



195535

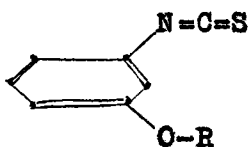
195535

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ISOTIOCIANATOS NUEVOS",
a favor de la firma suiza F. Hoffmann-La Roche & Cie., S.A., domi-
ciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la pre-
paración de m-alcoiloxi-fenil-isotiocianatos, representados por la
fórmula siguiente:



en la cual, R significa, con exclusión del radical alilo, un radical
alcoilo, saturado o no saturado, conteniendo 3 o 4 átomos de carbono.
(La preparación del m-aliloxi-fenil-isotiocianato forma el objeto de
solicitudes españolas números 195.202 y 195.312).

10 Los compuestos antes mencionados están caracterizados por propie-
dades vermífugas muy marcadas tanto para el hombre como para los ani-
males, y por una toxicidad relativamente débil. Una de las caracte-
rísticas de este compuesto es la de destruir especies de gusanos que



195535

zoológicamente tienen poco parentesco.

Se obtienen estos nuevos compuestos, según la invención, sometiendo el m-amino-fenól en un orden de sucesión cualquiera, de una parte a una alcoilación de su grupo hidroxilo con un radical alcohilo saturado o no saturado, conteniendo 3 o 4 átomos de carbono y, de otra parte a la transformación de su grupo aminado en un grupo isotiocianato.

Se puede pues acceder a los productos activos, según una de las alternativas de procedimiento, convirtiendo el m-amino-fenól desde luego en el m-hidroxifenil-isotiocianato, lo que puede ser efectuado según un método en sí conocido (op. por ejemplo J. Houben, "die Methoden der organischen Chemie", 3e édition, 1941, tome 4, páginas 45-48), por poco que el producto reaccional y los productos intermedios sean estables en las condiciones de la reacción. Este primer escalón puede ser puesto en ejecución del modo siguiente:

a) Se hace reaccionar el m-amino-fenól con sulfuro de carbono y amoníaco o sulfuro de carbono y otra substancia debilmente básica para producir el m-hidroxifenil-ditiocarbamato correspondiente. Este último es tratado con fosgeno, después de haberlo puesto en suspensión en un disolvente inerte, lo que conduce a la formación del m-hidroxifenil-isotiocianato.

b) El m-aminofenól es tratado en agua, o en otro disolvente inerte, con una molécula de tiosfosgeno, lo que dá lugar a la formación de cloruro de hidrógeno y de m-hidroxifenil-isotiocianato.

c) Se hace hervir con reflujo el m-amino-fenól con sulfuro de carbono en un disolvente apropiado, tal como el etanol, lo que dá lugar a la formación de di-(m-hidroxifenil)-tiourado simétrico. Por escisión de sulfuro de hidrógeno, por ejemplo con ayuda de óxido de mercurio, el derivado de tiourado simétrico es transformado en carbo-di-(m-hidroxifenil)-imido. Este último es calentado, bajo presión, a

105535



130-135° C. con sulfuro de carbono y se obtiene entonces el m-hidroxi-fenil-isotiocianato.

5 d) El m-amino-fenol es transformado, con la ayuda de cloroformo y de una substancia alcalina, en m-hidroxi-fenil-isonitrilo; se adiciona azufre a este último, por ejemplo calentándolo con azufre, para obtener el m-hidroxi-fenil-isotiocianato.

10 e) El m-amino-fenol es diazocado y la sal diazónica puesta en reacción según Sandmeyer con rodanuro cupro-potásico para producir el m-hidroxi-fenil-tiocianato. Por calentamiento a 200-250° C., este compuesto se transforma en m-hidroxi-fenil-isotiocianato.

15 En un segundo escalón se hace reaccionar seguidamente el m-hidroxi-fenil-isotiocianato obtenido con un agente de alcoilación, preferiblemente un halogenuro de alcoilo; cuando se utiliza un halogenuro de alcoilo, es preciso tener cuidado de efectuar la reacción en presencia de un agente neutralizante el cloruro de hidrógeno en formación, a menos que se utilice para la alcoilación una sal alcalina del derivado fenólico.

20 La vía inversa para la obtención de compuestos, según la invención, consiste en transformar el m-amino-fenol, desde luego, en m-alcoil-oxi-anilina por medio de un agente de alcoilación, preferiblemente un halogenuro de alcoilo, y transformar seguidamente el grupo aminado del compuesto obtenido en un grupo isotiocianato. es indicado proteger el grupo aminado por acilación durante la reacción de alcoilación y, una vez la alcoilación terminada, saponificar la agrupación acilaminada para regenerar el grupo aminado. Los m-alcoiloxi-anilinas formados pueden ser transformados en los m-alcoiloxi-fenil-isotiocianatos de la manera siguiente:

30 1) La m-alcoiloxi-anilina es puesta en reacción con el sulfuro de carbono y una substancia alcalina o con el sulfuro de carbono y una amina apropiada, para producir el m-alcoiloxi-fenil-ditiocarbamato



195535

correspondiente. Con la ayuda de una sal de metal pesado, se provoca la escisión de este ditiocarbamato en sulfuro de hidrógeno y en el m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato deseado.

5 2) Se puede hacer reaccionar los ditiocarbamatos antes mencionados con un éster cloro-fórmico y someter el producto de condensación formado a una descomposición térmica para producir el m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato, del oxisulfuro de carbono y del alcohol.

10 3) Los ditiocarbamatos preparados según 1) pueden también ser puestos en reacción con fosgeno, lo que da lugar a la formación de m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato, de oxisulfuro de carbono y de cloruro de hidrógeno.

15 4) Se puede hacer reaccionar la m-alcoiloxi-anilina en el agua o en un disolvente inerte con una molécula de tiosulfuro para producir, por separación de cloruro de hidrógeno, el m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato.

20 5) Se hace hervir la m-alcoiloxi-anilina con sulfuro de carbono en un disolvente apropiado, tal como el etanol, lo que da lugar a la formación de di-(m-alcoiloxi-fenil)-tiourada simétrica. Por separación de m-alcoiloxi-anilina, la di-(m-alcoiloxi-fenil)-tiourada se transforma en m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato. La separación de m-alcoiloxi-anilina es favorecida por agentes formando con la amina sales o derivados, tal como el ácido fosfórico u otros ácidos minerales fuertes, así como el anhídrido acético o el cloruro de acetilo

25 6) La m-alcoiloxi-anilina es transformada en di-(m-alcoiloxi-fenil)-tiourada, como se describió en 5). A partir de este derivado tiouréico simétrico se obtiene la carbo-di-(m-alcoiloxi-fenil)-imida por separación de sulfuro de hidrógeno, por ejemplo por medio de óxido de mercurio. Por calentamiento de esta imida con sulfuro de carbono, por ejemplo bajo presión y a una temperatura de 140-150° C.
30 se la transforma en m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato.

195535



7) La m-alcoiloxi-anilina es transformada con fosgeno en m-alcoiloxi-fenil-isocianato y este último en calentado bajo presión durante varias horas a 180° C. para producir la carbo-di-(m-alcoiloxi-fenil)-imida. Se puede adicionar sulfuro de carbono a esta última, como se describió en el apartado 6).

8) Se hace reaccionar el m-alcoiloxi-fenil-isocianato mencionado en el ap.7) con pentasulfuro de fósforo para producir el m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato.

9) La m-alcoiloxi-anilina es transformada por medio de cloroformo y de una sustancia alcalina en m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato, después se adiciona azufre a este último, lo que da lugar a la formación de m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato.

10) La m-alcoiloxi-anilina es diazocada y la sal diazónica puesta en reacción, según Sandmeyer, con rodanuro supro-potásico para producir el m-alcoiloxi-fenil-tiocianato. Por calentamiento a 200-250° C., este compuesto se transforma en m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato.

Vamos a detallar algunos ejemplos de realización de la presente invención, sin que revistan carácter limitativo, y si solamente ilustrativo.

Ejemplo 1º.- 126 partes en peso de tiofoageno, que son mantenidas en suspensión en 1200 partes en peso de agua agitando energicamente, son adicionadas, en el transcurso de 35 minutos, porción por porción, con 109 partes en peso de m-amino-fenol pulverizado. La mezcla reaccional, que se recalienta a una temperatura alrededor de los 70-75° C., es agitada durante 30 minutos todavía y sacudida emseguida con el éter.

El extracto etéreo es lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y destilado. El m-hidroxi-fenil-isotiocianato termina bajo una presión de 0.03 mm.Hg. a 116-117° C. El punto de fusión es de

25 NO



195535

61-62° C. después de cristalización en el éter de petróleo.

21 partes en peso de m-hidroxi-fenil-isotiocianato, 40 partes en peso de acetona anhidra, 30 partes en peso de cloruro de β -metil-alilo y 20 partes en peso de carbonato de potasio calcinado son mantenidos en ebullición con reflujo durante 12 horas. Después de ser enfriada, la mezcla reaccional es agitada con cloroformo y agua. La solución clorofórmica es lavada con hidróxido de sodio diluido, después con agua, seguidamente es secada sobre sulfato de sodio y destilada. El m-(β -metil-aliloxi)-fenil-isotiocianato resulta bajo una presión de 0,03 mm Hg. a 125-127° C.

Ejemplo 2°.- Se añaden 500 partes en peso de amoniaco concentrado a una mezcla ligeramente calentada de 54 partes en peso de m-amino-fenól y de 70 partes en peso de metanol. Agitando fuertemente se añaden gota a gota 42 partes en peso de sulfuro de carbono. El m-hidroxi-fenil-ditio-carbamato de amonio se separa. Es separado por succión, lavado con éter y secado en el vacío. El ditio-carbamato seco es suspendido en 100 partes en peso de tolueno, después se añade gota a gota, enfriando y agitando, una solución de 45 partes en peso de fosgeno en 225 partes en peso de tolueno. Después de haber terminado la adición, se agita todavía la mezcla reaccional una hora y se la separa del cloruro de amonio formado por filtración. Destilando el filtrado, se obtiene el m-hidroxi-fenil-isotiocianato, descrito en el ejemplo 1°.

50 partes en peso de m-hidroxi-fenil-isotiocianato, 75 partes en peso de acetona anhidra, 46 partes en peso de bromuro de butilo y 50 partes en peso de carbonato de potasio calcinado son mantenidas en ebullición con reflujo durante 8 horas. Después de enfriamiento, la mezcla reaccional es sacudida con éter y agua, la solución etérea es lavada con hidróxido de sodio 3 N, después con agua, es enseguida secada sobre sulfato de sodio y destilada. El m-butil-

195535



oxi-fenil-isotiocianato destila a 120-122° C. bajo una presión de 0.02 mm. Hg.

5 Ejemplo 3º.- Agitando, se añaden 36 partes en peso de etiléter clorofórmico gota a gota, a 0-5° C., a una solución de m-propiloxi-fenil-ditiocarbamato preparada de la manera usual a partir de 84 partes en peso de m-propiloxi-anilina (punto de ebullición 145-146° C./ 20 mm. Hg), 100 partes en peso de agua, 25,3 partes en peso de sulfuro de carbono y 13,33 partes en peso de hidróxido de sodio en 30 partes en peso de agua. Después de haber terminado 10 la adición, se hace calentar todavía durante 2 horas a 90-100° C. y, después de haberla dejado enfriar, se extrae con éter. El extracto etéreo es lavado con agua, secado y destilado bajo presión reducida; el m-propiloxi-fenil-isotiocianato resulta bajo una presión de 0,03 mm. Hg a 105-106° C.

15 Ejemplo 4º.- Se añaden gota a gota, en el transcurso de 40 minutos, 107 partes en peso de m-isopropiloxi-anilina (punto de ebullición 138° C. / 14 mm. Hg) a 92 partes en peso de tiofosgeno mantenidas en suspensión en 1100 partes en peso de agua agitando energicamente.

20 La mezcla reaccional se calienta espontáneamente a una temperatura de 50-60° C. dejando escapar cloruro de hidrógeno. Una vez terminada la reacción, se agita durante 30 minutos todavía y se sacude 3 veces con el éter.

25 El extracto etéreo es lavado con agua, secado y destilado. El m-isopropiloxi-fenil-isotiocianato se alcanza bajo 0.01 mm. Hg a una temperatura de 100-102° C.

30 Ejemplo 5º.- A baja temperatura, se añade lentamente 600 partes en peso de una solución toluénica de fosgeno a 20% a una suspensión de m-butiloxi-fenil-ditiocarbamato preparado a partir de 165 partes en peso de m-butiloxi-anilina (punto de ebullición

195535

25



155-156° C./20 mm. Hg) 500 partes en peso de tolueno, 80 partes en peso de sulfuro de carbono y amoniaco seco. Se agita todavía durante una hora, se caza el exceso de fosgeno con el aire, se separa el cloruro de amonio precipitado y se destila la solución toluénica. El m-butiloxi-fenil-isotiocianato resulta bajo 0.01 mm. Hg a una temperatura de 120-122° C.

Ejemplo 6^o.— Se hace reaccionar el m-acetamino-fenól con un halogenuro de β -metil-alilo en presencia de un agente neutralizante el halogenuro de hidrógeno formado, después, por saponificación, se procede a la erosión del grupo acetilo del m-(β -metil-aliloxi)-acetanilido obtenido. Se obtiene la m-(β -metil-aliloxi)-anilina, de punto de ebullición 138-140° C./10 mm. Hg.

Se añaden gota a gota 163 partes en peso de m-(β -metil-aliloxi)-anilina a 126 partes en peso de tiofosgeno que son mantenidas en suspensión en 1500 partes en peso de agua agitando fuertemente. La mezcla reaccional se calienta espontáneamente a una temperatura de 60° C. Se agita todavía durante 1 hora, se deja enfriar y se extrae con éter.

El extracto etéreo es lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y destilado. El m-(β -metil-aliloxi)-fenil-isotiocianato resulta bajo una presión de 0,03 mm. Hg a una temperatura de 125-127° C.

El invento, dentro de su esencialidad, puede ser objeto de variantes de detalle que asimismo quedarán protegidas, por lo que, las proporciones y temperaturas indicadas en los ejemplos anteriores pueden alterarse dentro de los límites que señalan las reivindicaciones que luego se formulan.

195535 '6 NOV.

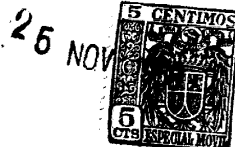
N O T A



Hecha la descripción del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

- 5 1.- Procedimiento para la preparación de isotiocianatos nuevos, caracterizado por el hecho de que, se somete el m-amino-fenól, en un órden de sucesión cualquiera, de una parte a una alcoilación de su grupo hidroxil con un radical alcohil, saturado o no saturado, conteniendo 3 o 4 átomos de carbono, exceptuado el radical alilil, y, de otra parte, a la transformación de su grupo aminado en un grupo isotiocianato.
- 10 2.- Procedimiento, según se reivindica en la 1, caracterizado por el hecho de que, se transforma el m-amino-fenól en m-hidroxifenil-isotiocianato y se hace reaccionar a este último con un agente de alcoilación, saturado o no saturado, conteniendo 3 o 4 átomos de carbono, exceptuado un agente de alilación.
- 15 3.- Procedimiento, según se reivindica en las 1 y 2, caracterizado por el hecho de que, el m-amino-fenól es puesto en reacción con sulfuro de carbono y amoniaco o con sulfuro de carbono y otro compuesto débilmente básico para producir un m-hidroxifenil-ditio-carbamato, que este último es tratado en suspensión en un disolvente 20 inerte con fosgeno y que el m-hidroxifenil-isotiocianato formado es alcoilado por medio de un agente de alcoilación para producir el m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato.
- 25 4.- Procedimiento, según se reivindica en las 1 y 2, caracterizado por el hecho de que, se hace reaccionar el m-amino-fenól con tiofosgeno en agua, o en otro disolvente inerte, y que el m-hidroxifenil-isotiocianato formado es alcoilado con un agente de alcoilación para producir el m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato.
- 5.- Procedimiento, según se reivindica en las 1 y 2, caracteri-

195535



zado por el hecho de que, se hace reaccionar el m-amino-fenól con sulfuro de carbono en un disolvente inerte, que se separa sulfuro de hidrógeno de la di-(m-hidroxi-fenil)-tiourada simétrica formada por medio de óxido de mercurio, que se adiciona sulfuro de carbono a la carbodi-(m-hidroxi-fenil)-imida formada y que el m-hidroxi-fenil-isotiocianato obtenido es alcoilado por medio de un agente de alcoilación para producir el m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato.

6.- Procedimiento, según se reivindica en las 1 y 2, caracterizado por el hecho de que, el m-amino fenól es puesto en reacción con cloroformo y una substancia alcalina para producir la m-hidroxi-fenil-isonitrila, que se adiciona azufre a esta última y que el m-hidroxi-fenil-isotiocianato formado es alcoilado por medio de un agente de alcoilación, lo que dá lugar a la formación del m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato.

7.- Procedimiento, según se reivindica en las 1 y 2, caracterizado por el hecho de que, el m-amino-fenól es diazoado, que la sal diazónica es puesta en reacción con rodanuro cupro-potásico para formar el m-hidroxi-fenil-tiocianato, que este último es sometido a una transposición térmica y que el m-hidroxi-fenil-isotiocianato obtenido es alcoilado por medio de un agente de alcoilación para producir el m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato.

8.- Procedimiento, según se reivindica en la 1, caracterizado por el hecho de que, el m-amino-fenól es alcoilado en su grupo hidroxil, según un método en sí conocido, con un radical alcoilo, saturado o no saturado, conteniendo 3 o 4 átomos de carbono, exceptuado el radical alilo, teniendo cuidado, si el caso ocurre, de proteger el grupo aminado durante la reacción de alcoilación por un radical acilo, y que la m-alcoiloxi-anilina es transformada en el m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato.

9.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 8, caracteri-



195535

zado por el hecho de que, el m-amino-fenól es alcoilado, que se hace reaccionar la m-alcoiloxi-anilina obtenida con sulfuro de carbono y una substancia alcalina o con sulfuro de carbono y una amina apropiada para preparar el m-alcoiloxi-fenil-ditiocarbamato, y que se separa sulfuro de hidrógeno de este último con ayuda de una sal de metal pesado.

10.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 8, caracterizado por el hecho de que, los ditiocarbamatos obtenidos según la reivindicación 9, son condensados con un éster cloro-fórmico y que el producto de condensación es descompuesto por vía térmica.

11.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 8, caracterizado por el hecho de que, los ditiocarbamatos obtenidos según la reivindicación 9, son puestos en reacción con fosgeno.

12.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 8, caracterizados por el hecho de que, el m-amino-fenól es alcoilado y que se hace reaccionar la m-alcoiloxi-anilina obtenida, en el agua o en un disolvente inerte, con tiofosgeno.

13.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 8, caracterizado por el hecho de que, el m-amino-fenól es alcoilado, que se hace reaccionar la m-alcoiloxi-anilina obtenida en un disolvente apropiado con sulfuro de carbono y que se separa la m-alcoiloxi-anilina de la di-(m-alcoiloxi-fenil)-tiourada simétrica formada por medio de un ácido fuerte o de anhídrido acético o de cloruro de acetilo.

14.- Procedimiento, según se reivindica en las 1 y 8, caracterizado por el hecho de que, se separa sulfuro de hidrógeno de la di-m-(alcoiloxi-fenil)-tiourada simétrica, obtenida según la reivindicación 13, por medio de un óxido de mercurio, y que se adiciona sulfuro de carbono a la carbo-di-(m-alcoiloxi-fenil)-imida formada.

15.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 8, caracte-

25 NOV



105535

rizado por el hecho de que, el m-amino-fenól es alcoilado, que se hace reaccionar la m-alcoiloxi-anilina obtenida con fosgeno para producir el m-alcoiloxi-fenil-isocianato, que este último es transformado, por calentamiento bajo presión, en carbo-di-(m-alcoiloxi-fenil)-imida y que se adiciona sulfuro de carbono a esta última.

16.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 8, caracterizado por el hecho de que, se hace reaccionar el m-alcoiloxi-fenil-isocianato, obtenido según la reivindicación 15, con pentasulfuro de fósforo.

17.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 8, caracterizado por el hecho de que, el m-amino-fenól es alcoilado, que se hace reaccionar la m-alcoiloxi-anilina obtenida con cloroformo y un cuerpo alcalino para producir la m-alcoiloxi-fenil-isonitrila y que se adiciona azufre a esta última.

18.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 8, caracterizado por el hecho de que, el m-amino-fenól es alcoilado, que se somete la m-alcoiloxi-anilina obtenida a una diazoación, que la sal diazónica formada es puesta en reacción con rodanuro cupro-potásico y que se transforma el m-alcoiloxi-fenil-tiocianato formado por transposición térmica en m-alcoiloxi-fenil-isotiocianato.

19.- Procedimiento para la preparación de isotiocianatos nuevos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a veinticinco de Noviembre de mil novecientos cincuenta.

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

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.