

195312



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

195312

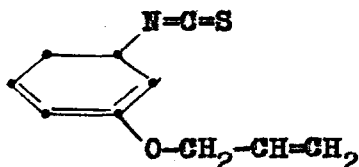
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO ISOTIO
CIANATO", a favor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CIE., Société Anonyme, de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento
de preparación del m-aliloxi-fenil-isotiocianato, represen
tado por la fórmula siguiente:

5.



10.

Este compuesto se caracteriza por propiedades ver-
mifugas extremadamente marcadas en las personas y los ani-
males. Por ejemplo, los gatos son liberados completamente
de asc rides y tenias, mediante dosis relativamente d bi-
les del m-aliloxi-fenil-isotiocianato. Constituye una de
las propiedades características de este compuesto que des-
truye especies de gusanos, zool gicamente poco emparentados,
lo cual resulta de gran valor para la utilización de esta

15.

195312

10



substancia en la terapéutica.

5. A pesar de la gran toxicidad del m-aliloxi-fenil-isotiocianato para las diversas especies de gusanos, no es un veneno, ni para los animales superiores, ni para el hombre. Este nuevo compuesto puede obtenerse conforme a métodos conocidos (compárese, por ejemplo, J. Houben, "Die Methoden der organischen Chemie", 3ª edición 1941, Tomo IV, páginas 45-48) partiendo de la m-aliloxi-anilina, por poco estable que sea el producto reaccional en las condiciones de la reacción.

10. La m-aliloxi-anilina está fácilmente accesible por alilación de m-nitrofenol y por reducción del grupo nitro del éter m-nitrofenol-alílico formado (W.C. Wilson & Roger Adams, J. Am. Chem. Soc., Vol. 45 (1923), páginas 528-40).
15. Igualmente se puede hacer reaccionar el m-acetamino-fenol en el agua o en un disolvente inerte con un halogenuro de alilo, en presencia de un agente neutralizador del halogenuro de hidrógeno, saponificando el grupo acetilo en la m-aliloxi-acetanilina formada.

20. La m-aliloxi-anilina puede ser transformada en el m-aliloxi-fenil-isotiocianato, por ejemplo, de la siguiente manera:

- a) La m-aliloxi-anilina es llevada a reacción con sulfuro de carbono y una sustancia alcalina, o con sulfuro de carbono y una amina apropiada, para producir el m-aliloxi-fenil-ditiocarbamato. Con ayuda de una sal de metal pesado se provoca la escisión de este ditiocarbamato en sulfuro de hidrógeno y en el m-aliloxi-fenil-isotiocianato deseado.

25. b) Se puede llevar a reacción los ditiocarbamatos antes mencionados con un éster cloro-fórmico, y someter el producto
- 30.



195312

de condensación formado a una descomposición térmica, para producir el m-alil-oxi-fenil-isotiocianato de sulfuro de carbono y del alcohol.

5. c) Los ditiocarbamatos preparados según a), pueden llevarse, asimismo, en reacción con fósgeno, lo cual da lugar a la formación de m-aliloxi-fenil-isotiocianato, de oxisulfuros de carbono y de cloruro de hidrógeno.
10. d) Se puede hacer reaccionar la m-aliloxi-anilina en el agua o en un disolvente inerte con un mol de tiofósgeno para producir, por separación de cloruro de hidrógeno, el m-aliloxi-fenil-isotiocianato.
15. e) Se puede hervir la m-aliloxi-anilina con sulfuro de carbono en un disolvente adecuado, tal como el etanol, lo cual da lugar a la formación de la di-(m-aliloxi-fenil)-tiourea simétrica. Por separación de la m-aliloxi-anilina, se transforma la di-(m-aliloxi-fenil)-tiourea en el aliloxi-fenil-isotiocianato. La separación de la m-aliloxi-anilina es favorecida por agentes que forman con la amina sales o derivados, tales como el ácido fosfórico u otros ácidos minerales fuertes, así como el anhídrido acético, o el cloruro de acetilo.
20. f) La m-aliloxi-anilina es transformada en di-(m-aliloxi-fenil)-tiourea, tal como se describe bajo e). Partiendo de este derivado tioureico simétrico, se obtiene la carbo-di-(m-aliloxi-fenil)-imida por separación de sulfuro de hidrógeno, por ejemplo, mediante óxido de mercurio. Por calentamiento de esta imida con sulfuro de carbono, por ejemplo, bajo presión y a una temperatura de 140-150° C., es transformada en el m-aliloxi-fenil-isotiocianato.
25. g) La m-aliloxi-anilina es transformada con fósgeno en m-alil
- 30.

195312

10



oxi-fenil-isocianato, y este último es calentado bajo presión durante varias horas a 180°C. para producir la carbo-di-(m-aliloxi-fenil)-imida. Se puede adicionar sulfuro de carbono a esta última, como se describe en el apartado f).

5. h) Se hace reaccionar el m-aliloxi-fenil-isocianato, mencionado bajo g) con pentasulfuro de fósforo, para producir el m-alil-oxi-fenil-isotiocianato.
- i) La m-aliloxi-anilina es transformada mediante cloroformo y una substancia alcalina, en m-aliloxi-fenil-isonitrilo,
10. adicionando a este último, seguidamente, azufre, lo cual da lugar a la formación de m-aliloxi-fenil-isotiocianato.
- k) La m-aliloxi-anilina es diazotada y la sal diazoica puesta en reacción, según Sandmeyer, en reacción con tiocianuro cupropotásico para producir el m-aliloxi-fenil-tiocianato.
15. Por calentamiento a 200-250° C. se convierte este compuesto en el m-aliloxi-fenil-isotiocianato.

EJEMPLO 1

20. En el curso de 30 minutos se agrega, gota por gota, 140 partes en peso de m-aliloxi-anilina (punto de ebullición 140-142° C./ 11 mm) a 120 partes en peso de tíofosgeno, mantenidas en suspensión en 1000 partes en peso de agua, agitando enérgicamente.

- Va escapando cloruro de hidrógeno y la temperatura de la mezcla reaccional va subiendo espontáneamente a 60-70°.
25. Una vez completada la reacción, se continúa agitando todavía durante una hora, sacudiendo, seguidamente, dos veces con éter. La solución etérea es lavada con agua hasta el punto neutro, secada sobre sulfato sódico y destilada. El m-aliloxi-fenil-isotiocianato destila a 110-112°C. bajo una presión de
30. 0.05 mm Hg, en forma de un líquido limpio como el agua.



15312

10

EJEMPLO 2.

5. Se adiciona, gota por gota, 36 partes en peso de éster etílico de cloroformo, agitando a una temperatura de 0-5°C a una solución de m-aliloxi-fenil-ditiocarbamato preparada del modo usual, partiendo de 50 partes en peso de m-aliloxi-anilina, 100 partes en peso de agua, 25.3 partes en peso de sulfuro de carbono, y 13.33 partes en peso de hidróxido sódico en 30 partes en peso de agua.

10. Cuando la adición está completa, se calienta aún durante 2 horas, se deja enfriar, y se extrae con éter. El extracto etéreo es lavado con agua y destilado bajo presión reducida; se obtiene así el m-aliloxi-fenil-isotiocianato.

EJEMPLO 3

15. Se adiciona a gotas 220 partes en peso de una solución de fósforo al 20 por ciento en tolueno, en frío, a una suspensión de m-aliloxi-fenil-ditiocarbamato, preparada partiendo de 50 partes en peso de m-aliloxi-anilina, de 200 partes en peso de tolueno, de 27 partes en peso de sulfuro de carbono y de amoníaco seco. Se agita durante una hora, se separa el exceso de fósforo con aire, se elimina por absorción el cloruro de amonio precipitado, sometiendo la solución toluénica a una destilación fraccionada; el m-aliloxi-fenil-isotiocianato destila a 110-115°C. bajo 0.05 mm de Hg.

20. La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras variantes que las citadas a título de ejemplo, empleando los medios manuales o mecánicos más adecuados, con las proporciones, tiempos y temperaturas más convenientes a cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



N O T A

195312

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente suiza, núm. 51.380, depositada en Suiza el día 8 de diciembre de 1949, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

5.

1ª.- Procedimiento para la preparación de un nuevo isotiocianato, caracterizado por el hecho de que se transforma la m-aliloxi-anilina, conforme a los métodos conocidos en m-aliloxi-fenil-isotiocianato.

10.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la m-aliloxi-anilina con sulfuro de carbono y una substancia alcalina, o sulfuro de carbono y una amina apropiada, para preparar el m-aliloxi-fenil-ditiocarbamato y que se separa sulfuro de hidrógeno de este último, con ayuda de una sal de metal pesado.

15.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado por el hecho de que se condensa los ditiocarbamatos con un éster cloroformico y que el producto de condensación es descompuesto por la vía térmica.

20.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado por el hecho de que los ditiocarbamatos son llevados a reacción con fósgeno.

25.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la m-aliloxi-anilina en agua o en una solución inerte con tiofósgeno.

195312 10



5. 6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la m-aliloxi-anilina en un disolvente apropiado con sulfuro de carbono y que se separa la m-aliloxi-anilina de la di-(m-aliloxi-fenil)-tiourea simétrica formada por medio de un ácido fuerte o de anhídrido acético, o cloruro de acetilo.
10. 7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 6^a caracterizado por el hecho de que se separa sulfuro de hidrógeno de la di-(m-aliloxi-fenil)-tiourea simétrica mediante óxido de mercurio y que se adiciona sulfuro de carbono a la carbo-di-(m-aliloxi-fenil)-imida formada.
15. 8^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la m-aliloxi-anilina con fósforo, para producir el m-aliloxi-fenil-isocianato, que este último es transformado por calentamiento bajo presión, en carbo-di-(m-aliloxi-fenil)-imida, y que se adiciona a esta última sulfuro de carbono.
20. 9^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 8^a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar el m-aliloxi-fenil-isocianato con pentasulfuro de fósforo.
25. 10^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la m-aliloxi-anilina con cloroformo y un cuerpo alcalino, para producir el m-aliloxi-fenil-isocianato y que se adiciona azufre a este último.
30. 11^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que se somete la m-aliloxi-anilina a una diazotación, que se pone la sal diazoica formada en reacción con tiocianuro cupro-potásico y que se transforma el m-aliloxi-fenil-tiocianato formado por transposición térmica.

10 N



195312

ca en m-aliloxi-fenil-isotiocianato.

12ª.- Procedimiento para la preparaci6n de un nuevo isotiocianato.

5. Seg6n se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de ocho hojas, foliadas y escritas a m6quina por una sola cara.

Madrid, a 10 de noviembre de 1950.-

F. HOFFMANN.- LA ROCHE & CIE., S.A.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.