



25 1283

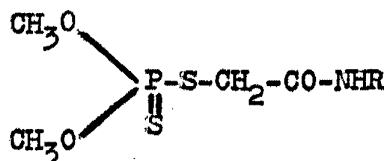
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA N-MONOALQUILAMIDA DEL ACIDO O,O-DIMETILDITIOFOSFORILACETICO", a favor de la firma italiana MONTECATINI, SOCIETA GENERALE PER L'INDUSTRIA MINERARIA E CHIMICA", domiciliada en MILAN (Italia), Via F. Turati, núm, 18.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de este invento es un procedimiento para la preparación de una N-monoalquilamida del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético que tiene la fórmula



2-

25 1283



en la cual R representa un alquilo inferior, de preferencia un radical metilo o etilo. Comúnmente sabidas son las interesantes propiedades insecticidas de las N-monoalquilamidas de ácidos O,O-dimetilditiofosforilacético, que están caracterizadas por una notable actividad insecticida y por una escasa toxicidad para los animales de sangre caliente.

5.

A fin de demostrar la gran actividad insecticida, asociada con escasa toxicidad para los animales de sangre caliente, de la N-monoetilemida de ácido O,O-dimetilditiofosforilacético, reseñamos a continuación algunos datos biológicos de este compuesto comparados con los de otros insecticidas conocidos.

10.

Compuesto	Toxicidad oral aguda	Actividad contra la <i>Aphys fabae</i>	Actividad contra el <i>Tetranychus telarius</i>	Actividad sistemática por absorción radical (en la <i>Aphys fabae</i> ) DL 95 =
	DL 50 = mg de <u>substancia</u> activa por kg de animal	DL 95 = g de <u>substancia</u> activa por 100 cc de dispersión acuosa	DL 95 = g de <u>substancia</u> activa por 100 cc de dispersión acuosa	g de <u>substancia</u> activa por 100 cc de dispersión acuosa
Parathion	8% (en ratones)	0,00096	0,0007	-
Systox	6 - 12 (en la rata)	-	-	0,15

25 1283



N-monoetil amida de ácido O,O- -dimetildi tiofosfo- rilacéti- co	168 (en la rata)	0,00036	0,00045	0,15
--	------------------------	---------	---------	------

- Las N-monoalquilamidas del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético se preparan ordinariamente conforme al procedimiento revelado por el solicitante en la memoria italiana No 561 701, haciendo reaccionar en solución acuosa a una temperatura entre 10 y 15°C una N-alquilcloracetamida con una sal alcalina (por ejemplo, sal sódica) de ácido O,O-dimetilditiofosfórico. Sin embargo, para obtener rendimientos aceptables es necesario, cuando se procede según el método antes aludido, efectuar la reacción durante un tiempo muy largo, ya que dicha reacción es extremadamente lenta. Otra deficiencia que se achaca al procedimiento en cuestión es la posibilidad de que se formen algunos productos de desecho, los cuales disminuyen proporcionalmente el rendimiento y al mismo tiempo pueden impurificar el producto final.
5. Entre esas impurezas, particularmente tediosas, existe, en el caso de la preparación de la N-monometilamida del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético, el O,O-dimetil-S-metilditiofosfato, el cual, por su insolubilidad en el agua y por su gran poder disolvente sobre la N-monometilamida del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético se enlaza tenazmente con ella, impurificándola.
10. El O,O-dimetil-S-metilditiofosfato únicamente puede eliminarse por medio de operaciones laboriosas, que producen

El O,O-dimetil-S-metilditiofosfato únicamente puede eliminarse por medio de operaciones laboriosas, que producen

25 1283



inevitablemente una nueva reducción del rendimiento.

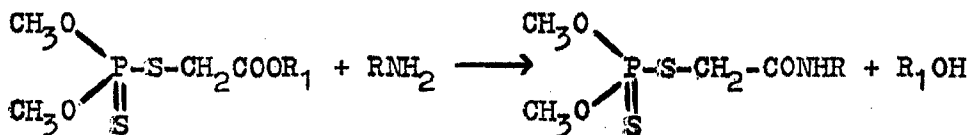
Dado que la pureza de los compuestos de este tipo es un factor esencial tanto para la actividad insecticida como para la toxicidad respecto a los animales de sangre caliente,

5.

resultaba necesario hallar alguna nueva manera de síntesis que redujera o eliminara las deficiencias que se han señalado. Ahora se ha descubierto por el solicitante, de modo inesperado, que algunos compuestos de este tipo pueden obtenerse con gran rendimiento y elevado grado de pureza si se hace

10.

reaccionar, en ciertas condiciones, una amina alifática primaria con un alquilo o un éster arílico del ácido O,O-dimetil-ditiofosforilacético. Este procedimiento, que constituye el objeto del invento que aquí se expone, puede expresarse por la siguiente reacción :



15.

en la cual

R es un alquilo inferior, de preferencia un radical metilo o etilo, mientras

R<sub>1</sub> es un alquilo o un alquilarilo, de preferencia un radical metilo, etilo o bencilo.

20.

Particularmente sorprendente es el hecho de que la amina reacciona, en determinadas condiciones experimentales, predominantemente sobre el carboxi- alquilo o -arilo, sin producir alteraciones substanciales, como podría esperarse dada

25 1283



- la conocida inestabilidad frente a los álcalis que poseen los productos de este tipo. El objeto del invento que aquí se expone es un procedimiento para la preparación de una N-monoalquilamida del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético dotada de
5. alto grado de pureza haciendo reaccionar a baja temperatura un éster alquílico o arílico del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético con una amina alifática primaria de bajo peso molecular. De preferencia se emplea la monometilamina o la monoetilamina. La característica fundamental de este nuevo pro
10. cedimiento estriba en la gran rapidez de reacción, incluso en fase heterogénea. Otra característica de este método es la gran pureza del producto final, ya que se excluyen o se limitan muchísimo todas las reacciones secundarias imputables, en el procedimiento conocido, a procesos hidrolíticos que obran
15. sobre las materias de partida o sobre el producto final. De hecho, operando según el procedimiento que constituye el objeto del invento que aquí se expone, es posible obtener un producto final con un 98% aproximadamente de materias activas, sin ningún otro paso de purificación. Como la reacción
20. entre el éster fosfórico y la amina es exotérmica, hay necesidad de enfriar la masa reaccionante y agitarla de manera eficaz. La reacción se efectúa de acuerdo con este invento a temperaturas que van de  $-60^{\circ}$  a  $+20^{\circ}$ C. Por lo general, los mejores resultados se obtienen actuando alrededor de  $0^{\circ}$ C. La
25. reacción puede llevarse a cabo en presencia de un líquido inerte capaz de disolver uno de los reactivos o ambos, como, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, cloruro de metileno, etc. La amina puede emplearse tanto en cantidad estequiométrica como en exceso. Es posible emplear, por ejemplo, las soluciones
30. acuosas de aminas a concentraciones que se hallan en el

25 1283



mercado (30-35% para la monometilamina y un 70% para la monoetilamina). En calidad de ésteres del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético se emplean de preferencia el éster metílico, el éster etílico o el éster bencílico, los cuales pueden prepararse de la siguiente manera:

5.

A) Ester metílico del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético

Se añaden 2,93 kg de metilcloracetato a 11,97 litros de una solución acuosa de la sal sódica del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético (que contiene 2,26 moles por litro). Luego se calienta la mezcla, con agitación, a 50-55°C durante 6 horas. Se separa de la fase superior, acuosa, el éster metílico del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético que se ha formado y se le somete a purificación por destilación en vacío. De esta manera se obtiene 4,7 kg de un producto final dotado de un punto de ebullición de 125-132°C a 0,4-0,5 mm Hg de presión y constituido prácticamente por producto puro.

10.

15.

B) Ester etílico del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético

Se añaden 245 g de etilmonocloroacetato a 885 cc de una solución acuosa de la sal sódica del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético (que contiene 2,26 moles por litro). Se calienta la mezcla a 50-55°C durante 6 horas y agitando. Después de enfriar, se retira la fase superior, acuosa, se lava la fase orgánica con 200 cc de agua y se la purifica por destilación en el vacío. Se obtiene así 322 g de una fracción que hierve a 130-136°C a 0,01 mm Hg de presión y constituida por producto prácticamente puro.

20.

25.

C) Ester bencílico del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético

Se añaden 229 g de bencilmonobromoacetato a 490 cc de una solución acuosa de la sal sódica del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético (que contiene 2,26 moles por litro). Lue-

30.

25 1 283



go se calienta la mezcla a 60°C durante dos horas con agitación enérgica. Después de enfriar, se retira la fase superior, acuosa. El residuo es un producto oleoso (270 g) constituido substancialmente por el éster bencílico del ácido

5. 0,0-dimetilditiofosforilacético.

Los ejemplos que se dan a continuación se proponen ilustrar el procedimiento de preparación de las monoalquilamidas del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético, en el bien entendido de que tales ejemplos no constituyen en ningún caso limitación del invento que aquí se expone.

10.

EJEMPLO 1

Se añaden 20,2 g de monoetilamina, disueltos en 50 cc de alcohol metílico, a 100 g de éster metílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético, refrigerando. La adición de los reactivos y la refrigeración se gradúan de modo que la temperatura del líquido reaccionante se mantenga durante un período de 7 horas a 0°C. Al cabo de este período se elimina por destilación a presión reducida la mayor parte del disolvente y de la amina introducida en exceso. Se disuelve el residuo en 50 cc de cloruro de metileno y luego se le lava por dos veces sacudiéndolo con 100 cc de agua. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se obtienen 63 g de un líquido aceitoso que se solidifica por enfriamiento a 15-20°C. Este producto tiene una pureza de 90,5% de N-monometilamida del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético.

15.

20.

25.

EJEMPLO 2

Se añaden 13,5 g de monometilamina, disueltos en 50 g de alcohol metílico, a 100 g de éster metílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético, mientras se mantiene la temperatura entre -30 y -40°C. Al cabo de 7 horas de permanen-

30.

25 1283



cia a esta temperatura, se agregan 50 cc de cloruro de metileno y 100 cc de agua.

5. Se separe la fase superior, hidroalcohólica, mientras la inferior, después de un segundo lavado con agua, se concentra a presión reducida. Se obtiene un residuo de 85 g de N-monometilamida del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético, con una pureza del 77%.

E J E M P L O 3.

10. Se agregan a la temperatura de  $-60^{\circ}\text{C}$  20,2 g de monometilamina, disueltos en 50 cc de alcohol metílico, a 100 g de éster metílico del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético. Al cabo de 4 horas de contacto a  $-60^{\circ}\text{C}$ , se añaden 60 cc de cloruro de metileno y luego 100 cc de agua. Se recoge la fase inferior que se ha formado, y después de lavarla con agua se la concentra a presión reducida.
- 15.

Se obtienen 90 g de un producto que solidifica parcialmente y tiene una pureza de 67,5% de N-monoetilamida del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético.

E J E M P L O 4.

20. Con agitación enérgica y en un período de dos horas se añaden 470 g de una solución acuosa al 34% de monometilamina a 1000 g de éster metílico del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético, mientras se mantiene la temperatura alrededor de los  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añaden así 500 cc de cloruro de metileno y se elimina el líquido acuoso. Después de lavar con agua
25. por segunda vez la fase inferior, se la concentra a presión reducida. Se obtienen 870 g de N-monometilamida del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético, con una pureza del 95,8% y un punto de enfriamiento de  $45^{\circ}\text{C}$ .

25 1 283

5 AGO



EJEMPLO 5.

5. Con agitación enérgica se añaden 81 g de solución acuosa al 25% de monometilamina a 100 g de éster metílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético, mientras se mantiene la temperatura a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 7 horas. Actuando como se ha indicado en el ejemplo 3, se obtiene 85 g de un residuo constituido por un líquido oleoso que solidifica por enfriamiento a  $15:20^{\circ}\text{C}$ . La N-monometilamida del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético obtenida presenta una pureza de 85%.

EJEMPLO 6.

10. Se añaden con agitación 37,2 g de una solución acuosa al 25% de monometilamida a 69 g de éster metílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético. Se mantiene la temperatura a  $20^{\circ}\text{C}$  durante un período de 7 horas. Actuando tal como se indica en el ejemplo 4, se obtienen 43 g de un líquido oleoso, constituido por N-monometilamida del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético en un 54%.

EJEMPLO 7.

20. En un período de dos horas y media y con buena agitación se agregan 81 g de una solución acuosa al 25% de monometilamida a 100 g de éster metílico del ácido dimetilditiofosforilacético, disueltos en 50 cc de cloruro de metileno, mientras se mantiene una temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$ . Se separa la fase inferior y, después de lavarla con agua, se la concentra a presión reducida. Se obtienen 82 g de un producto constituido por 88% de N-monometilamida del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético.

EJEMPLO 8.

30. 868 g de una solución acuosa de monometilamina al 34% se añaden a  $0^{\circ}\text{C}$ , en un período de dos horas aproximadamente y

25 1 283



5. con agitación, a 1840 g de éster metílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético. Al cabo de dos horas más de agitación a 0°C, se introducen 1000 cc de agua helada y, siempre a la misma temperatura, se neutraliza la masa reaccionante con ácido sulfúrico al 10%.

Luego se centrifuga la masa por medio de una centrifugadora de cesta y se lava con 100 cc de agua. El producto cristalino se seca a baja temperatura.

10. Se obtienen 1526 g de N-monometilamida del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético, con un punto de fusión de 49°C y una pureza de 98%.

E J E M P L O 9.

15. 318 g de una solución acuosa al 70% (en peso) de monoetilamina se agregan con refrigeración a 920 g de éster metílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético. La adición del reactivo y la refrigeración se regulan de manera que la temperatura de la masa de reacción se mantenga a 0°C durante un período de dos horas y media. Se introducen luego 2000 cc de agua helada y se centrifuga la masa reaccional. Después  
20. de secar al aire, se obtienen 740 g de N-monoetilamida del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético, con un punto de fusión de 65-66°C y una pureza del 98%.

E J E M P L O 10.

25. Con refrigeración a 0°C se agregan 39 g de una solución acuosa al 70% de monoetilamina a 122 g de éster etílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético. Luego se agita a 0°C la masa reaccionante durante 4 horas y a continuación se la diluye con 150 cc de agua fría.

30. Se recogen los cristales en un Büchner y se les lava con 250 cc de agua. Después de secar, se obtienen 89 g de

25 1 283



N-monoetilamida del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético.

E J E M P L O 11.

5. 153 g de éster bencílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético se mezclan a 0°C con 39 g de una solución acuosa al 70% de monoetilamina. Se agita la masa reaccionante a 0°C durante 4 horas y luego se introducen 100 cc de cloruro de metileno y 50 cc de agua. Después de una ulterior agitación, se deja reposar la masa reaccional. Se retira la fase acuosa superior y se concentra la fase orgánica en baño de María para eliminar el cloruro de metileno. Los 161 g de residuo se calientan a 75-85°C a presión reducida (0,4-0,6 mm Hg) para eliminar el alcohol bencílico que se ha formado. Se obtienen 121 g de un aceite siruposo, que se solidifica a
10. 38,5°C y contiene 83% de N-monoetilamida del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético.
- 15.

E J E M P L O 12.

10. 188 cc de una solución acuosa al 70% de monoetilamina se agregan a 460 g de éster metílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético, refrigerados a -15-20°C. La introducción de la amina se efectúa en 2 horas, mientras se agita vigorosamente la masa reaccionante a temperatura constante de -15-20°C. Luego se continúa agitando la masa reaccionante durante 2 horas más a la temperatura indicada, y a continuación se diluye con 500 cc de agua fría. El todo se transfiere a
25. un filtro y se lava con 500 cc de agua. Después de secar al aire, se obtienen 421 g de N-monoetilamida del ácido dimetilditiofosforilacético, con un punto de fusión de 63-65°C y una pureza de 97%.

E J E M P L O 13.

30. Se añaden con buena agitación 188 cc de una solución



5 AG

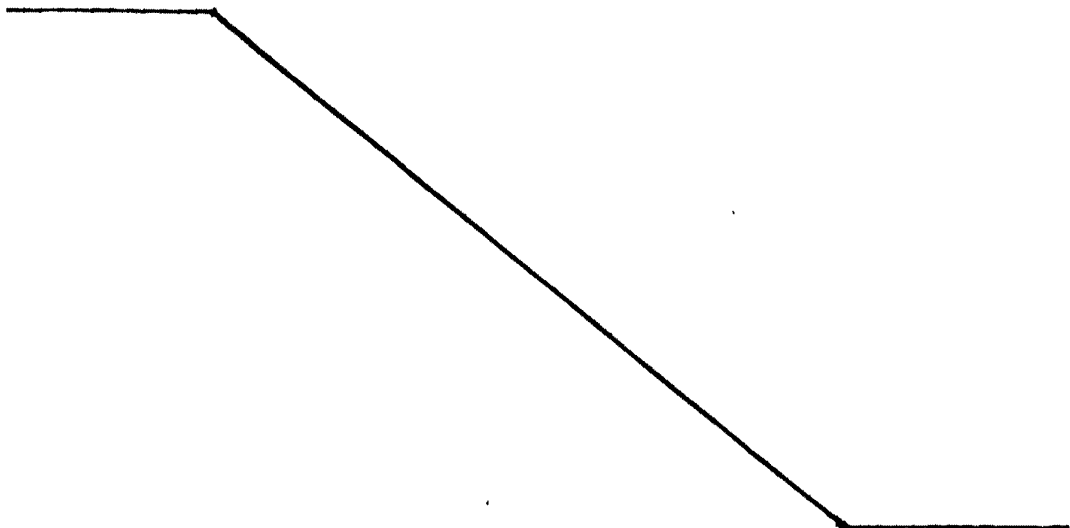
acuosa al 70% de monoetilamina a 460 g de éster metílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético, disueltos en 150 cc de metanol, y refrigerados a 0°C.

5. La introducción de la amina se efectúa en dos horas, mientras se mantiene a 0°C la temperatura de la masa reaccionante. Se continúa agitando la masa reaccionante durante 2 horas más a la misma temperatura y luego se le añaden 1000 cc de agua fría. Se transfiere el todo a un Büchner y en él se le lava con 500 cc de agua fría. Después de secar al aire,

10. se obtienen 351 g de N-monoetilamida del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético, con un punto de fusión de 62-64,5°C.

15. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= . =





25 1283

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades italianas Nos. 17 252, del 20 noviembre 1.958 y 1 764 del 2 febrero 1.959, existiendo en ambas unidad de invención :

5. 1. Procedimiento para la preparación de una N-monoalquilamida del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre  $-60$  y  $+20^{\circ}\text{C}$ , en presencia de un disolvente para uno por lo menos de los reactivos, entre un éster alquílico o arílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético y una amina alifática primaria.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se emplea monometilamina.
15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se emplea monoetilamina.
20. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se emplea éster metílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético.
25. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se emplea éster etílico del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético.
6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo de preferencia alrededor de  $0^{\circ}\text{C}$ , en medio acuoso, a fin de obtener N-monoalquilamidas del ácido 0,0-dimetilditiofos-

-14- 251283



forilacético con un alto grado de pureza.

7. Procedimiento para la preparación de una N-monoalquilamida del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de catorce hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de Agosto de 1959

MONTECATINI, Società Generale per  
l'Industria Mineraria e Chimica

10.

p.a.

~~MONTECATINI~~