

16 MAY. 1963



1963

284884

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 6 de Febrero de 1963, con el núm. 284.884

en

E S P A Ñ A

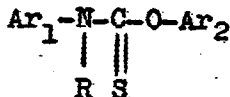
por VEINTE años

a nombre de NIPPON SODA KABUSHIKE KAISHA, entidad japonesa, establecida en N° 4, 2-chome, Ote-machi, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TIONOCARBAMATOS ARILICOS N-SUSTITUIDOS"

Este invento se refiere al procedimiento de preparación de tionocarbamatos aril N-sustituídos, nuevos y útiles.

Los nuevos tionocarbamatos aril N-sustituídos de este invento tienen la siguiente fórmula general:

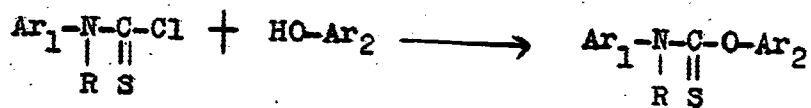


donde uno de los radicales Ar₁ y Ar₂ es un radical naftilo sustituido o no sustituido por un sustituyente selecciona



do de un grupo constituido por alcoholo bajo, alcoxi bajo, tiocianato, nitro, dimetilamino, hidroxilo, halogeno y alcoxicarbonilo bajo, mientras que el otro es un radical ciclico seleccionado de un grupo constituido por radicales fenilo y naftilo que están sustituidos o no por una de los sustituyentes seleccionados de un grupo constituido por halogeno, alcoholo bajo, alcoxi bajo, tiocianato, nitro, dimetilamino, hidroxilo y alcoxycarbonilo bajo, y además R es un radical hidrocarbonado que contiene menos de 13 átomos de carbono.

Los compuestos de este invento se preparan haciendo reaccionar cloruro de tiocarbamoilo N-sustituido con fenol o naftol. La reacción se representa por la siguiente fórmula:



En la fórmula anterior, Ar₁, Ar₂ y R tienen la misma significación dada arriba.

El procedimiento de preparación se describirá más detalladamente con ejemplos prácticos en los que se demostrará que estos productos son útiles para el tratamiento de infecciones fúngicas en la piel humana y para combatir hongos y bacterias en plantas vivas.

En las explicaciones que se dan más adelante se verá claramente lo que se reivindica para este invento. Los ejemplos prácticos indican casos concretos convenientes para este invento pero se sobreentenderá que estos ejemplos prácticos se mencionan únicamente como modelo de este invento y no lo limitan en modo alguno, puesto que,

284884



por la explicación detallada de este invento, los expertos en esta técnica podrán fácilmente imaginar varios cambios y modificaciones comprendidos dentro del espíritu y las reivindicaciones de este invento.

5 Se ha encontrado por los inventores presentes que se obtienen tionocarbamatos aril N-sustituídos no descritos hasta ahora haciendo reaccionar cloruro de tiocarbamoilo N-sustituído y una cantidad equimolar de fenol o naftol. La reacción se termina satisfactoriamente usando
10 un disolvente adecuado, tal como agua, metanol, etanol, acetona o cloroformo, como medio.

Como aceptor del cloruro de hidrógeno conviene usar bicarbonatos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo o amina terciaria.
15

La temperatura de reacción debe estar comprendido entre 0° y 100°C. y el tiempo de reacción entre 10 y 120 minutos.

Cuando se emplea agua como medio de reacción, el producto buscado se separa al final de la reacción. Cuando se usa un disolvente orgánico, el producto se obtiene en forma de un residuo sólido por evaporación del disolvente después de completada la reacción.
20

El producto de reacción se lava con agua y se purifica por recristalización con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetona, alcohol, benceno, o tetracloruro de carbono.
25

El material de partida para la reacción, es decir, el cloruro de tiocarbamoilo N-sustituído, se prepara haciendo reaccionar disulfuro de bis(tiocarbamoilo N-susti-
30

284884



tuido) con cloro, o haciendo reaccionar una amina secundaria con tiofosgeno.

Mediante experimentos de laboratorio, se ha demostrado que los tionocarbamatos aril N-sustituídos son sustancias útiles que tienen actividad terapéutica específica contra infecciones micóticas de la piel (tal como "trichofitas"), y fungicidas agrícolas útiles (por ejemplo en el tratamiento del tizón del arroz y la roña bacteriana de la hoja).

5

10

Ejemplo 1. N-Metil-N-feniltionocarbamato de 2-naftilo.

Sobre una mezcla de 7,2 gr. de 2-naftol, 2,0 gr. de hidróxido sódico; 50 cc. de acetona y 5 cc. de agua, se añaden 9,0 gr. de cloruro de N-metil-N-feniltiocarbamoilo, agitando. Después de terminada la adición, se calienta la mezcla a reflujo durante 1,5 horas, se enfría, y se vierte en 100 cc., aproximadamente, de agua fría, con lo cual se obtiene el producto buscado en forma de cristales blancos. Rendimiento: 12,4 gr. La recristalización desde etanol da agujas incoloras, p.f. 131-132°C.

15

20

Anal. Calc. para $C_{18}H_{15}NOS$: N, 4,78%. Encontrado: N, 4,51%.

Ejemplo 2. N-alil-N-feniltionocarbamato de 2-naftilo

Sobre una mezcla de 16,6 gr. de 2-naftóxido sódico en polvo en 100 cc. de acetona, se añaden, 21,1 gr. de cloruro de N-alil-N-feniltiocarbamoilo, agitando, y la mezcla se agita a 40-45°C. durante 1 hora después de completa la adición. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en unos 200 cc. de agua fría con lo cual se separa la sustancia buscada en forma de cristales de color amarillado

25

30

284884



pálido. Rendimiento: 27,5 gr. La recristalización desde una mezcla de alcohol y acetona da agujas de color amarillo pálido, p.f. 106-107°C.

Anal. Calc. para $C_{20}H_{17}NOS$: N, 4,39%. Encontrado: N, 4,33%.

5. Ejemplo 3. N-decil-N-feniltionocarbamato de 2-naftilo

Sobre 20 cc. de solución etanólica de 0,23 gr. de sodio metálico, se añaden 1,44 gr. de 2-naftol y, sobre esta solución, se agregan, al mismo tiempo que se agita, 3,1 gr. de cloruro de N-decil-N-feniltiocarbamoilo. Después de terminada la adición, se agita la mezcla a 50-60°C. durante 1 hora, se enfría, y se vierte en 50 cc. aproximadamente de agua fría, con lo cual se obtiene la sustancia buscada en forma de cristales blancos. Rendimiento: 3,2 gr. La recristalización desde una mezcla de alcohol y acetona da cristales blancos, p.f. 92,5-94°C.

Anal. Calc. para $C_{27}H_{33}NOS$: N, 3,34%. Encontrado: N, 3,41%.

Ejemplo 4. N-metil-N-(1-naftil) tionocarbamato de 4-clorofenilo.

Una mezcla de 12,8 gr. de 4-clorofenol, 23,5 gr. de cloruro de N-metil-N-(1-naftil) tiocarbamoilo, y 5,3 gr. de carbonato sódico pulverizado en 150 cc. de metiletilcetona se calienta a reflujo durante 2 horas, se separa el disolvente por destilación, y se añaden sobre el residuo unos 200 cc. de agua fría, con lo cual se obtienen 28,0 gr. de cristales blancos. La recristalización desde etanol da agujas incoloras, p.f. 115,5-116°C.

Anal. Calc. para $C_{18}H_{14}ClNOS$: N, 4,28%. Encontrado: N, 4,21%.

Ejemplo 5. N-metil-N-(1-naftil) tionocarbamato de 2-naftilo

284884



Obtenido de modo análogo al descrito en el ejemplo 4, partiendo de 14,4 gr. de 2-naftol, 23,5 gr. de cloruro de N-metil-N-(1-naftil)tiocarbamoilo, 8,4 gr. de bicarbonato sódico, y 150 cc. de metiletilcetona. Rendimiento: 27,5 gr. La recristalización desde metiletilcetona da agujas incoloras de p.f. 147°C.

5

Anal. Calc. para $C_{22}H_{17}NO$: N, 4,09%. Encontrado: N, 3,80%.

Ejemplo 6. N-dodecil-N-(1-naftil) tiocarbamato de 2-naftilo

10

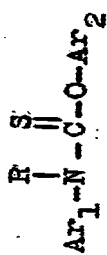
Esta sustancia, obtenida en forma de aceite viscoso ($n_D^{25} = 1,5849$), se prepara a partir de 1,66 gr. de 2-naftóxido sódico, 3,9 gr. de cloruro de N-dodecil-N-(1-naftil)-tiocarbamoilo, y 20 cc. de acetona, como en el ejemplo 2. Rendimiento: 4,0 gr.

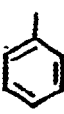
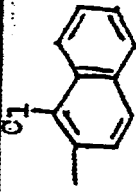
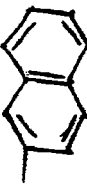

15

Anal. Calc. para $C_{33}H_{39}NO$: N, 2,82%. Encontrado: N, 2,97%.

En la tabla I se reseñan otros compuestos obtenidos por procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos precedentes.

Tabla 1.



Ar ₁	R	Ar ₂	p.f. (°C)	Fórmula	Análisis de N(%)	
					Calc.	Encontrado
	CH ₃		130 - 130.5	C ₁₈ H ₁₄ ClNOS	4.28	4.35
"	C ₂ H ₅		144 - 145	C ₁₉ H ₁₇ NOS	4.56	4.76
"	n-C ₃ H ₇	"	129 - 130.5	C ₂₀ H ₁₉ NOS	4.36	4.32
"	n-C ₄ H ₉	"	93.5 - 94.5	C ₂₁ H ₂₁ NOS	4.18	4.18
	CH ₃	"	117 - 118	C ₁₉ H ₁₇ NOS	4.56	4.35

284864



Table I (Continued.)

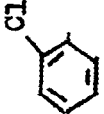
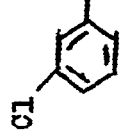
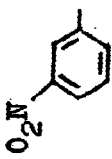


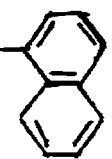

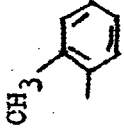
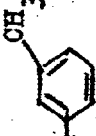

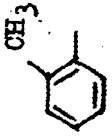
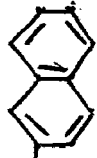
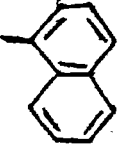


Ar ₁	R	Ar ₂	p.f. (°C)	Fórmula	Análisis de N(%)	
					Calc.	Encontrado
	"	"	110 - 111	C ₁₈ H ₁₄ ClNOS	4.28	4.23
	"	"	118 - 119	"	4.28	4.10
	"	"	121.5-122.5	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	8.30	8.08
	"	"	142 - 143	"	8.30	8.27
	"	"	117 - 119	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₂ S	4.53	4.81
	"		133.5-134.5	C ₁₈ H ₁₅ NOS	4.78	4.57




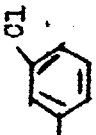
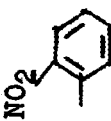
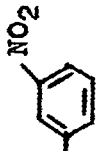
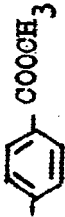

Tabla 1 (Contin.)

Ar ₁	R	Ar ₂	p.f. (°C)	Fórmula	Análisis de N(%)	
					Calc.	Encontrado
"	"		104 - 105	C ₁₉ H ₁₇ NOS	4.56	4.30
"	"		105 - 106	C ₁₉ H ₁₇ NOS	4.56	4.45
"	"		141 - 142	"	4.56	4.26
	"		110 - 111	"	4.56	4.30
	"		107 - 108	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂ S	4.34	3.93
"	"		141 - 142	C ₁₈ H ₁₄ BrNOS	3.76	3.50



284884







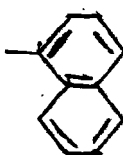
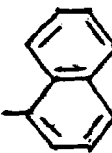
Table 1 (Contin.)

Ar ₁	R	Ar ₂	p.f. (°C)	Fórmula	Análisis de N (%)	
					Calo.	Encontrado
"	"		124 - 142	C ₁₈ H ₁₄ ClNOS	4.28	3.95
"	"		108 - 109	C ₁₈ H ₁₄ ClNOS	4.28	3.90
"	"		173 - 174	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	8.30	7.93
"	"		146 - 147	"	8.30	7.77
"	"		175 - 176	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₃ S	3.99	3.83
"	C ₂ H ₅		102 - 103	C ₁₉ H ₁₆ ClNOS	4.10	3.88



284884

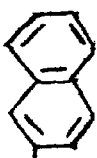
Tabla 1 (Contin.)

Ar ₁	R	Ar ₂	p.f. (°C)	Fórmula	Análisis de N(%)	
					Calc.	Encontrado
"	"		115.5-116.5	C ₁₉ H ₁₆ BrNOS	3.63	3.80
"	"		101 - 102	C ₂₀ H ₁₉ NO ₂ S	4.16	3.71
"	"		109 - 110	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	7.95	8.21
	CH ₃		142.5-143	C ₁₈ H ₁₄ ClNOS	4.28	3.99
"	"		137 - 137.5	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ OS ₂	8.00	7.58
	"		175.5	C ₂₂ H ₁₇ NOS	4.08	4.23



284884

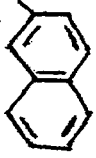
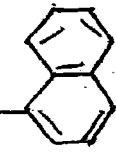
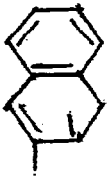
Tabla I (Contin.)

Ar1	R	Ar2	p.f. (°C)	Fórmula	Análisis de N(%)	
					Calc.	Encontrado
"	C ₂ H ₅	"	132 - 133	C ₂₃ H ₁₉ NOS	3.92	4.08
"	"		120.5 - 121	"	3.92	3.43
"	-CH ₂ ·CH=CH ₂	"	171 - 173	C ₂₄ H ₁₉ NOS	3.81	3.90
"	n-C ₃ H ₇	"	123.5-125.5	C ₂₄ H ₂₁ NOS	3.77	3.57
"	n-C ₄ H ₉	"	110.5-112.5	C ₂₅ H ₂₃ NOS	3.64	3.36
"	n-C ₈ H ₁₇	"	Oil n _D ²⁵ = 1.6087	C ₂₉ H ₃₁ NOS	3.17	3.27
"	n-C ₉ H ₁₉	"	85.5 - 87.5	C ₃₀ H ₃₅ NOS	3.10	3.40



284884

Tabla I (Contin.)

Ar ₁	R	Ar ₂	P.f. (°C)	Fórmula	Análisis de N(%)	
					Calc.	Encontrado
"	n-C ₁₀ H ₂₁	"	Oil n _D ²⁵ = 1.6035	C ₃₁ H ₃₅ NOS	2.99	2.84
	CH ₃		144 - 145	C ₂₂ H ₁₇ NOS	4.08	4.29
"	"		214 - 215	"	4.08	4.38



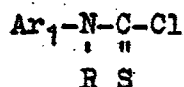
284884



N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de tiono carbamatos arílicos N-sustituídos por la condensación de cloruro de tiocarbamoilo N-sustituído de la fórmula estructural



y un compuesto hidroxílico de la fórmula HO-Ar₂ (donde Ar₁ y Ar₂ son radicales naftilo o fenilo sustituídos o sin sustituir con un sustituyente elegido de un grupo consistente en halógeno, grupos alcoholo inferior, alcoxi inferior, tiocianato, nitro, dimetilamino, hidroxilo y alcoxi carbonilo inferior, uno de Ar₁ y Ar₂ significa un grupo naftilo sustituído o no sustituído por un sustituyente elegido de un grupo consistente en halógeno, grupos alcoholo inferior, alcoxi inferior, tiocianato, nitro, dimetilamino, hidroxi y alcoxi carbonilo inferior y R es un radical hidrocarbonado que contiene menos de 13 átomos de carbono).

2.- Un procedimiento para la preparación de 2-naftil N-alcohol-N-tolil-tionocarbamato por la condensación de un cloruro de N-alcohol-N-tolil-tiocarbamoilo en el cual los radicales alcoholo contienen menos de 13 átomos de carbono y 2-naftol en presencia de un aceptador de cloruro de hidrógeno.

284884

16M



3.- El procedimiento para la preparación de 2-naftil N-alcoholo-N-(1-naftil) tionocarbamato por la condensación de cloruro de N-alcohol-N-(1-naftil) tiocarbamoilo en el cual los radicales alcoholo contienen menos de 13 átomos de carbono y 2-naftol en presencia de un aceptador de cloruro de hidrógeno.

4.- Un procedimiento para la preparación de tionocarbamatos arílicos N-sustituídos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 MAY. 1963

Alberto de Escobedo
Per. For.

284884