 %) como se indica por los ejemplos 15 a 20.

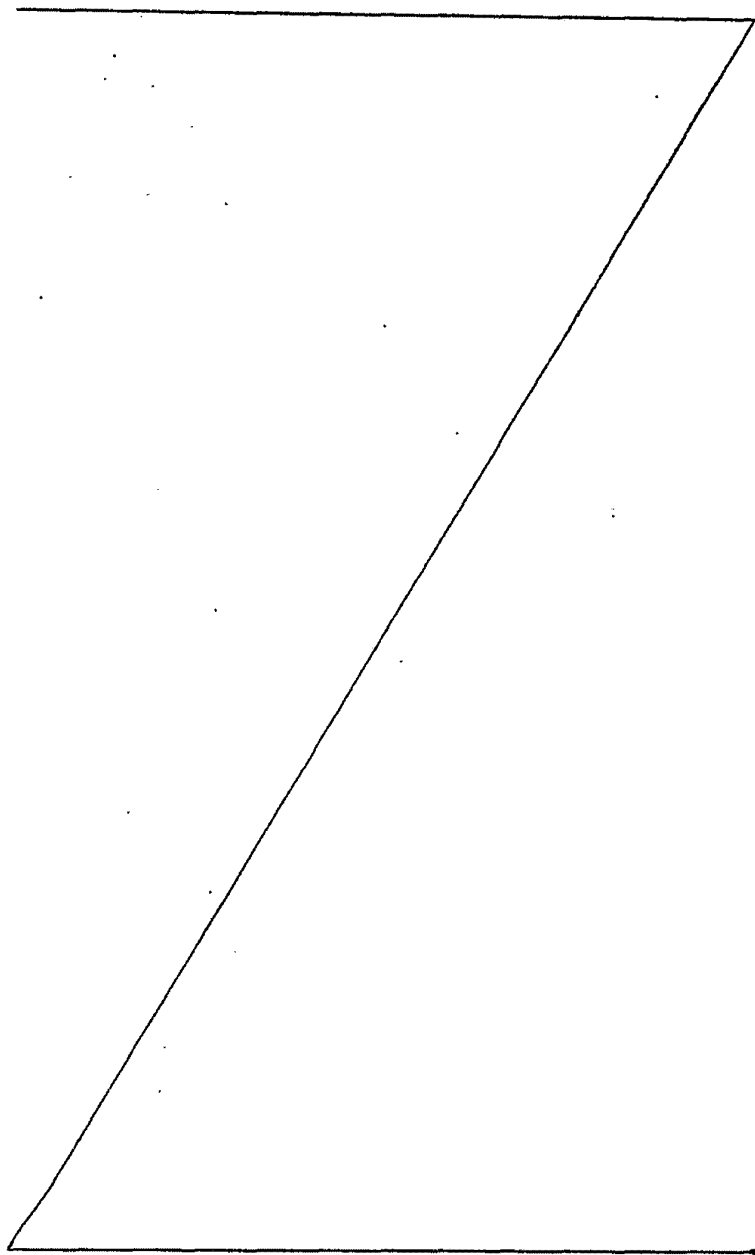


TABLA III

Intervalo	Peso de Cl <sub>2</sub> agregado en g	Equivalente Cl <sub>2</sub>	CVP - Area de producto aproximada			
			IV	II	III	V
1	15	1	81,7	14,8	0,5	3,0
2	19	1,27	44,6	48,3	3,1	4,0
3	20	1,34	40,3	51,5	4,3	3,8
4	25	1,68	27,0	59,1	10,9	3,0
5	30	2,01	7,3	74,0	21,8	4,2
6	31,5	2,11	6,0	67,7	27,5	3,7
7	34,0	2,28	4,1	66,5	26,0	3,4

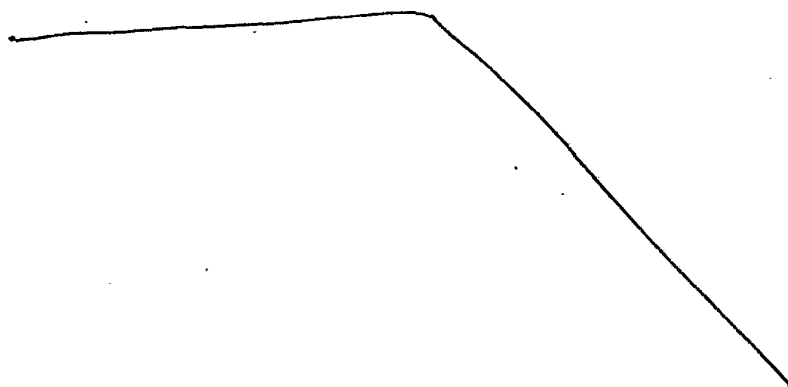
6

EJEMPLO 22

Preparación de los  $\alpha$ -cianobencil ésteres por reacción de m-fenoxibenzaldehído y los cloruros de ácido en presencia de un cianuro alcalino.

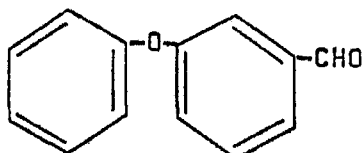
5 Una mezcla de 0,05 gramo-moles de m-fenoxibenzaldehído y 0,05 gramo-moles de cloruro de ácido 3,3-dimetilespiro [ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxílico se agrega lentamente, en porciones, una solución de 0,075 gramo-moles de cianuro de potasio en 100 ml. de agua a 52 C. La mezcla se agita  
10 durante 1,5 horas a 52 y luego se extrae con tres porciones de 50 ml. de éter. Los extractos se lavan con solución de ácido clorhídrico a 10 %, solución de bicarbonato de sodio saturada, y agua y luego se seca sobre sulfato de sodio. La eliminación del éter bajo vacío deja  $\alpha$ -ciano-m-fenoxibencil 3,3-dimetilespiro [ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxilato como un aceite de color amarillo-castaño que es un insecticida  
15 útil como se enseña en la Patente estadounidense 3.966.959 (1976).

20 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.



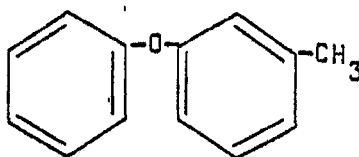
REIVINDICACIONES

1a.- Procedimiento para la obtención de m-fenoxi benzaldehído de la fórmula:



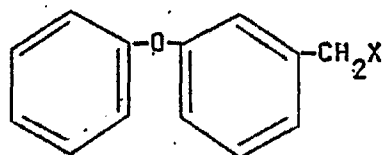
(I)

5 caracterizado porque comprende halogenar un compuesto de la fórmula:



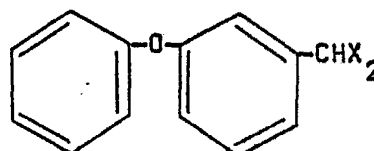
(IV)

10 en un solvente inerte con 1,2 a 2 equivalentes molares de un agente halogenante a aproximadamente el punto de ebullición del solvente seleccionado, en presencia de 0,5 a 10 % en peso con relación al compuesto de la fórmula (IV) de un iniciador efectivo de radicales libres y cuando el agente halogenante es bromo o cloro puede utilizarse una fuente de luz incandescente fuerte para activar la reacción de halogenación, durante  
15 un período de tiempo suficiente para esencialmente completar la reacción y obtener una mezcla de compuestos de la fórmula:



(II)

y



(III)

en donde X es halógeno; hace reaccionar la mezcla halogenada con 1,0 a 2,0 equivalentes molares de hexametilentetramina en un solvente de alcohol de  $C_1-C_3$  acuoso o ácido alcanóico de  $C_2-C_3$  acuoso; e hidrolizar la mezcla así obtenida con un ácido mineral diluido.

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el solvente es tetracloruro de carbono, el agente halogenante es bromo, la mezcla de reacción es irradiada con una fuente de luz incandescente, X es bromo y el ácido mineral es ácido clorhídrico.

3a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el agente halogenante es sulfuril cloruro, el iniciador de radicales libres es 2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo) presente hasta un grado de 0,5 a 10 % en peso con relación al compuesto de la fórmula (IV), y X es cloro y el ácido mineral es ácido clorhídrico.

4a.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el iniciador de radicales libres es 2-t-butylazo-2-cianopropano benzoil peróxido presente hasta un grado de 0,5 % a 10 % en peso con relación al compuesto de la fórmula (IV).

5a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla de m-fenoxibencil cloruro (II) y m-fenoxibenzal cloruro (III) (X = cloruro) se hace reaccio-

nar con 1 a 2 equivalentes molares de hexametilentetramina en etanol acuoso caliente o ácido acético acuoso caliente y la mezcla se hidroliza con ácido clorhídrico diluido para proporcionar m-fenoxibenzaldehído (I).

5

6a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla de m-fenoxibenzil bromuro (II) y m-fenoxibenzal bromuro (X = bromo) se hace reaccionar con 1 a 2 equivalentes molares de hexametilentetramina en etanol acuoso caliente o ácido acético acuoso caliente y se hidroliza la mezcla con ácido clorhídrico diluido para proporcionar m-fenoxibenzaldehído (I).

10

7a.- Procedimiento para la obtención de m-fenoxibenzaldehído, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 22 SET. 1977

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. M. GÓMEZ ACEDO Y PARRA  
P. P. Firmado J. Suarez Diaz

