

PATENTE DE INVENCION

Le A 7507-Sp.

287343

24 ABR



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de ésteres heterocíclicos del ácido tionotiol-fosfor(on)-ico".

Solicitante:

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

Por la literatura ya se conoce la sustitución nucleofílica de los así llamados, derivados de halógeno heterocíclicos activos, por ejemplo mediante tiourea. E. Rosenhauer y H. Hoffmann 5. (Ber. 62 (1929) 2730) reaccionan por ejemplo 2-



- cloro-quinolina y 2-cloro-4-metilo-quinolina -
 con tióúrea al cloruro S-2-quinolintióúrico y
 S-2-(4-metilquinolina)-tiurónico. M.P.V. Boas -
 land y J.F.W. McOmie (J.chem.Soc. 1951, 1221) -
 5. obtienen de la 2-bromo-piridina y tióúrea el -
 bromuro 2-piridilo-tióúrico. La sustitución nu-
 cleofílica de la 2-bromopiridina por tiocianato
 potásico no la ha logrado M.J.J. Panouse (C.r.
 230 (1950)847). Por la patente americana 2.980.
 10. 675 se conoce que en las dialcoxihalógeno- y
 dialquiloamino-halógeno-triacinas y otras tria-
 cinas simétricas, halógeno sustituidas, los -
 átomos de halógeno reaccionan nucleofílicamente
 con las sales alcalinas de los ácidos dialquilo-
 15. tiolfosfóricos.

- Las sales alcalinas nucleofílicamente
 más fuertes de los ácidos dialquilo-tionotiofos-
 fóricos no han sido reaccionadas con compuestos
 de halógeno heterocíclicos activos, por ejemplo
 20. 2-bromopiridina, 2-cloro-4-metilquinolina, 2,4-
 dimetil-6-cloropirimidina, 2,3-dicloro-quinoxa-
 lina, 2,6-dialcoxi-4-clorotriacina y otros más.

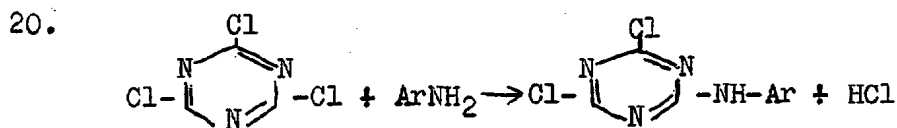
- Según ensayos propios aquí tampoco se
 presenta, o, como en el caso de las cloro-s-
 25. triacinas disustituidas, solo un intercambio in-
 completo de los átomos de halógeno por el resto
 de los ácidos dialquilo-tionotiofosfóricos. -
 Los ésteres del ácido tionotiofosfórico hetero-
 cíclicos, tal y como se obtienen según la pre-
 30. sente invención, no se conocían por lo tanto. -

287343



por la literatura.

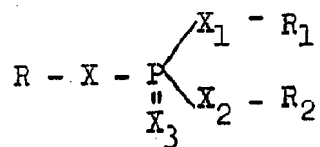
- C.K. Banks (J.Amer.Chem.Soc. 66, (1944) 1127, 1131) ha observado en la síntesis de compuestos arilamínicos heterocíclicos que
5. los compuestos de halógeno heterocíclicos activos, por ejemplo 2-cloro-4,6-diamino-s-triacina, 2-amino-4-cloro-piridina, se reaccionan difícilmente con aminas aromáticas primarias en medio acuoso a un pH de 7-9, pero que con cantidades catalíticas de ácidos minerales u orgánicos el intercambio de los átomos de cloro se realiza rápidamente. H.Bitter y H.Zollinger (Angew.Chem. 70 (1958) 246) investigaron la cinética de la reacción de cloruro cianúrico con
10. reactores nucleofílicos, especialmente aminas aromáticas, en disolventes no polares. Con aminas primarias la reacción ya no transcurre según la ley simple de 2º orden, sino que muestra un periodo de inducción:
- 15.



- Trátase aquí de una autocatálisis, es decir, que la formación del producto final acelera el desarrollo. Sobre el mecanismo de la sustitución nucleofílica de heterocíclicos aromáticos informa H. Zollinger también en Angew. Chemie 73 (1961) 131-134.
- 25.

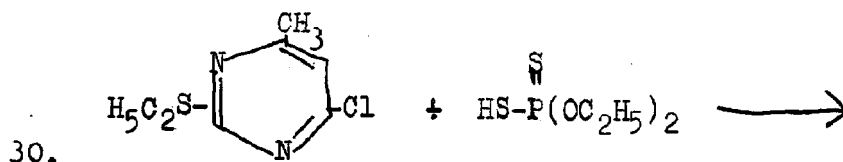
- De la patente alemana 910 652 se conocen ya los ésteres del ácido fosfórico de la fórmula general
- 30.

287343



- donde R - X - significa el resto de la forma -
 5. enólica R - X - H de un compuesto heterocíclico no condensado, en caso dado sustituido, con el grupo ceto o tioceto endocíclico, enolizable, R₁ y R₂ restos de alquilo, alqueno, alcoxialquilo, alquilomercaptoalquilo o halógeno
 10. -alquilo, y X₁, X₂ y X₃ oxígeno o azufre. Sin embargo, en esta patente no se nombra ningún representante que se derive de los compuestos tiocetónicos.

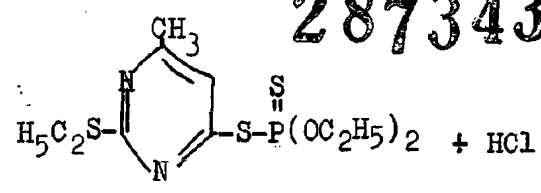
- Se ha descubierto ahora que los com-
 15. puestos de halógeno heterocíclicos activos que no, o solo difícilmente, reaccionan con las sales de alcali o de amonio de los ácidos dialquiltionotiofosfor-(ón)-icos, sin embargo se pueden hacer reaccionar con los correspondientes ácidos dialquiltionofosfor-(on)-icos li-
 20. bres. Era sorprendente que bajo estas condiciones los átomos de halógeno se intercambiasen por los ácidos dialquiltionotiofosfóricos nucleofílicos. Así pues reacciona por ejemplo 2-
 25. etilomercapto-4-metilo-6-cloropirimidina con ácido dietiltionotiofosfórico de la manera siguiente:



24.48

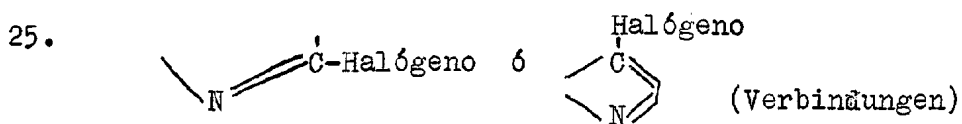


287343



- Para la reacción según la presente in vención no son necesarios los ácidos dialquilo-
 5. tionotiofosfóricos libres, sino que es sufi -
 ciente emplear sus sales de alcali o amonio y
 acidificar éstas con reducidas cantidades (cata-
 líticas) de ácido mineral.
10. Como disolventes, que reducen la reac-
 ción fuertemente exotérmica, son adecuados el
 agua, las cetonas, tal como acetona, acetonitri-
 lo, los clorohidrocarburos, tal como cloroformo,
 y los hidrocarburos, tal como benzol etc. Tam-
 15. bién es posible el empleo de alcoholes, si bien
 menos ventajoso.

La reacción según la presente inven-
 ción se comprobó en un gran número de compues-
 tos de halógeno heterocíclico activos. Como com
 20. puestos de halógeno heterocíclico activos deben
 entenderse a continuación aquellos que posean -
 un halógeno en la posición 2 ó 4 hacia el átomo
 de nitrógeno, es decir, en general, los compues-
 tos.



Sean mencionados como ejemplo:

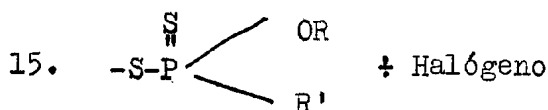
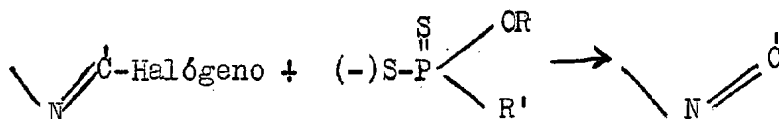
- 2-bromopiridina, 2-cloro-5-nitropiri-
 dina, 2,4-dicloropirimidina, 2,4-dimetil-6-clo-
 30. ropirimidina, 2-ísopropilo-4-metilo-6-cloropiri

287343^{24 300}



midina, 2-alkilomercapto-4-metilo-6-cloropirimidina, 2-dimetiloamino-4-metilo-6-cloropirimidina, 2-cloro-4-metilquinolina, cloruro 2,4-dimetoxi-cianúrico, 3-metilo-5-cloro-1,2,4-tio-diazol, 4-cloroftalacina, 2,3-dicloro-quinoxalina, cloruro cianúrico, y otros.

El procedimiento según la presente invención se puede demostrar más generalmente en el ejemplo de los compuestos 2-halógeno heterocíclicos según el siguiente esquema de fórmulas.



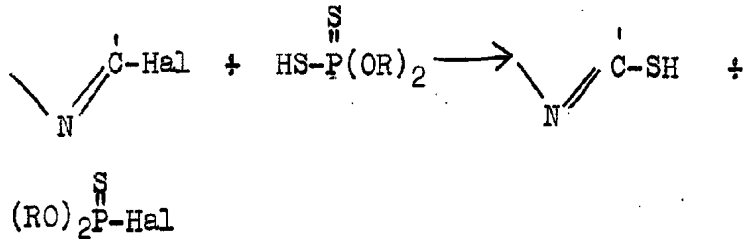
R está aquí por restos de alquilo bajo, tales como CH₃, C₂H₅, nC₃H₇, iC₃H₇ y R' por restos de alcoxi o de alquilo. Halógeno está por Cl, Br ó J. La reacción se efectúa en uno de los disolventes arriba mencionados a temperatura de ambiente o mederadamente elevada. Los ésteres del ácido tionotiofosfor(on)-ico son aceites destilables o compuestos cristalinos sólidos que se pueden recristalizar. El tiempo de reacción depende en primer lugar de la naturaleza del compuesto de halógeno heterocíclico. Varía desde minutos hasta horas. Como producto secundario de la reacción se observa a veces la presencia de reducidas cantidades de los mercaptanos heterocí-

7343



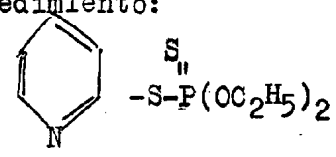
clicos correspondientes, que con alcalis se pueden retirar facilmente de la mezcla de reaccion. En estos casos se forma además, como producto secundario, un poco de halogenuro del ácido dialquilotiofosfórico en la forma siguiente:

5. fosfórico en la forma siguiente:



10. Los productos del procedimiento, que hasta ahora no se han podido obtener según otros métodos, se han de emplear como antiparasitarios, ante todo en el sector de la higiene y para la protección de las plantas y para combatir los ectoparásitos en el sector veterinario.

15. Los siguientes ejemplos explican el procedimiento:

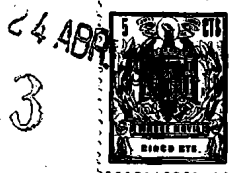


Ejemplo 1.

20. 48 g (0,3 ml) de 2-bromopiridina se disuelven en 150 cm³ de acetona. En el plazo de 5 minutos se gotean, comenzando a 20°, 55 g (0,33 mol) de ácido O,O-dietilo-ditiofosfórico. La temperatura sube así lentamente a 32°.

25. Después de seguir agitando durante una hora se gotean 250 cm³ de agua y con solución de carbonato potásico saturada se pone neutro. El aceite se recibe en éter de petróleo se lava con agua y se destila. Después de destilar la 2-bromopiridina que no ha reaccionado,

287343



- 8 -

hierve el éster como aceite amarillo del P.E.0,01 mm/97-98°. Rendimiento 34 g, correspondiente al 43 % de la teoría.

Calculado para mol. 263,3: N,5,32 %;

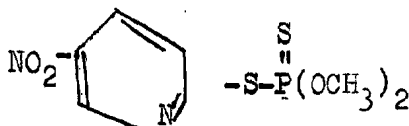
5. P 11,71 %

Encontrado: N 5,69 %; S 24,29 %;

P 11,61 %

La toxicidad media en la rata, per os, se encuentra en 10 mg/kg.

10.



Ejemplo 2.

- 79 g (0,5 mol.) de 2-cloro-5-nitropiridina se disuelven en 300 cm³ de acetonitrilo, A
15. 20° se gotean, sin enfriar, 91 g (0,55 mol) de ácido 0,0-dimetil-ditiofosfórico. Durante la ulterior reacción sube la temperatura a 37°. Para terminar la reacción se agita ulteriormente durante 2½ horas a temperatura de ambiente. Seguidamente
20. se vierte en 500 cm³ de agua y a continuación se aspira de algo de 2,2'-(5,5'-dinitropiridilo)-bisulfuro (P.F. 151°). El aceite se recibe en bencol y se lava con agua. Después de secar sobre sulfato sódico se destila el disolvente. Después
25. de destilar en alto vacío queda, como residuo, un aceite de color naranja que solidifica lentamente.

Calculado para mol. 280,3: N 10,00 %; S 22,88%;

P 11,05 %;

30.

Encontrado: N 9,89 %; S 22,59 %;

24 ABR 1963
28734
500
REPUBLICA ARGENTINA
CORREOS Y TELÉGRAFOS
CINCO CTS.

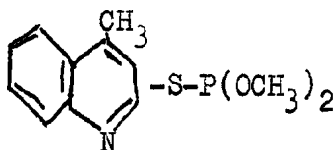
P 10,94 %.



5. Ejemplo 3.

47 g (0,29 mol.) de 4-clorofthalacina (P.F. 113°) se suspenden en 300 cm³ de agua que se acidificó con 5 cm³ de ácido clorhídrico diluido. A temperatura de ambiente se gotean 67 g (0,33 mol) de ácido 0,0-dietiloditiofosfórico. La temperatura sube durante el goteo a 26°. Después de agitar a continuación durante una hora se aspira y se lava neutro al Congo. La sustancia seca al aire se recristaliza de éter. Cristales de color naranja del P.F. 85°. Rendimiento 70 g, es decir, 78 % de la teoría.

Calculado para mol. 314,4: N 8,91 %; S 20,40%
P 9,85 %;
Encontrado: N 8,76 %; S 20,52%
P 9,78 %;



Ejemplo 4.

77 g (0,5 mol) de 2-cloro-4-metilquinolina se disuelven en 250 cm³ de acetonitrilo. Empezando a 20° se gotean 83 g (0,55 mol) de ácido 0,0-dimetil-ditiofosfórico (al 95 %). La reacción exotérmica se mantiene, enfriando con agua de hielo, a 35-40°. Después de continuar -

28734



1963

agitando a temperatura de ambiente durante una hora se vierte en 500 cm³ de agua, a continuación se aspira el cristalizado y se lava libre de ácido.

El residuo de filtración se disuelve en éter. Se

5. aspira de la 2-mercapto-4-metilquinolina insoluble.

El éter se lava, para retirar reducidas cantidades de 2-mercapro-4-metiloquinolina, con sosa caustica 2-n y finalmente de nuevo neutro con agua. Después

de secar el éter sobre sulfato sódico y destilar el

10. disolvente quedan 54 g del éster en forma cristalina. Rendimiento 36,2 % de la teoría. De ligroina (1 g/15 cm³) se obtiene el éster en cristales finos amarillos del P.F. 100°.

Calculado para mol 299,3: N 4,68% S 21,42 % P 10,35 %

15. Encontrado: N 4,64% S 21,43 % P 10,45 %

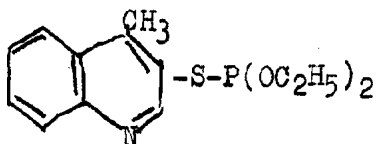
Toxicidad media en la rata, per os, aprox 250 mg/kg.

La 2-mercapro-4-metiloquinolina que se forma por una reacción secundaria se puede recristalizar de mucho acetonitrilo. Agujitas amarillas del P.F. 254°. (Lit. Roos, Ber. 21, 625, P.F. 253°).

20. Calculado para mol 175,2: N 8,00% S 18,30 %

Encontrado: N 7,92% S 18,39 %

25.



Ejemplo 5.

115 g (0,75 mol) de 2-cloro-4-metilquinolina se disuelven en 500 cm³ de éter.

30. Enfriando se gotean 162 g (0,83 mol) de

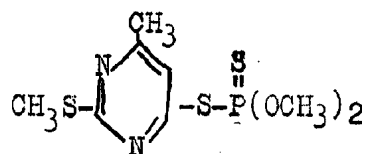
2448
2373



- ácido 0,0-dietilo-ditiofosfórico (al 95%) de manera que el disolvente se mantenga hirviendo ligeramente. Con sosa caústica 2-n se gradua a un pH de 8, con lo que se disuelven reducidas cantidades -
5. de 2-mercapto-4-metilquinolina. En el embudo separador se separa y la solución etérica se lava nuevamente con agua. Después de secar sobre cloruro de calcio quedan, al destilar el disolvente, 152 g de un aceite que cristaliza rápidamente. Rendimiento 62 % de la teoría. De éter/éter de petró -
10. leo (1:1) (1 g/3 cm³) se obtiene el éster en cristales pesados y bastos del P.F. 63°.

Calculado para mol 327,4: N 4,28% S 19,58% P 9,46%
 Encontrado N 4,25% S 19,59% P 9,57%

15.



Ejemplo 6.

- A una solución de 70 g (0,4 mol.) de 2-
 20. metilomercapto-4-metilo-6-cloropirimidina (P.F. 40°) en 310 cm³ de acetonitrilo se gotean, en -
 friando, 70 g (0,42 mol) de ácido 0,0-dimetilo-
 ditiofosfórico (al 95 %) de manera que se mantenga
 una temperatura de 30-40°. Se sigue agitando durante
25. te una hora a temperatura de ambiente y se vierte
 entonces en mucha agua. El aceite se recibe en benzol
 y se lava neutro con bicarbonato sódico. Después
 de secar sobre sulfato sódico se destila el
 disolvente. El residuo semicristalino se frota con
30. éter de petróleo/éter. Se aspira de las partes só-

287343



- 12 -

lidas. (De mucho metanol, cristales del P.F. - 130°).

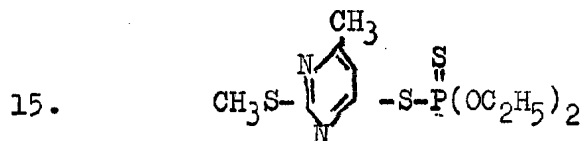
Bis-(2-metilomercapto-4-metilo-6)-sul-
furo, $C_{12}H_{14}N_4S_3$, Rendimiento 15 g

5. Calculado para mol 310,5: N 18,05% S 30,98 %
Encontrado N 17,92% S 31,10 %

El filtrado se libera del disolvente.

El residuo solidifica y se recristaliza de ci -
clohexano (1 g/3 cm³). Cristales incoloros, bas-
tos del P.F. 64-66°. Rendimiento 67 g (56,6 % de
la teoría).

Calculado para mol. 296,4: N 9,45% S 32,45% P 10,45%
Encontrado: N 9,71% S 32,35% P 10,37%



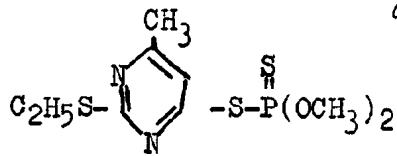
Ejemplo 7.

70 g (0,4 mol) de 2-metilomercapto-4-me-
tilo-6-cloropirimidina se disuelven en 200 cm³ de
acetonitrilo. Enfriando se mantiene, mediante go-
20. teado de 82 g (0,42 mol) de ácido O,O-dietilo-di-
tiosfórico, la reacción fuertemente exotérmica
a 40°. Se sigue agitando durante una hora a tempe-
ratura de ambiente, se vierte entonces en mucha -
agua y el aceite se recibe en benzol. Se lave en
25. la forma usual con agua y sosa caústica 2-n. El
éster se obtiene así como aceite libre de halóge-
no, amarillo claro, no destilable. Rendimiento -
125 g (96,5 % de la teor.)

Calculado para mol 324,4 N 8,64% S 29,65% P 9,55%
30. Encontrado: N 8,31% S 29,76% P 9,79%



2873



Ejemplo 8.

5. a) 47 g (0,25 mol) de 2-etilomercapto-4-metilo-6-cloropirimidina (P.E. 0,01 mm/ 512 se gotean a una solución de 46 g (0,275 mol) de ácido 0,0-dimetilo-ditiofosfórico (al 95 %) en 150 cm³ de acetonitrilo. La reacción es exotérmica.
10. Mediante enfriamiento se mantiene a 30-40°. Después de agitar durante una hora (no más tiempo) se vierte en agua y el aceite se recibe en bencol. El disolvente se lava dos veces con sosa cáustica 2-n. Con agua se lava a continuación neutro, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se destila en vacío. El éster queda como aceite amarillento que no se puede destilar. Rendimiento 60 g (77,5 % de la teoría).
- Calculado para mol. 310,4: N 9,03 %; S 30,99 %
20. Encontrado: N 9,15 %; S 31,12 %
- Si el preparado de reacción se agita durante un tiempo considerablemente superior a una hora, se forma como producto secundario la 2-etilomercapto-4-metilo-6-mercapto-pirimidina (P.F. 2142) que se puede retirar mediante lavado con sosa cáustica 2-n.
- 25.
- b) A una solución de 80,5 g (0,46 mol) de la sal amónica del ácido 0,0-dimetil-ditiofosfórico en 235 cm³ de agua, que contiene 10 cm³
30. de ácido clorhídrico diluido (1:1) se gotean

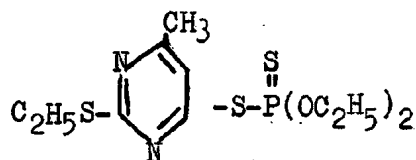
28734



75 g (0,4 mol) de 2-etilomercapto-4-metilo-6-cloropirimidina. La reacción transcurre solo ligeramente exotérmica. Después de agitar durante la noche se recibe el aceite amarillo en éter, se lava con agua y sosa caústica 2-n en la forma usual y se elabora. El éster se obtiene aquí, como residuo no destilable, como aceite amarillento. Rendimiento 100 g es decir, 80,7 % de la teoría.

Calculado para mol. 310,4: N 9,03 % S 30,99% P 9,98%

10. Encontrado: N 9,23 % S 31,18% P 9,94%



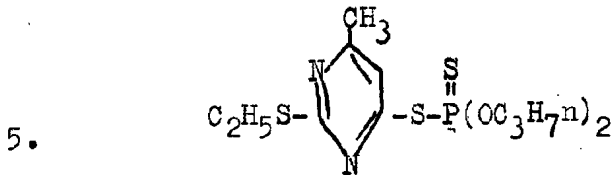
Ejemplo 9.

15. a) 94 g (0,5 mol) de 2-etilomercapto-4-metilo-6-cloropirimidina se gotean enfriando con agua de hielo a 30-40° a una solución de 108 g (0,55 mol) de ácido O,O-dietilo-ditiofosfórico (al 95%) en 300 cm³ de acetonitrilo. Se sigue agitando durante una hora dejando enfriar y entonces se vierte en agua. El aceite precipitado se recibe en éter de petróleo y se lava con sosa caústica 2-n, hasta que al agregar ácido clorhídrico no se observe ya ninguna precipitación. La solución éter de petróleo del éster se lava neutro con agua, se seca sobre sulfato sódico y se destila. Se obtienen 158 g de un aceite amarillo claro que no contiene ningún halógeno más. Rendimiento 94,2 % de la teoría.

287349



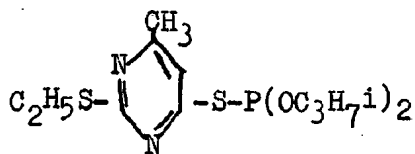
Calculado para mol. 338,4: N 8,28% S 28,42% P 9,16%
 Encontrado: N 8,21% S 28,54% P 9,20%



Ejemplo 10.

38 g (0,2 mol) de 2-etilomercapto-4-metilo-6-clorpirimidina se gotean a una solución de 51 g (0,22 mol) de la sal amónica del ácido 0,0-dipropilo-ditiofosfórico en 150 cm³ de agua, que se había acidificado con 5 cm³ de ácido clorhídrico diluido (1:1). La reacción se efectúa sin acentuarse el calor. Se agita durante la noche a temperatura de ambiente. El aceite se recibe entonces en éter de petróleo, se lava con agua y con solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se libera del disolvente. El éster se obtiene así como aceite amarillo pálido. Rendimiento 70 g (95,7 % de la teoría).

20. Calculado para mol. 366,5: N 7,64% S 26,24% P 8,45%
 Encontrado: N 7,56% S 26,52% P 8,63%



25. Ejemplo 11.

75 g (0,4 mol) de 2-etilomercapto-4-metilo-6-clorpirimidina se gotean, enfriando a no más de 40°, a una solución de 90 g (0,44 mol) de ácido 0,0-diisopropiloditiofosfórico (al 95 %) en 300 cm³ de acetonitrilo. Después de seguir agitando durante

24 ABR

28734



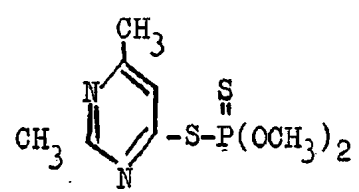
una hora se vierte en agua. El aceite se recibe en éter de petróleo y se elabora como ya se ha repetido varias veces. Se obtienen 137 g del éster que, después de un previo reducido, hierve

5. a 0,01 mm/138º como aceite amarillo claro. Rendimiento 97 % de la teoría.

Calculado para mol. 366,5: N 7,64% S 26,24% P 8,45%

Encontrado: N 7,64% S 26,21% P 8,29%

10.



57,5 g (0,4 mol.) de 2,4-dimetilo-6-

cloropirimidina (P.E. 2 mm/52º) se gotean en - friando con agua de hielo a 30-40º a una solu -

15. ción de 73 g (0,44 mol) de ácido 0,0-dimetilo- ditiófosfórico (al 95 %) en 200 cm³ de acetonitri

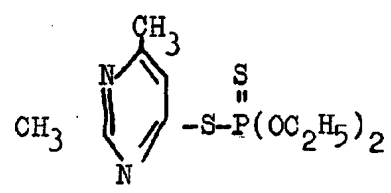
lo. Se agita durante la noche a temperatura de ambiente. Después de agregar agua se recibe el aceite en benzol, se lava con agua y solución

20. de bicarbonato sódico. Finalmente se lava neu - tro con agua, se seca sobre sulfato sódico y se destila. El éster hierve, después de reducido - previo, a 0,01 mm/90º como aceite amarillo cla - ro. Rendimiento 50 g (47,3 % de la teoría).

25. Calculado para mol 264,3: N 10,60% S 24,26% P 11,72%

Encontrado: N 10,54% S 24,19% P 11,62%

30.



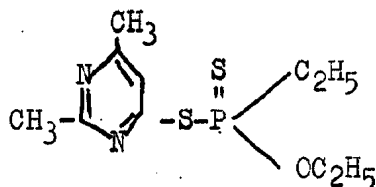


287345

Ejemplo 13.

- 57,5 g (0,4 mol) de 2,4-dimetilo-6-cloropirimidina se disuelven en 200 cm³ de acetoni - trilo. A 30-40° se gotean enfriando 78 g (0,44 - mol) de ácido 0,0-diethyloditiofosfórico. Después de agitar ulteriormente durante una hora se agre - ga agua y el aceite precipitado se recibe en éter de petróleo. Se lava primeramente con agua, una vez con sosa caústica 2-n y finalmente nuevamente neutro con agua. Después de secar sobre sulfato - sódico se destila el disolvente. Después de un re - ducido previo hierve el éster a 0,01 mm/95° como aceite amarillo claro. Rendimiento 77 g (65,7 % de la teoría).
15. Calculado para mol 292,4: N 9,58% S 21,93% P 10,59%
Encontrado: N 9,63% S 22,08% P 10,74%

20.



Ejemplo 14.

- 72 g (0,42 mol.) de éster 0-étílico del ácido etilo-tionofosfórico se gotean a una solu - ción de 57,5 g (0,4 mol.) de 2,4-dimetilo-6-cloro - pirimidina en 200 cm³ de acetonitrilo. La reac - ción es fuertemente exotérmica y se mantiene, en - friando, a 30-40°. Se agita durante una hora, se vierte en agua y el aceite se recibe en éter de petróleo. Se fracciona en la forma descrita. Des - pués del previo, que esencialmente se compone de
- 25.
- 30.

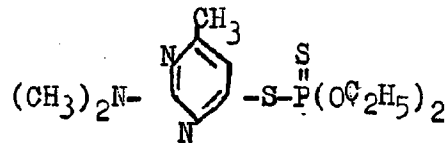
287343



cloruro del éster O-etílico del ácido etilo-tionofosfórico, hierve el éster a 0,01 mm/104º como aceite amarillo claro.

Rendimiento 65 g (59 % de la teoría).

- 5. Calculado para mol. 276,4: N 10,14% P 11,21% S 23,20%
- Encontrado: N 10,18% P 11,18% S 23,12%



10. Ejemplo 15.

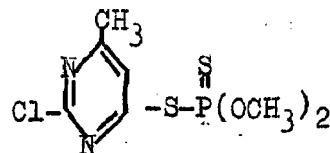
A una solución de 69 g (0,4 mol.) de 2-dimetilamino-4-metil-6-cloropirimidina en 200 cm³ de acetonitrilo se gotean, sin enfriar, 78 g (0,44 mol.) de ácido 0,0-dietiloditiofosfórico

- 15. (al 95%). Se sigue agitando durante una hora, se vierte en agua y el aceite precipitado se recoge en ligroina. Se lava con agua hasta que el agua de lavado, al agregar sosa caustica 2-n, no se enturbie más. El disolvente se seca sobre sulfato
- 20. sódico y se destila. Como residuo se obtienen 59 g de un aceite libre de halógeno que no se puede destilar. Rendimiento 45,8 % de la teoría.

Calculado para mol 321,4: N 13,08% S 19,95% P 9,64%

Encontrado: N 13,27% S 19,78% P 9,85%

25.



Ejemplo 16.

- 30. 65 g (0,4 mol.) de 2,6-dicloro-4-metilpirimidina (P.F. 48º) se suspenden en 200 cm³ de

24

28734



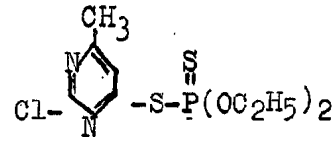
agua. Goteando 73 g (0,44 mol.) de ácido 0,0-dime-
tilo-ditiofosfórico (al 95 %) se presenta la reac-
ción, aumentando la temperatura hasta 35°. Se si-
gue agitando durante 3 horas, el aceite se recibe

- 5. en éter, se separa, y se aspira de reducidas canti-
dades de producto insoluble. Después se lava con -
sosa caústica 2-n, se pone neutro con agua, se se-
ca y se destila. Quedan 97 g de un aceite amarillo
claro que no se puede destilar. Rendimiento 85,8 %
- 10. de la teoría.

Calculado para mol. 284,7: N 9,84% S 22,52 %,
Encontrado: N 9,65% S 22,84 %,

1.000 mg/kg en la rata, per os, se sopor-
taron sin síntomas alguno.

- 15. Nota: La constitución se supone, ya que
2-cloro-4-metilo-6-dimetilaminopiridina no entra -
en reacción.



20.

Ejemplo 17.

- 25. A una solución de 49 g (0,3 mol) de 2,6-
dicloro-4-metilpirimidina en 150 cm³ de acetonitri-
lo se gotean 64 g (0,33 mol) de ácido 0,0-dietilo-
ditiofosfórico (al 95 %). La temperatura sube du-
rante el goteado a 40°. Después de agitar durante
una hora a temperatura de ambiente se vierte en -
agua y se neutraliza con bicarbonato sódico. El -
aceite se recibe en benzol, se lava con agua, sosa
30. caústica 2-n y finalmente nuevamente con agua y se

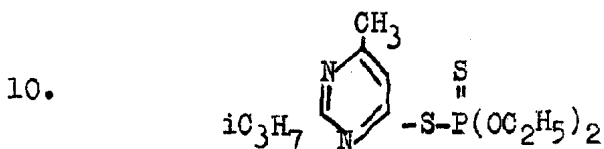
287343



seca sobre sulfato sódico. Después de destilar el disolvente queda el éster como aceite amarillo, - que no se puede destilar. Rendimiento 80 g (85,5 % de la teoría).

- 5. Calculado para mol 311,8: N 8,98% S 20,06% P 9,94%
- Encontrado: N 8,82% S 19,85% P 8,8 %

La toxicidad media en la rata, per os, es de 100 mg/kg.



Ejemplo 18.

- 15. 68 g (0,4 mol) de 2-isopropilo-4-metilo-6-cloropirimidina (P.E. 3 mm/56º) se gotean, em pezando a 20º, a una solución de 90 g (0,44 mol) de la sal amónica del ácido O,O-dietilo-ditiofosfórico en 235 cm3 de agua que se acidificaron con 10 cm3 de ácido clorhídrico diluido (1:1). La tem peratura sube en el transcurso de 3/4 de hora a
- 20. 31-32º. Se agita durante la noche a temperaturas de ambiente. El aceite se recibe en ligroina. Se aspira de reducidas cantidades de 2-isopropilo-4-metilo-6-mercaptopirimidina (P.F. 159º) que se ha formado como producto secundario. La solución del
- 25. éster en la ligroina se lava con agua, después - con sosa cáustica 2-n y finalmente de nuevo neu - tro con agua. Después de secar sobre sulfato sódico se destila el disolvente. El residuo de desti- lación destila al P.E. 0,01 mm/97º como aceite -
- 30. amarillo pálido. n_D^{20} 1,5408. Rendimiento 100 g, es

287343

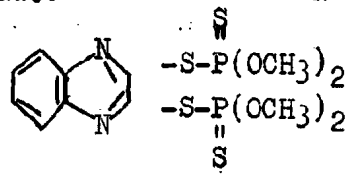


decir, 78,2% de la teoría.

Calculado para mol 320,4: N 8,74% S 20,00% P 9,66%

Encontrado: N 8,87% S 20,29% P 9,56%

5.



Ejemplo 19.

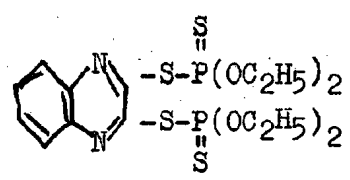
60 g (0,3 mol) de 2,3-dicloro-quinoxalina (P.F. 149^g) se disuelven o suspenden en 600 cm³ de acetona. Comenzando a temperatura de ambiente se gotean 109 g (0,66 mol) de ácido 0,0-dimetilo-ditiófosfórico (al 95 %). La temperatura sube así a 34^g al mismo tiempo que desarrolla clorohidrógeno. Después de seguir agitando durante una hora se vierte en agua. El cristalizado se aspira y se lava libre de ácido. Los cristales marrón oscuros (125 g) se recristalizan de acetonitrilo (1 g/6 cm³). Cristales amarillos, bastos del P.F. 93-94^g. Rendimiento 94,5% de la teoría.

20. Calculado para mol 442,5: N 6,33% S 28,98% P 14,00%

Encontrado: N 6,47% S 28,79% P 14,27%

1.000 mg/kg no mostraron síntomas en la rata per os.

25.



Ejemplo 20.

60 g (0,3 mol) de 2,3-dicloro-quinoxalina se disuelven o suspenden en 600 cm³ de acetona. Comenzando a 20^g se gotean 128 g (0,66 mol) de áci

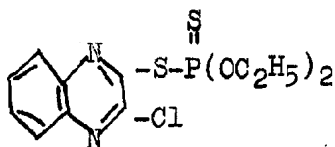


- do 0,0-dietilo-ditiofosfórico (al 95%). Bajo desarrollo de clorohidrógeno sube la temperatura aquí a 34-35°. Se agita durante una hora enfriando y entonces se vierte en agua. Los cristales marrones se aspiran y se reciben en éter. El disolvente se lava libre de ácido con agua. Después de secar sobre sulfato sódico y limpiar con carbón animal quedan 105 g del éster como masa cristalina amarilla. Esta se frota con éter de petróleo y se aspira. De acetonitrilo (1 g/2 cm³) se obtiene el éster en forma limpia como agujas amarillas, finas del P.F. 88°.

Calculado para mol 498,6: N 5,62% S 25,73% P 12,44%

Encontrado: N 5,88% S 25,40% P 12,39%

15. 1.000 mg/kg en la rata, per os, no mostraron síntomas.



20. Ejemplo 21.

- 60 g (0,3 mol) de 2,3-dicloro-quinoxalina se disuelven o suspenden en 600 cm³ de acetona a 30°. Al gotear 58,5 g (0,3 mol) de ácido 0,0-dietilo-ditiofosfórico (al 95 %) se observa una reducida reacción exotérmica. Después de continuar la agitación durante media hora a temperatura de ambiente se vierte en agua. Después de renovar el agua solidifica en aceite precipitado. Los cristales se aspiran, se lavan libres de ácido y se secan al aire. De éter de petróleo (1 g/10 cm³) se

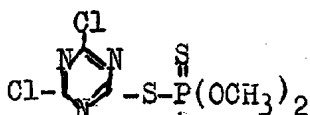
287343



obtiene el éster en forma de agujitas amarillas fi-
nas del P.F. 68°. Rendimiento 97 g, es decir, 92,7
% de la teoría.

Calculado para mol 348,8 N 8,03% S 18,38% Cl 10,17%

5. Encontrado: N 7,89% S 18,69% Cl 9,87%



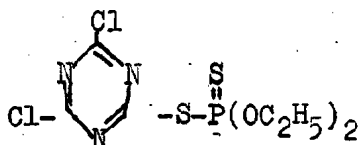
Ejemplo 22.

10. 92 g (0,5 mol) de cloruro del ácido cianú-
rico se disuelven en 500 cm³ de acetonitrilo. A
20-30° se gotea, sin enfriar, una solución de 98 g
(0,55 mol) de la sal amónica del ácido O,O-dimeti-
lo-ditiofosfórico en 98 cm³ de agua que se acidifi-

15. có con 5 cm³ de ácido clorhídrico diluido (1:1).
Después de agitar a continuación durante media ho-
ra a temperatura de ambiente se vierte en mucha -
agua. El cristalizado se aspira y se lava libre de
ácido. El cristalizado secado al aire se hierve -

20. con éter/éter de petróleo (1:1) (1 g / 4 cm³). Del
ácido cianúrico formado se filtra. Del filtrado -
cristaliza el éster en cristales teñidos de amari-
llo. P.F. 82°. Rendimiento 120 g, es decir, 78,4 %
de la teoría.

25. Calculado para mol 306,5: N 13,72% S 20,95% Cl 23,17%
Encontrado: N 13,62% S 20,88% Cl 23,09%

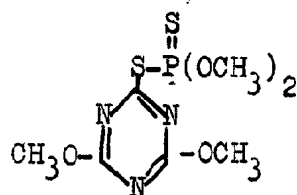


30. Ejemplo 23.



- A una solución de 92 g (0,5 mol) de cloruro del ácido cianúrico en 500 cm³ de acetonitrilo se gotea enfriando, a 20-30°, una solución de 112 g (0,55 mol) de la sal amónica del ácido 0,0-dietilo-ditiofosfórico en 112 cm³ de agua que se acidificó con 5 cm³ de ácido clorhídrico diluido (1:1). Después de continuar agitando durante media hora se vierte en agua. El aceite precipitado solidifica rápidamente. Se aspira, se lava libre de ácido y se seca al aire. De éter de petróleo se obtiene el éster puro del P.F. - 68°. Rendimiento 85 g (51 % de la teoría).
Calculado para mol 334,2 N 12,57% S 19,19% Cl 21,23%
Encontrado: N 12,62% S 19,23% Cl 21,36%

15.

Ejemplo 24.

20. a) 70 g (0,4 mol) de 2,4-dimetoxi-6-cloro-triacina (P.F. 81°, J. Am. Chem. Soc. 73, 2989) se suspenden en 210 cm³ de agua. A 20° se gotean 66 g (0,44 mol) de ácido 0,0-dimetil-ditiofosfórico (al 95 %). En el transcurso de 15 minutos ha subido la temperatura a 28°. Se sigue agitando durante 3 horas y el aceite se recibe en éter. Después se lava primeramente con agua, después con sosa caústica 2-n y finalmente de nuevo neutro con agua. Después de secar sobre sulfato sódico se destila el disolvente. Quedan
- 25.
- 30.

287343



100 del éster como aceite viscoso incoloro. Rendimiento 84% de la teoría.

Calculado para mol 297,3 N 14,14% S 21,57% P 10,42%

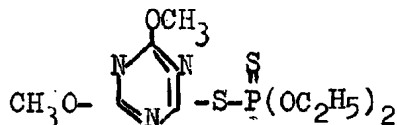
Encontrado: N 14,02% S 21,49% P 10,45%

- 5. b) A una solución de 70 g (0,4 mol) de 2,4-dimetoxi-6-clorotriacina en 150 cm³ de acetoni- trilo se gotean a 70º 66 g (0,44 mol) de ácido 0,0 -dimetilo-ditiofosfórico (al 95 %). Se mantiene du- rante un cuarto de hora a esta temperatura, después
- 10. de enfriar se vierte en agua y el aceite se recibe en benzol. El producto de reacción se elabora en - la forma descrita. Al destilar se obtienen, des- pués de un pequeño previo (cloruro del ácido 0,0- dimetilo-tiofosfórico) 60 g del éster como aceite
- 15. amarillo pálido, que no se puede destilar. Rendi- miento 50,4 % de la teoría.

Calculado para mol 297,3: N 14,14% S 21,57% P 10,45%

Encontrado: N 14,13% S 21,42% P 10,43%

- 20. La toxicidad media en la rata, per os, se encuentra en 250 - 300 mg/kg.



Ejemplo 25.

- 25. 70 g (0,4 mol) de 2,4-dimetoxi-6-cloro- triacina (P.F. 81º) se suspenden en 200 cm³ de - agua. Comenzando a 20º se gotea 86 g (0,44 mol) de ácido 0,0-dietilo-ditiofosfórico (al 95 %). La temperatura sube entonces a 30º. Se agita durante
- 30. la noche a temperatura de ambiente y el aceite se

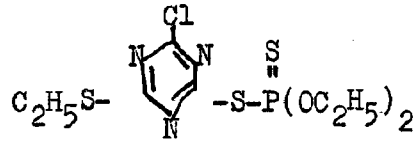


72,4 % de la teoría.

Calculado para mol 284,4 N 9,95% S 33,82% P 10,89%

Encontrado: N 9,79% S 33,64% P 10,78%

5.



Ejemplo 27.

63 g (0,3 mol) de 2-etilomercapto-4,6-di
 cloro triacina sim. (P.E. 0.01 mm/57°) se disuel -
 10. ven en 200 cm³ de acetonitrilo. A 20° se gotea sin
 enfriar una solución de 62 g (0,31 mol) de la sal
 amónica del ácido 0,0-dietilo-ditiofosfórico en 62
 cm³ de agua, que se acidificó con 2 cm³ de ácido -
 15. clorhídrico diluido (1:1). Se agita durante 24 ho-
 ras a temperatura de ambiente, se vierte en agua y
 el aceite precipitado se recibe en benzól. La solu-
 ción benzólica se lava con agua, después con solu-
 ción de bicarbonato sódico y finalmente de nuevo -
 neutro con agua. Después de secar sobre sulfato só-
 20. dico y destilar el disolvente quedan 100 g del és-
 ter como aceite amarillo pálido, que no se puede -
 destilar sin descomposición. Rendimiento 92,6 %
 de la teoría.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza
 del invento, así como la manera de realizarlo en la
 práctica, debe hacerse constar que las disposicio -
 nes anteriormente indicadas, son susceptibles de mo-
 30. dificaciones de detalle, en cuanto no alteren su
 principio fundamental. También se hace constar que

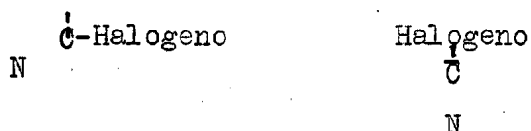
24190
287343



el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania con fecha 26 de julio de 1.962 bajo el nº F 37 427 IVd/12p acogiéndose, - por lo tanto, a los beneficios que conceden los -

5. Convenios Internacionales en vigor y siendo lo - que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España "Procedimiento para la obtención de ésteres heterocíclicos del ácido tionotiolfosfor-(on)-ico"; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1ª.- "Procedimiento para la obtención de ésteres heterocíclicos del ácido tionotiolfosfor-(on)-ico" caracterizado, porque se hacen reaccionar compuestos de halógeno N-heterocíclicos de la fórmula general

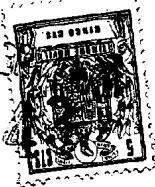


20. con ácidos dialquilo-tionotiolfosfor-(on)-icos.

25. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en lugar de los ácidos fosfor-(on)-icos libres se emplean sus sales en presencia de ácidos minerales u orgánicos.

3ª.- "Procedimiento para la obtención de ésteres heterocíclicos del ácido tionotiosfosfor-(on)-ico"; tal y como queda substancialmente descrita en la presente Memoria.

24
2873



Esta memoria consta de 29 hojas escritas a máqui
na por una sola cara.

Madrid,

24 ABR 1963

FARBENFABRIKEN BAYER
AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ DEBO Y MODEI
P. P.