

Per un certo numero di anni la Società X ha prodotto e venduto una serie di insetticidi. E' risaputo che l'attività insetticida è una proprietà generale dei fenoli sostituiti mediante un gruppo alchiltio alla posizione 4. I corrispondenti 2-alchiltiofenoli non posseggono attività insetticida. Il prodotto insetticida più potente della Società X è il 4-metiltiofenolo, il cui successo commerciale è stato ostacolato dal suo alto costo, dovuto alla mancanza di un metodo di fabbricazione semplice ed economico. Il procedimento utilizzato correntemente parte da un 4-aminofenolo, molto costoso, che viene convertito in 4-mercaptofenolo attraverso la formazione di un sale di diazonio, che è un passaggio di reazione molto difficoltoso e pericoloso, e successiva metilazione del gruppo mercaptano.

E' stato progettato dalla Società X un procedimento economico ed efficiente per la preparazione di tioeteri fenolici. Questo procedimento riduce significativamente il costo dell'insetticida 4-metiltiofenolo e procura quindi un vantaggio commerciale alla Società X rispetto ai concorrenti. In aggiunta, esso permette la preparazione, per la prima volta, di 4-alchiltiofenoli sostituiti anche alle posizioni 3 e 5. Questi composti non possono essere preparati attraverso i metodi noti a causa di fattori sterici. Per preparare il 4-metiltiofenolo, i prodotti di partenza secondo il nuovo procedimento della Società X sono fenolo e dimetil disolfuro,  $\text{CH}_3\text{-S-S-CH}_3$ . Inizialmente, si è verificato che questi prodotti non reagiscono direttamente in modo efficace per cui è stato necessario provare una varietà di composti per catalizzare la reazione. Dopo parecchi tentativi, si è trovato che l'uso come catalizzatore di acido metansolfonico, a determinate proporzioni favorisce lo svolgimento della reazione a condizioni moderate, ad una temperatura di 20-30°C, con una durata di reazione minore di un'ora. In queste condizioni, si ottiene una buona resa di 4-metiltiofenolo. Il procedimento è considerato economicamente valido, anche rispetto al procedimento noto, quando tale resa è pari almeno al 70%.

Gli esperimenti effettuati dalla Società X utilizzando catalizzatori alternativi all'acido metansolfonico sono riassunti nelle Tabelle 1 e 2 qui accluse. Di fatto, si preferisce usare acido solforico concentrato come catalizzatore. Le reazioni possono essere effettuate in un solvente quale un idrocarburo inerte come ad esempio esano, benzene o toluene. Alternativamente, il reagente fenolico, se fonde a bassa temperatura, può essere scaldato e usato allo stato fuso senza l'impiego di ulteriori solventi. I prodotti di reazione possono essere isolati per distillazione a pressione ridotta o, preferibilmente, mediante estrazione con solvente.

Una ricerca condotta in letteratura ha rivelato un riassunto sul Chemical Abstract relativo ad un articolo pubblicato sul Journal of Chemical Preparations. La porzione rilevante del riassunto sul Chemical Abstract è la seguente:

“E' stato trovato che il dimetildisolfuro reagisce con una varietà di idrocarburi aromatici quali benzene, toluene, xilene, anilina, fenolo o clorobenzene per dare metilsolfuri del tipo  $\text{Ar.S.CH}_3$ . La reazione può essere condotta in presenza di un catalizzatore acido o alogenurico quale acido cloridrico, acido solforico, cloruro di alluminio, cloruro ferrico o bromuro di zinco. Generalmente sono richieste quantità equimolari di idrocarburo aromatico, dimetildisolfuro e catalizzatore per dare una apprezzabile quantità di prodotto.”

Nel relativo articolo sul Journal of Chemical Preparations non vi sono ulteriori insegnamenti rilevanti ma vi è un solo esempio sperimentale in cui si impiega fenolo od un suo derivato come materiale di partenza. L'esempio è il seguente:

“Preparazione di 2-metiltiofenolo

Vengono miscelati fenolo (1 mole) e cloruro di alluminio (1 mole) in un recipiente di reazione. La miscela viene riscaldata a ricadere e, sotto continua agitazione, viene aggiunto dimetildisolfuro (1 mole) goccia a goccia, per un periodo di 4 ore. Quando l'aggiunta è completa, la miscela viene scaldata a ricadere per ulteriori 5 ore. La miscela viene distillata sotto vuoto e viene raccolto 2-metiltiofenolo (resa 75%)”.

Per i prodotti descritti nel Journal of Chemical Preparations non è descritta alcuna attività.

Lo stato dell'arte comprende anche un testo di chimica che riporta la reazione di acido solforico concentrato con fenolo per dare acido benzensolfonico.

TABELLA 1

La Tabella 1 elenca i risultati degli esperimenti nei quali fenolo venne fatto reagire con dimetil disolfuro in presenza di acido metansolfonico come catalizzatore in proporzioni variabili.

<i>Moli di reagenti</i>			<i>Prodotto</i>	
<i>Fenolo</i>	<i>Dimetildisolfuro</i>	<i>Acido metansolfonico</i>	<i>2-metiltiofenolo</i>	<i>4-metiltiofenolo</i>
1	1	0.02	<1%	85%
1	1	0.04	<1%	90%
1	1	0.05	2%	85%
1	1	0.08	5%	80%
1	1	0.10	10%	70%
1	1	0.20	50%	30%
1	1	0.25	70%	10%
1	1	0.30	80%	<1%
1	1	0.50	75%	<1%
1	0.5	0.04	5%	80%
1	0.5	0.10	50%	30%
1	0.5	0.25	75%	<1%
1	2	0.04	<1%	85%
1	2	0.10	2%	85%
1	2	0.20	10%	70%
1	2	0.20	10%	70%
0.5	1	0.04	<1%	90%
0.5	1	0.10	10%	70%
0.5	1	0.25	70%	10%
2	1	0.04	<1%	90%
2	1	0.10	10%	70%
2	1	0.25	70%	10%

L'esperimento che impiega una mole di fenolo, una mole di dimetildisolfuro e 0.04 moli di acido metansolfonico è stato ripetuto sostituendo una quantità equivalente di ognuno dei seguenti catalizzatori:

acido etansolfonico, acido benzensolfonico, 4-toluensolfonico, acido 4-nitrobenzensolfonico, acido solforico concentrato, ottenendo sempre rese simili a quelle sopra riportate relativamente all'impiego di acido metansolfonico.

## TABELLA 2

La tabella 2 elenca i risultati di ulteriori esperimenti nei quali sono stati variati i reagenti. In ciascun caso si è usato 1 mole di composto aromatico, 1 mole di disolfuro e 0.04 moli di acido solforico concentrato, che era impiegato come catalizzatore. Anche in questo caso le rese ottenute erano superiori al 70%. Tutti i prodotti così preparati possedevano attività insetticida, come evidenziato da risultati sperimentali in saggi considerati predittivi di una tale attività. Solo i derivati aventi un sostituente alchilico alla posizione 3 o 5, o aventi entrambe le posizioni sostituite, mostravano in tali esperimenti una attività significativamente superiore rispetto agli omologhi non sostituiti, noti nell'arte.

<i>Composto aromatico</i>	<i>Disolfuro</i>	<i>Prodotto</i>
3-isopropilfenolo	dimetil	3-isopropil-4-metiltiofenolo
3-etilfenolo	dimetil	3-etil-4-metiltiofenolo
3,5-diisopropilfenolo	dimetil	3,5-diisopropil-4-metiltiofenolo
3-etil-5-isopropil-fenolo	dimetil	3-etil-5-isopropil-4-metiltiofenolo
3,5-dimetilfenolo	dimetil	3,5-dimetil-4-metiltiofenolo
2-fenilfenolo	dimetil	4-metiltio-2-fenilfenolo
3-metossifenolo	dimetil	3-metossi-4-metiltiofenolo
3-clorofenolo	dimetil	3-cloro-4-metiltiofenolo
2-etossifenolo	dimetil	2-etossi-4-metiltiofenolo
fenolo	dietil	4-etiltiofenolo
3-metilfenolo	dietil	3-metil-4-etiltiofenolo
fenolo	di-n.butil	4-n.butiltiofenolo
fenolo	di-i.butil	4-n.pentiltiofenolo
fenolo	di-n.esil	4-n.esiltiofenolo

