

303514

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 8272-Sp.



303514

Memoria Descriptiva

sobre:

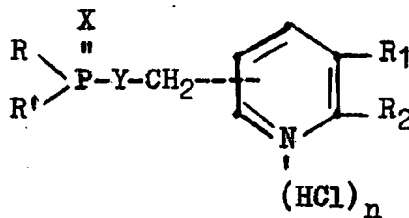
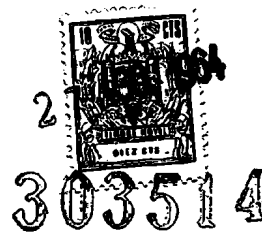
" Procedimiento para la obtención de ésteres del
ácido tio- y ditiófosfórico, (-fosfónico, -fosfínico).

=====

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alema-
na, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

=====

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la obtención de ésteres del ácido tio- y
ditiófosfórico (-fosfónico, -fosfínico) de la estruc-
tura general

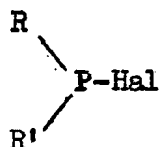


En la fórmula mencionada están R y R' por restos preferentemente de alquilo bajo y alcoxi, iguales o distintos, R puede ser además también un resto arílico, preferentemente fenílico, R₁ y R₂ significan átomos de hidrógeno o forman conjuntamente un anillo benzólico anelado, X e Y son átomos de oxígeno o azufre, debiendo por lo menos uno de los símbolos mencionados en último lugar significar azufre y el índice n tiene el valor cero o 1.

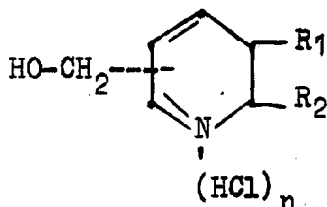
Los productos de la constitución arriba mencionada no se conoce aún por la literatura. Si se intenta obtener los compuestos en cuestión por vía usual mediante reacción de halogenuros del ácido dialquilo-~~alquilarilo-~~alquilarilo(tio)fosfórico (-ónico, -ínico) con los correspondientes carbinoles piridínicos o quinolínicos, resp. con sus hidrocioruros, entonces no se presente ninguna reacción y más bien los materiales de partida se obtienen de nuevo sin variación alguna, Se ha descubierto que los ésteres del ácido tio- y ditiofosfórico (-fosfónico, -fosfínico) de la estructura arriba indicada se obtienen llanamente y en buenos rendimientos, si los halogenuros del ácido dialquilo- y alquiloarilofosforoso (-fosfonoso, -fosfínoso) de la fórmula



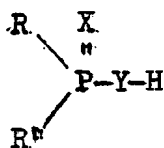
303514



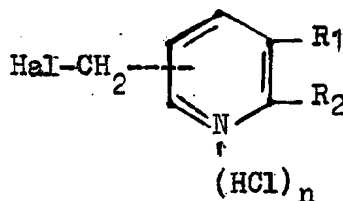
se reaccionan con carbinoles piridínicos o quinolínicos de la constitución general



5. y los compuestos del fósforo trivalentes que se forman como productos intermedios - convenientemente sin aislamiento previo - se tratan con azufre elemental, ó los ácidos tio- ó ditioposfóricos (-fosfónicos, -fosfinicos) de la composición general



se reaccionan con derivados de piridina o quinolina halogenometílicas de la fórmula





En la fórmula mencionada en último lugar tienen los símbolos R, R', R₁, R₂, X y n el significado indicado más arriba, mientras que Hal está por un átomo de halógeno.

5. El procedimiento según la presente invención se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte. Como tales entran en consideración todos los hidrocarburos aromáticos, tales como benzol, tolueno, clorobenzol, xilol, además las cetonas alifáticas de bajo punto de ebullición y los nitrilos, por ej. acetona, cetona metilética, metilisopropílica y metilisobutílica, así como nitrilo acético y propiónico.

10. Además, la reacción según la presente invención se efectúa ventajosamente en presencia de receptores de ácido. En el caso de reacción de halogenuros del ácido fosforoso (-fosfonoso, -fosfinoso) con los correspondientes carbinoles piridínicos o quinolínicos sirven especialmente las aminas terciarias, tales como el amina trietilica o la anilina dimetilica como medios ligadores de ácido, mientras que la variante del procedimiento de la reacción de ácidos tio- ó ditioposfórico (-fosfónico, -fosfínico) con piridinas o quinolinas halogenometílicas se efectúa convenientemente empleando las correspondientes sales ácido tio- o ditioposfóricas (fosfónicas, fosfínicas) preferentemente las sales alcalinas o amónicas.

20. El procedimiento de la presente invención se realiza preferentemente a temperatura ambiente o temperaturas algo por encima o por debajo (0 hasta 45°C, preferentemente 20 hasta 30°C). Como la reacción se desarrolla algunas veces con aumento térmico más o menos positivo,
- 25.
- 30.



la temperatura de la mezcla se ha de mantener en caso dado mediante enfriamiento temporal desde el exterior en la zona indicada.

5. Además, para lograr buenos rendimientos y obtener productos del procedimiento puros es ventajoso efectuar la reacción en caso dado en atmósfera protectora (introducción de una corriente de gas inerte) y además agitar la mezcla de reacción, después de reunirse los componentes de partida, durante cierto tiempo largo (1 hasta 3 horas) eventualmente bajo calentamiento a las temperaturas indicadas.

10. Los carbinoles piridínicos o quinólinicos necesarios como materiales de partida son conocidos y se pueden adquirir en el mercado. También los correspondientes compuestos halogenometílicos han sido descritos (véase por ej. F.S.Orm y L.S. Ediy, Collection Czechoslov. Chem.Comm. 13 (1948) 289 hasta 299) y se pueden obtener fácilmente, hasta en escala técnica, según las indicaciones de la literatura.

15. Los ésteres del ácido tio- ó ditiófosfórico (-fosfónico, -fosfínico) que se obtienen según la presente invención son, en la mayoría de los casos, aceites incoloros o amarillo claro hasta rojo oscuro, insolubles en agua, que en parte se pueden destilar bajo presión fuertemente reducida; los hidrocloruros correspondientes son por el contrario, sustancias sólidas cristalinas con punto de fusión exacto, que recristalizando de los disolventes usuales se pueden seguir limpiando con facilidad.

20. Los productos del procedimiento poseen excelentes

30.

303514

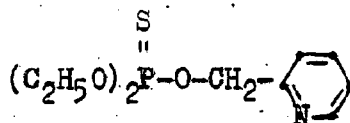


propiedades pesticidas, especialmente insecticidas, y por lo tanto se emplean como medio para la protección de las plantas y para combatir los insectos dañinos.

Los ejemplos siguientes explican el procedimiento reivindicado.

5.

EJEMPLO 1



10. 55 g (0,5 mol) de piridina-2-carbinol se disuelven en 500 cm³ de acetonitrilo. A esta solución se agregan 55 g de amina trietilica y a continuación se gotean agitando e introduciendo simultáneamente nitrógeno, a 20 hasta 30°C, 79 g (0,5 mol) de monocloruro del ácido O,O-dietilofosforoso a la mezcla de reacción. Esta última se sigue agitando aún durante una hora y después se mezcla con 16 g de azufre finamente pulverizado.

15. Su-
be así la temperatura de la mezcla a 30 hasta 40°C. Terminada la reacción exotérmica se agita la mezcla de reacción aún durante 2 horas, se agregan entonces 300 cm³ de agua de hielo, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira en vacío. El

20. residuo que queda se calienta bajo una presión de 1 Torr durante 20 minutos a 60°C. Se obtienen 80 g (61 % de la teoría) de éster O-[piridilo-(2)-metílico] del ácido O,O-dietilotionofosfórico como aceite ligeramente amarillo, insoluble en agua.

25.

Análisis:

Calculado para un peso molecular de 261: P 11,9%;

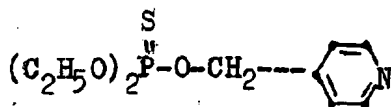
N 5,4 %; S 12,3 %



3035

Encontrado: P 12,3%; N 5,6%; S 12,5%

EJEMPLO 2

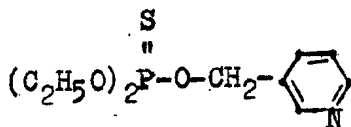


5. A una solución de 55 g (0,5 mol) de piridina-4-carbinol en 400 cm³ de benzol se agregan primeramente 55 g de amina trietilica. A continuación se mezcla la mezcla de reacción, gota a gota y agitando, y conduciendo simultáneamente nitrógeno, a 20 hasta 30°C, con 79 g (0,5 mol) de monocloruro del ácido 0,0-dietilofosfórico. Seguidamente se agregan continuando la agitación 16 g
10. de azufre finamente pulverizado a la mezcla. La temperatura de esta última sube así a 35 hasta 40°C. La deja terminar la reacción exotérmica y el preparado se sigue agitando aún durante 2 horas. A continuación se elabora la mezcla como descrito en el ejemplo 1. Se obtiene el éster 0-[piridilo-(4)-metílico] del ácido 0,0-dietilotionofosfórico en forma de un aceite incolor, insoluble en agua. El rendimiento asciende a 85 g (65% de la teoría).

Análisis

20. Calculado para un peso molecular de 261: P 11,9%; N 5,4%; S 12,3%
- Encontrado: P 12,1%; N 5,4%; S 12,7%

EJEMPLO 3



25.



Se disuelven 55 g (0,5 mol) de piridina-3-carbinol en 400 cm³ de benzol, a esta solución se agregan primeramente 55 g de amina trietilica y a continuación gota a gota, bajo conducción simultanea de nitrógeno, 79 g de monocloruro del ácido O,O-dietilofosforoso. Se

5.

guidamente se agita la mezcla aún durante una hora a 20°C y después se mezcla con 16 g de azufre finamente pulverizado.

10.

La temperatura de la mezcla sube así a 30 hasta 40°C. Terminada la reacción exotérmica se sigue agitando la preparación durante 2 horas y después se elabora como descrito en el ejemplo 1. Se obtienen 95 g (73% de la teoría) del éster O-[piridilo-(3)-metílico] del ácido O,O-dietilotionofosfórico como aceite ligeramente amarillo, insoluble en agua.

15.

Análisis

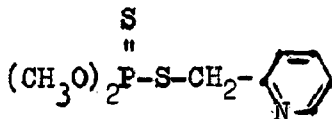
Calculado para un peso

de 261: N 5,4%; S 12,3%; P 11,9%

Encontrado : N 5,39%; S 11,9%; P 12,1%

20.

EJEMPLO 4



A una suspensión de 42 g (0,24 mol) de amonio ácido O,O-dimetilotionotiofosfórico en 200 cm³ de acetona se gotean 26 g (0,2 mol) de piridina 2-clorometilica (P.E. 42 hasta 45°C, obtenida seg. K. Winterfeld y



K.Flick. Arch, Pharmaz. Berichte der deutschen pharmazeutischen Gesellschaft, Tomo 289/61, pag. 448 (1956); W. Mathes y H. Schully, Zeitschrift fuer Angewandte Chemie, Tomo 75 (1963) págs. 235 hasta 240). Se presenta, sin esencial desarrollo térmico, separación de cloruro amónico. Para terminar la reacción se calienta la mezcla de reacción aun durante 2 horas a 40°C. Después de enfriar la mezcla se aspiran las sales precipitadas y del filtrado se retira el disolvente ampliamente en vacía. El aceite que queda se recibe en benzol, la solución benzólica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se libera del disolvente. Se obtienen como residuo 36 g (72,2% de la teoría) del éster S-7 piridilo (2)-metílico del ácido O,O-dimetilo tionotiofosfórico en forma de un aceite fluido, de color naranja, no destilable.

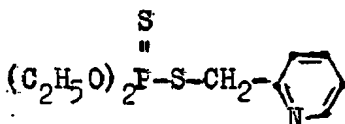
Análisis:

Calculado para $C_8H_{12}O_2NS_2P$ (Peso molecular 249,3):
 N 5,62%, S 25,72%,

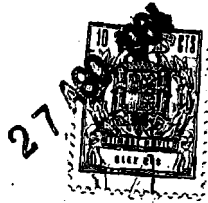
Encontrado: N 5,73%, S 25,58%.

La toxicidad media del compuesto (DL₅₀) asciende en la rata per os a 50 mg por kg de animal.

EJEMPLO 5



49 g (0,3 mol) de hidrocloreuro 2-clorometilopiridínico (P.F. 128°C) se suspenden en 200 cm³ de acetona. A esta suspensión se gotean enfriando a 20°C 35 g



3

- (0,33 mol) de amina trietilica y a continuacion se mezcla inmediatamente con 73 g (0,33 mol) de amonio acido 0,0-dietilo-tionotiofosforico. Sin desarrollo esencial de calor inicia la reaccion que se termina calentando
5. la mezcla durante dos horas a 40°C. Despues de enfriar la mezcla de reaccion se aspira la precipitacion en forma de sal obtenida y del filtrado se retira el disolvente por destilacion. El residuo marron que queda se recibe en eter, la solucion etérica se separa de las re-
10. sinas insolubles, se lava con agua, se seca sobre cloruro de calcio y el disolvente se retira en vacio. El ester S-[piridilo-(2)-etilico] del acido 0,0-dietilo-tionotiofosforico, que queda, se destila bajo una presion de 0,01 Torr a 105 hasta 106°. El rendimiento asciende a 57 g (68 % de la teoria).
- 15.

Análisis:

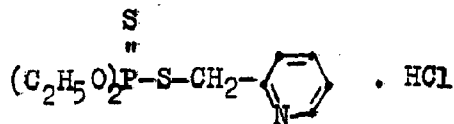
Calculado para $C_{10}H_{16}O_2NS_2P$ (Peso molecular 277,3)

N 5,05%; S 23,12%; P 11,17%.

Encontrado: N 4,93%; S 23,41%; P 11,03%.

20. La toxicidad media del compuesto asciende en la rata per os a 10 hasta 20 mg por kg de animal.

EJEMPLO 6



25. Se disuelven 66 g (0,4 mol) de hidrocioruro 2-clorometilopiridinico en 150 cm³ de etanol y 20 cm³ de agua. Aqui se efectua un enfriamiento de la mezcla a -1°C. Despues de agregar 46 g (0,55 mol) de bicarbonato



sódico se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos y después se mezcla a 0 hasta 5°C gota a gota con 90 g (0,44 mol) de amonio ácido 0,0-dietilotionotiofosfórico.

5. A continuación se calienta la mezcla aún durante 2 horas a 40 hasta 50°C, después de enfriar se aspiran de la misma las sales y el filtrado se vierte en agua. El aceite separado se recibe en eter, la solución eté-
 10. rica se lava con poca agua y se seca cuidadosamente sobre cloruro de calcio. Al introducir clorohidrógeno en la solución se precipita el hidrocloreto de la estructura de arriba en forma cristalina. Mediante recristalización de éster etílico del ácido acético (solubilidad 1 g/10 cm³) se obtiene el compuesto en hojitas in-
 15. coloras del P.F. 54°C. El rendimiento asciende a 49 g (39,1 % de la teoría).

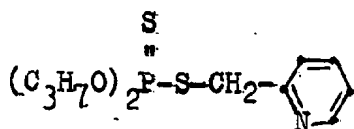
Análisis:

Calculado para C₁₀H₁₆O₂NS₂O.HCl (peso molecular 313,8). N 4,46%; S 20,43%; P 9,87%; Cl 11,30%

20. Encontrado: N 4,26%; S 20,38%; P 9,77%; Cl 11,04%

En la rata per os posee el producto una toxicidad media (DL₅₀) de unos 25 mg por kg de animal.

EJEMPLO 7



25. A una solución de 56 g (0,24 mol) de amonio ácido 0,0-diisopropilotionotiofosfórico en 150 cm³ de ace-

303514



5. tona se gotean a 20°C 26 g (0,2 mol) de piridina 2-clorometilica, la mezcla se calienta aun durante 2 horas a 40°C y después de enfriar la misma se aspiran las sales precipitadas. Del filtrado se retira el disolvente en vacío y el aceite que queda se recibe en éter de petróleo. La solución éter de petróleo se lava con agua y solución de bicarbonato sódico, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se destila. Quedan 57 g (92,8 % de la teoría) del éster S-7 piridilo-(2)-metílico.

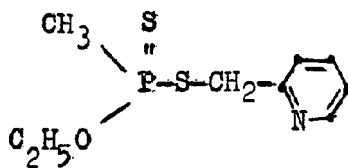
10. fosfórico como aceite ligeramente viscoso, rojo, no destilable.

Análisis:

15. Calculado para $C_{12}H_{20}O_2NS_2P$ (Peso molecular 306,4):
 N 4,57%; S 20,93%
 Encontrado: N 4,48%; S 21,35%.

La toxicidad media del compuesto asciende en la rata per os a 250 mg por kg de animal.

EJEMPLO 8



20. 47,5 g (0,24 mol) de potasio ácido metilo-O-etiotionotiofosfónico se suspenden en 250 cm³ de acetona. A esta suspensión se gotean a 20°C 26 g (0,2 mol) de piridina 2-clorometilica. La reacción se efectua sin aumento de calor esencial. Para completar la reacción



3 3514

se calienta la mezcla aún durante 2 horas a 40°C y después de enfriar se aspiran las sales precipitadas. Del filtrado se retira el disolvente en vacío y el aceite que queda se recibe en benzol. Después de lavar varias veces la solución benzólica con agua se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se destila de nuevo. Quedan 42 g (85,2% de la teoría) del éster O-etilo-S-[piridilo-(2)-metílico] del ácido metilotioniolfosfónico en forma de un aceite fluido, rojo claro, que no se puede destilar.

Análisis:

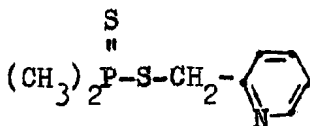
Calculado para C₉H₁₄ONS₂P (Peso molecular 247,3)

N 5,66%; S 25,92%

Encontrado: N 5,86%; S 25,44%

La toxicidad media del compuesto (DL₅₀) asciende en la rata per os a 5 mg por kg de animal.

EJEMPLO 9



Se suspenden 40 g (0,24 mol) de potasio ácido dimetiltiontiolfosfínico en 250 cm³ de acetona, esta suspensión se mezcla gota a gota con 26 g (0,2 mol) de piridino 2-clorometílico, a continuación se calienta durante 2 horas a 40°C y después de enfriar la mezcla se aspiran las sales precipitadas. Del filtrado se retira en disolvente en vacío y el aceite que queda se recibe en benzol. La elaboración de la mezcla de reacción se efectúa en la forma ya varias veces descrita.



Se obtienen 35 g (80,7% de la teoría) del éster S-[piridilo-(2)-metílico] del ácido dimetiltionotiofosfínico en forma de un aceite rojo oscuro que no cristaliza.

5. Análisis:

Calculado para C₈H₁₂NS₂P (Peso molecular 217,3):

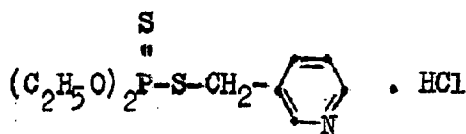
N 6,45%; S 29,51%

Encontrado: N 6,71%; S 29,61%

La toxicidad media del compuesto asciende en la rata per os a 25 hasta 30 mg por kg de animal.

10.

EJEMPLO 10



Una solución de 49 g (0,3 mol) de hidrocioruro 3-clorometilopiridínico en 100 cm³ de etanol y 10 cm³ de agua se mezcla primeramente lentamente con 34 g (0,4 mol) de bicarbonato sódico y a continuación con 82 g (0,4 mol) de amonio ácido 0,0-dietiltionotiofosfórico. Después de calentar la mezcla durante 2 horas a 40 hasta 45° se enfría la misma y se vierte en 500 cm³ de agua. El aceite precipitado se recibe en éter, la solución etérica se lava con agua hasta la reacción neutra y se seca sobre cloruro de calcio. Después de saturar la fase orgánica con clorohidrógeno se obtiene el hidrocioruro del éster S-[piridilo-(3)-metílico] del ácido 0,0-dietiltionotiofosfórico que, después de recristalizar de éster etílico del ácido acético,

15.

20.

25.



303514

funde a 100°C bajo descomposición. El rendimiento asciende a 55 g (58,6 % de la teoría).

Análisis:

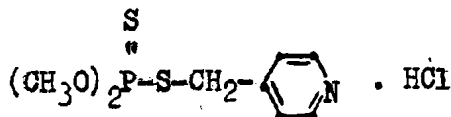
Calculado para C₁₀H₁₇O₂NClS₂P (Peso molecular

5. 313,8): N 4,46%; S 20,44%; P 9,87%; Cl 11,30%

Encontrado: N 4,47%; S 20,39%; P 9,84%; Cl 11,01%

La toxicidad media del compuesto asciende en la rata per os a 5 mg por kg de animal.

EJEMPLO 11.



10. 49 g (0,3 mol) de hidrocloreuro 4-clorometilopiridinico se disuelven en 100 cm³ de metanol y 10 cm³ de agua. En esta solución se introducen lentamente 34 g (0,4 mol) de bicarbonato sódico y a continuación 70 g (0,4 mol) de amonio ácido 0,0-dimetiltionotiofosfórico y a continuación se agita aun durante una hora a 40 hasta 45°C. Después de enfriar la mezcla de reacción se vierte el contenido del matraz en 500 cm³ de agua, el aceite separado se recibe en éter, la solución etérica se lava con agua hasta la reacción neutra y se seca sobre cloruro de calcio. Al introducir clorohidrógeno en la fase orgánica se precipita el hidrocloreuro del éster S-[piridilo-(4)-metílico] del ácido 0,0-dimetiltionotiofosfórico en forma cristalina. El producto funde a 100°C bajo descomposición. El rendimiento asciende a 25. 52 g (60,7% de la teoría).



303514

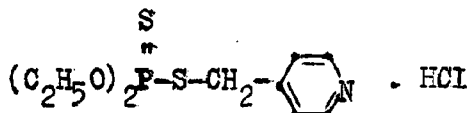
Análisis:

Calculado para $C_8H_{13}O_2NClS_2P$ (Peso molecular 285,8). N 4,90%; S 22,44%; P 10,84%; Cl 12,40%

Encontrado: N 4,98%; S 22,62%; P 10,33%; Cl 12,35%

5. La toxicidad media (DL₅₀) del compuesto asciende en la rata per os a 250 mg por kg de animal.

EJEMPLO 12



10. Se disuelven 49 g (0,3 mol) de hidrocloreto 4-clorometilpiridínico en 100 cm³ de etanol y 10 cm³ de agua, en esta solución se introducen lentamente 34 g (0,4 mol) de bicarbonato sódico y a continuación 82 g (0,4 mol) de aminoácido 0,0-dietilotionotiofosfórico. Después de calentar la mezcla durante 2 horas a 40 hasta 45°C se vierte en 500 cm³ de agua y el aceite precipitado se recibe en éter. La solución etérica se lava con agua hasta la reacción neutra y a continuación se seca sobre cloruro de calcio. Al introducir clorhidrógeno en la solución etérica se precipita el hidrocloreto del éster S-[piridilo-(4)-metílico] del ácido 0,0-dietilotionotiofosfórico, que se puede recristalizar de cetona metilética y entonces funde a 127°C. El rendimiento asciende a 44 g (46,7% de la teoría).

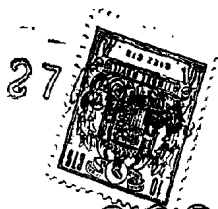
15.

20.

Análisis:

Calculado para $C_{10}H_{17}O_2NClS_2P$ (Peso molecular 318,7) N 4,46%; S 20,44%; P 9,87%; Cl 11,30%

25.



303514

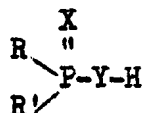
Encontrado: N 4,36%; S 20,45%; P 9,52%; OI 11,31%

La toxicidad media del compuesto asciende en la rata per os a 10 mg por Kg de animal.

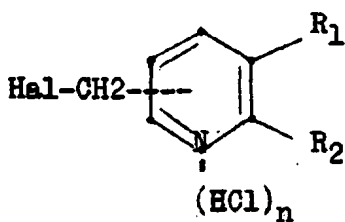
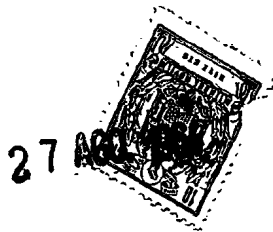
NOTA

- 5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También
- 10. se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, con fecha 27 de agosto de 1963, nº F 40,594 IVd/12p, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia de la referida invención y por lo que se solicita Patente de
- 15. Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ESTERES DEL ACIDO TIO- Y DITIOFOSFORICO (-FOSFONICO, -FOSFINICO)"; caracterizado por lo siguiente:
- 20. 1ª.- "Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido tio- y ditiofosfórico (-fosfónico, -fosfínico)" caracterizado porque los ácidos tio- y ditiofosfórico (-fosfónico, -fosfínico) de la fórmula general

25.



se reaccionan con derivados de piridina o quinolina halogenometílica de la fórmula



303514

5. en la que R y R' están por restos iguales o distintos, preferentemente de alquilo bajo y alcoxi, R puede representar además también un resto arílico, preferentemente fenílico, R₁ y R₂ significan átomos de carbono o juntos forman un anillo benzólico anelado, Hal significa un átomo de halógeno y n tiene el valor cero ó 1, mientras que X e Y están por un átomo de oxígeno o azufre, bajo la condición de que por lo menos uno de estos símbolos significa azufre.

15. 2^a.- Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido tio- y ditioposfórico (-fosfónico, -fosfínico), tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 AGO. 1934
FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
c. s.