

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES	Nº 78 486158	AI
	FECHA DE PRESENTACION 20 NOV. 1979	

(CASE 1-12125/=)
PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de esta invención

CADUCADO

30 PRIORIDADES 31 NUMERO 11919/78-6	32 FECHA 1 Noviembre 1978	33 PAIS Suiza
---	----------------------------------	----------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 43/28	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4,5'DICLORO-2-(4-CLOROFENOXI) FENOL"

71 SOLICITANTE (ES) CIBA-GEIGY AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE BASILEA (Suiza)
--

73 INVENTOR (ES) Dr. Claus D. Weis

74 TITULAR (ES) CIBA-GEIGY AG.

75 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.
--

DESCRIPCIÓN

=====

5. Este invento se refiere a un procedimiento para la síntesis de 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)fenol, así como a un procedimiento para la síntesis del 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol que aparece como producto intermedio.

10. El 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)fenol (= éter 4,4',5-tricloro-2-hidroxi-difenílico) es conocido, lo mismo que una serie de otros éteres 2-hidroxi-difenílicos halogenados, como buena materia activa antimicrobiana. Véase al respecto, por ejemplo, las patentes norteamericanas 3 904 696, 3 629 477 y 3 800 048 y la patente suiza 432 119. En los textos de estas patentes

15. se hallan descritos también diversos métodos para la síntesis de tales éteres 2-hidroxi-difenílicos: a) Reducción del grupo nitro de un éter o-nitrodifenílico halogenado a grupo amínico, diazoación de este último y sustitución del grupo de diazonio por el grupo hidroxílico.

20. El éter o-nitrodifenílico halogenado que se necesita como producto de partida puede obtenerse por condensación de un 1-nitro-2-halogenbenceno correspondiente con un fenol, eventualmente sustituido. b) Condensación de un 1-nitro-(ó 4)-halogenbenceno con

25. 1-hidroxi-2-alcoxi-benceno, eventualmente halogensustituido, para formar un éter o-(ó p)-nitro-o-alcoxi-difenílico, desalquilación del grupo alcoxílico, reduc-

ción del grupo nitro a grupo amínico, diazoación de este último y substitución del grupo de diazonio por un átomo de halógeno según Sandmeyer, pudiéndose también efectuar aquí la desalquilación como etapa última.

5. c) Condensación de un 1-alcoxi-2-cloro(o bromo)-benceno, que eventualmente contiene otros átomos más de halógeno, con un fenolato, eventualmente halogenado, en presencia de cobre o de sales de cobre (I) y desalquilación del éter o-alcoxidifenílico obtenido. d) Halogenación de
10. éteres o-hidroxidifenílicos, en la que se introduce un átomo de halógeno en un éter o-hidrodifenílico eventualmente ya halogenado.

15. Los procedimientos a) y b) antes descritos son relativamente dispendiosos, porque hacen pasar por varias etapas y comprenden etapas de técnica cara (hidrogenación, diazoación). Además, se obtienen mezclas de productos muy impuras, cuya separación y depuración exige operaciones onerosas. El procedimiento c) se realiza en fusión y da únicamente rendimientos modestos.
20. Por el método d) pueden halogenarse prácticamente tan sólo éteres o-hidroxidifenílicos que contengan ya átomos de halógeno, pues de lo contrario se originan la mayoría de las veces mezclas de productos.

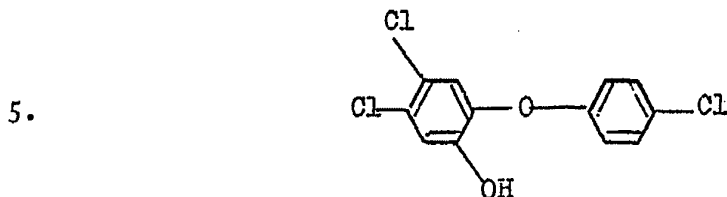
25. Concretamente se describe en la patente norteamericana 3 904 696 la cloración de algunos 2-fenoxifenoles provistos de dos átomos de halógeno por lo menos para formar los respectivos compuestos substituidos

5. en posición 5 del anillo fenólico, con ayuda de cloruro de sulfurilo en clorobenceno, así como la cloración de 2-(4-clorofenoxi)fenol para formar 3,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)fenol, con ayuda de cloro en ácido acético glacial, lo mismo que la cloración análoga para obtener algunos otros 2-fenoxifenoles clorosustituídos en posición 3 y 5.

10. En la patente belga 659 636, por último, se describe la síntesis de 5-cloro-2-fenoxifenol por cloración de 2-fenoxifenol con cloruro de sulfurilo y de 5-cloro-2-(4-clorofenoxi)fenol por cloración de 2-fenoxianisol con cloro en ácido acético glacial y desmetilación consecutiva.

15. Ahora se ha descubierto sorprendentemente que se puede sintetizar 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)fenol por cloración selectiva de 2-fenoxianisol en determinados disolventes y desmetilación del 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol obtenido. Este nuevo procedimiento evita los inconvenientes descritos antes de los métodos que se conocían hasta ahora para la síntesis de este compuesto. Además, el compuesto aparece de un blanco puro y carece de todo olor extraño desagradable, a diferencia de lo que ocurre en la síntesis a partir de la amina y pasando por la diazoación. Resulta particularmente sorprendente que la cloración proporcione
20. en un solo paso, selectivamente y con alto rendimiento, el éter o-metoxidifenílico triclorosustituído en posición 4,5,4'.
25.

El procedimiento de este invento para la síntesis de 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)fenol de la fórmula



se caracteriza por clorarse selectivamente 1 equivalente molar de 2-fenoxianisol, a temperatura entre -10 y 50° C, en un hidrocarburo alifático inferior, halogenado, que contenga a lo menos un átomo de hidrógeno, en un nitrilo alifático inferior, en dimetilformamida, el fosfonato de difenilmetano o en metanol, con unos 3 a 5 equivalentes molares de cloro y desmetilarse ácidamente el 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol obtenido.

10.

15.

El invento se refiere también a la síntesis del 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol que aparece como producto intermedio, después de la primera etapa del procedimiento indicado antes.

20. Hidrocarburos alifáticos inferiores halogenados que contienen un átomo de hidrógeno a lo menos son preferentemente los alcanos o alquenos clorados provistos de 1 a 6, y en particular 1 a 4, átomos de carbono. De ellos merecen mención especial el cloroformo, el cloruro de metileno, el 1,2-dicloroetano y el tetracloroetano.

25.

Los nitrilos alifáticos inferiores presentan preferentemente de 2 a 5 átomos de C, y de ellos cabe destacar el acetonitrilo y el propionitrilo.

5. La cloración se realiza con ventaja en un hidrocarburo alifático clorado de 1 a 4 átomos de C, en un nitrilo alifático de 2 a 5 átomos de C, en dimetilformamida, en fosfonato de dimetilmetano o en metanol.

10. Disolventes preferidos son la dimetilformamida, el fosfonato de dimetilmetano, el metanol, el acetonitrilo, el propionitrilo, el cloroformo, el cloruro de metileno, el 1,2-dicloroetano y el tetracloroetano; en particular la dimetilformamida, el acetonitrilo, el cloruro de metileno y el 1,2-dicloroetano.

15. Se actúa muy ventajosamente en alcanos halogenados como el cloroformo y el tetracloroetano, pero sobre todo en cloruro de metileno y en 1,2-dicloroetano.

20. La temperatura durante la cloración puede hallarse, según cual sea el disolvente que se emplee, entre -10 y 50° C. Con temperaturas más altas se forman en grado creciente productos de mayor cloración. En general se mantienen temperaturas entre 0 y 30° C y de preferencia se actúa a la temperatura del ambiente.

25. Para la cloración se emplean por cada equivalente molar de 2-fenoxianisol alrededor de 3 a 5 equivalentes molares de cloro. Las cantidades más altas

de cloro suscitan la formación de productos secundarios de mayor grado de cloración, mientras que cantidades más pequeñas reducen el rendimiento. Se prefiere incluir una cantidad de unos 4 equivalentes molares de cloro por equivalente molar de 2-fenoxianisol.

5.

Se pueden agregar todavía a la mezcla reaccional, antes de la cloración, cantidades catalíticas de diversas materias, con lo cual se observa en muchos casos un ligero aumento del rendimiento. Materias de esta índole son por ejemplo el yodo, la trietilamina y diversas sales, como FeCl_3 , NiCl_2 y CoCl_2 .

10.

La desmetilación (desdoblamiento de éter) del 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol puede efectuarse por métodos ya de sí conocidos. En calidad de ácidos entran en cuenta ácidos protónicos, como por ejemplo los ácidos halohídricos, en particular el ácido bromhídrico, o ácidos de Lewis, como por ejemplo BF_3 y en especial AlCl_3 . La reacción se realiza en un disolvente inerte. Cuando se emplean ácidos halohídricos, se actúa preferentemente en medio acuoso; cuando se emplean ácidos de Lewis, en disolventes orgánicos. Se prefiere desmetilar valiéndose de AlCl_3 en benceno como disolvente (véase la patente norteamericana 3 629 477, Ejemplo 40, y la patente suiza 428 759).

15.

20.

25.

Las dos etapas del procedimiento de este invento (cloración y desdoblamiento de éter) pueden efectuarse también sin aislamiento del producto inter-

medio, en forma de un proceso de crisol único, en el que eventualmente se excluye por evaporación el disolvente que se ha empleado en la cloración y se le reemplaza por otro. Pero se prefiere aislar el producto intermedio.

5.

Dado que la cloración se desarrolla con extraordinaria selectividad, el 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol deseado puede aislarse fácilmente de la mezcla reaccional, sin que sean necesarias tediosas separaciones de isómeros y/o de otros productos de la cloración. La mayoría de las veces el producto se precipita directamente del disolvente empleado.

10.

La síntesis del 2-fenoxianisol necesario como producto de partida puede lograrse fácilmente, por ejemplo, mediante reacción de guayacol (2-metoxifenol) con bromobenceno según el método de H.E. Ungnade y E.F. Orwoll, Organic Synthesis, vol. 3, 566 (1955).

15.

El 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)fenol producible por el procedimiento de este invento se distingue, como ya se ha señalado al principio, por buenas propiedades antimicrobianas. Se le puede usar por lo tanto para fines de desinfección, así como para proteger los más diversos substratos del ataque de las bacterias y los hongos. Véase a este respecto las patentes norteamericanas 3 800 048, 3 629 477 y 3 904 696 y la patente suiza 432 119.

20.

25.

En los ejemplos que siguen, ilustrativos del invento, los porcentajes son porcentajes en peso en tanto no se indique otra cosa.

Ejemplo 1

- En una solución de 84,2 g (0,42 moles) de 2-fenoxianisol en 500 cc de dimetilformamida se introducen con agitación y en el curso de 70 minutos
5. 115 g (1,62 moles) de cloro, a temperatura de 20 a 25° C. Durante la introducción se refrigera el recipiente de reacción por medio de hielo. Se vierte luego la solución reaccional, agitando, en 3 litros de agua de hielo, lo que hace que el producto cristalice al
10. cabo de unos 5 minutos. Después de 45 minutos más se separan por filtración los cristales, se lavan éstos con 1 litro de agua y se recristaliza de 2,2 litros de metanol. El 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol obtenido presenta un punto de fusión de 105 a 106° C.
15. Si antes de iniciar la introducción de cloro se añade a la solución una cantidad catalítica (por ejemplo, 0,1 a 5 g) de FeCl_3 , de NiCl_2 o de CoCl_2 y se procede en lo demás tal como se ha descrito, se obtienen resultados semejantes.

20. Ejemplo 2

- En una solución de 8 g (0,04 moles) de 2-fenoxianisol en 75 cc de acetonitrilo se introducen a la temperatura del ambiente, en el curso de 20 minutos y con agitación, 11,5 g (0,16 moles) de cloro.
25. A continuación se sigue agitando a la temperatura del ambiente por 70 minutos todavía la mezcla reaccional,

- se enfría hasta 0° C la suspensión blanca, se separan por filtración los cristales blancos que se han formado (4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol) y se los lava por dos veces con 10 cc de acetonitrilo helado cada vez.
5. Del filtrado puede aislarse más 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)-anisol. Después de recrystalizado de metanol, el producto funde a 105° C.

Ejemplo 3

10. En una solución de 8 g (0,01 mol) de 2-fenoxianisol en 75 cc de metanol se introducen a la temperatura del ambiente, con agitación y en el curso de 1 1/2 horas, 13 g (0,183 moles) de cloro. A continuación se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 30 minutos todavía. Después de enfriar hasta 0° C,
15. se separan por filtración los cristales formados y se los recrystaliza de metanol, lo que da 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol en forma de cristales blancos, con punto de fusión de 105° C.

Ejemplo 4

20. En una solución de 8 g de 2-fenoxianisol en 85 cc de cloroformo se introducen a la temperatura del ambiente, con agitación y en un período de 25 minutos, 11,2 g de cloro. Luego se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 30 minutos todavía. Después
25. de evaporar el disolvente y recrystalizar de metanol el

residuo cristalino se obtiene 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol, en forma de cristales blancos con punto de fusión de 105 a 106° C.

Ejemplo 5

5. En una solución de 8 g de 2-fenoxianisol en 85 cc de cloruro de metileno se introducen a la temperatura del ambiente, con agitación y en un período de 20 minutos, 11,2 g de cloro. A continuación se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por
10. una hora más. Después de evaporar el disolvente y de recrystalizar de metanol el residuo cristalino, se obtiene 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol, en forma de cristales blancos con punto de fusión de 105 a 106° C.
15. Si antes del inicio de la introducción de cloro se añaden a la solución 0,5 g de trietilamina o bien 50 mg de yodo, se obtienen resultados semejantes.

Ejemplo 6

20. En una solución de 8 g de 2-fenoxianisol en 85 cc de 1,2-dicloroetano se introducen a la temperatura del ambiente, con agitación y en un período de 20 minutos, 11,5 g de cloro. A continuación se agita la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por
25. 30 minutos todavía. Después de evaporar el disolvente y de recrystalizar de metanol el residuo cristalino,

se obtiene 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol, en forma de cristales blancos con punto de fusión de 105 a 106° C.

Ejemplo 7

5. En una solución de 8 g de 2-fenoxianisol y 0,3 g de cloruro de hierro (III) en 85 cc de dimetilformamida se introducen con agitación, a la temperatura del ambiente y en el curso de 35 minutos, 11,5 g de cloro. A continuación se agita la mezcla reaccional durante 30 minutos todavía. Después de diluir con 200 cc de agua, se separan por filtración los cristales precipitados y se los recrystaliza de metanol. Se obtiene así 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol en forma de cristales blancos, con punto de fusión de 105° C.

Ejemplo 8

15. En una solución de 8 g de 2-fenoxianisol en 50 cc de fosfonato de dimetilmetano se introducen con agitación, a temperatura de 25 a 30° C y en un período de 30 minutos, 11,5 g de cloro. A continuación se agita la mezcla reaccional por 1 1/2 horas todavía, se excluye el disolvente a 90° C, en vacío (12 Torr) y se recrystaliza el residuo a partir de metanol. Se obtiene así 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol, en forma de cristales blancos con punto de fusión de 105 a 106° C.

Ejemplo 9

- A una solución de 124 g (0,4 moles) de 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol (obtenido según uno de los Ejemplos 1 a 8) en 520 cc de benceno se
5. añaden 157,4 g (1,1 moles) de cloruro de aluminio y se calienta la mezcla en reflujo y con agitación por 45 minutos. La suspensión, enfriada hasta la temperatura del ambiente, se vierte luego con agitación en una mezcla de 970 g de hielo y 970 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se separan las fases en el embudo
10. separador y se lava la fase bencénica cuatro veces, con 250 cc cada vez de solución de sal común al 5 %. Luego se vierte la fase bencénica en 1 litro de solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y 3 litros de agua y se
15. calienta la suspensión a 60° C, agitando. A continuación se separa la fase bencénica y se expulsa de la fase acuosa el resto del benceno por introducción de vapor de agua. Se mezcla la solución acuosa con carbón animal y se filtra. Se añaden al filtrado 400 cc de
20. ácido clorhídrico concentrado, se separan por filtración los cristales precipitados y se los lava con 1,5 litros de agua. Se obtienen así 111,6 g de 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)fenol en forma de cristales blancos, con punto de fusión de 92 a 93,5° C.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)fenol, caracterizado por clorarse selectivamente 1 equivalente molar de 2-fenoxianisol, a temperatura entre -10 y 50°C y en un hidrocarburo alifático inferior, halogenado, que contenga a lo menos un átomo de hidrógeno, en un nitrilo alifático inferior, en dimetilformamida, en fosfonato de difenilmetano o en metanol, con unos 3 a 5 equivalentes molares de cloro y desmetilarse ácidamente el 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)anisol obtenido.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en una realización preferente por clorarse selectivamente 1 equivalente molar de 2-fenoxianisol, a temperatura entre -10 y 50°C y en un hidrocarburo alifático inferior, halogenado, que contenga a lo menos un átomo de hidrógeno, en un nitrilo alifático inferior, en dimetilformamida, en fosfonato de dimetilmetano o en metanol, con unos 3 a 5 equivalentes molares de cloro.
15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado más especialmente por efectuarse la cloración en un hidrocarburo alifático clorado, de 1 a 4 átomos de C y que contenga a lo menos un átomo de hidrógeno, en un nitrilo alifático de 2 a 5 átomos de C, en dimetilformamida, en fosfonato de dimetilmetano o en metanol.
20. 4. Procedimiento según la reivindicación 3,
- 25.

caracterizado porque para su realización se prefiere en calidad de disolvente dimetilformamida, fosfonato de dimetilmetano, metanol, acetonitrilo, propionitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano o tetracloroetano.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque más especialmente se elige para su realización como disolvente dimetilformamida, acetonitrilo, cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado, por efectuarse preferentemente la cloración a temperatura entre 0 y 30°C.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse preferentemente la desmetilación en un disolvente inerte valiéndose de un ácido protónico, de preferencia un ácido halohídrico, o de un ácido de Lewis, en particular $AlCl_3$ o BF_3 .

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque en particular para la citada desmetilación se elige como ácido protónico el $AlCl_3$.


9. Procedimiento para la preparación de 4,5-dicloro-2-(4-clorofenoxi)fenol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

486158

Madrid, a 20 NOV. 1979
p.a.

JAI ME ISE RN
p. p.



Firmado: JESUS PICAZO