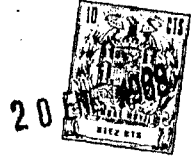


349596



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY.

Domicilio: Wilmington, Delaware 19898, EE. UU.

Enunciado: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CARBAMATOS DE TIOLHIDROXAMATOS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense n^o 614.803 del 9 de Febrero de 1.967.

IG.



1

RESUMEN DE LA MEMORIA

5

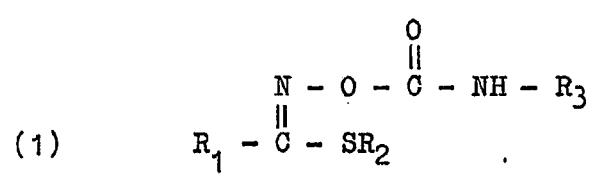
Reacción de los ésteres de tiolhidroxamato, tal como los ésteres de tiolacetohidroxamato de metilo, con un agente de carbamylación como el ácido isociánico o su éster metílico, en medio acuoso, a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la masa de reacción, para obtener los carbamatos de tiolhidroxamatos correspondientes.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

10

Esta solicitud se refiere a una mejora en la preparación de carbamatos de tiolhidroxamatos y más especialmente se refiere a una mejora en la preparación de carbamatos de tiolhidroxamato de la siguiente fórmula:

15



donde

R₁ es metilo, etilo, metoxietilo o (metiltio)metilo;

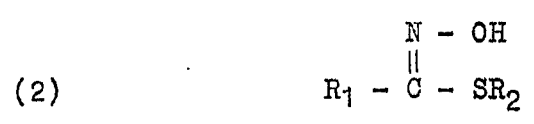
R₂ es metilo, etilo o propilo; y

20

R₃ es hidrógeno o metilo;

por reacción de un éster de tiolhidroxamato de la siguiente fórmula:

25



donde R₁ y R₂ son los mismos que en la fórmula (1);



1 con un agente de carbamylación seleccionado entre el
grupo formado por ácido isocianico y su éster metílico;
consistiendo la mejora en llevar a cabo la reacción en
un medio de reacción fundamentalmente acuoso, a una tem-
5 peratura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición
de la masa reaccionante.

En la técnica precedente ha quedado bien estable-
cido que el ácido isocianico y el isocianato de metilo
en sistemas acuosos reaccionan preferentemente con las
10 aminas. Recientemente se ha demostrado [Zinner, Arch.
Pharm. 292, 1-9 (1959)] que el ácido isocianico produci-
do en la reacción de HCl con isocianato potásico reac-
ciona en solución acuosa con la oxima de la acetona. Pe-
ro los tiolhidroxamatos no son aminas ni oximas y la
15 reacción del ácido isocianico o del isocianato de meti-
lo con tiolhidroxamatos, preferentemente en medio acuo-
so, es un hecho totalmente inesperado y sorprendente. Lo
esperado por los expertos en la técnica sería que el áci-
do isocianico o el isocianato de metilo reaccionaran rá-
20 pidamente con el agua para formar finalmente CO₂ y amo-
niaco o metilamina.

El descubrimiento de que el agua puede ser utili-
zada como medio de reacción para la preparación de car-
bamatos de tiolhidroxamatos es especialmente útil por
25 diversas razones. El uso de agua es económicamente atrac-



1 tivo debido a su bajo precio de coste y a que no es ne-
cesaria su recuperación para reciclado. El empleo de
agua ofrece una reducción importante en los riesgos pa-
5 ra la salud como incendio y toxicidad, cuando se compa-
ra con el empleo de los disolventes aromáticos como ben-
ceno, tolueno o xileno o de hidrocarburos clorados como
cloroformo o cloruro de metileno. Cuando se va a emplear
el ácido isociánico como agente de carbamilación, el agua
ofrece la ventaja de su conveniencia para la generación
10 del ácido in situ. Independientemente del agente de car-
bamilación empleado, el uso del agua presenta la eviden-
te ventaja de hacer innecesario el aislamiento del éster
de tiolhidroxamato de partida del sistema acuoso en el
que puede ser preparado, como se describe en la solici-
15 tud de patente copendiente nº 602.125, presentada el 16
de Diciembre de 1966.

RESUMEN

Este invento se refiere a una mejora en el proce-
dimiento de preparación de carbamatos de tiolhidroxamato
20 de fórmula (1) por reacción del éster de tiolhidroxamato
correspondiente con un agente de carbamilación seleccio-
nado entre el grupo formado por ácido isociánico o iso-
cianato de metilo, consistiendo la mejora en llevar a ca-
bo la reacción en un medio fundamentalmente acuoso, a
25 una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebu-



1 llición de la masa reaccionante.

Los productos de este proceso son extraordinaria-
mente útiles como insecticidas, como se describe en la
solicitud de patente estadounidense copendiente número
5 602.134, presentada el 16 de Diciembre de 1966.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Como se ha indicado anteriormente, este invento
se refiere a una mejora en un procedimiento para la pre-
paración de carbamatos de tiolhidroxamatos. Los reacti-
10 vos adecuados y las condiciones de reacción son las in-
dicadas a continuación.

Reactivos

En el procedimiento de este invento, los reacti-
vos pertenecen a dos clases, los ésteres de tiolhidroxa-
15 mato que responden a la fórmula (2) antes citada y los
agentes de carbamilación, ácido isociánico y su éster
metílico.

Los ésteres de tiolhidroxamato adecuados para uso
en esta reacción son los de fórmula (2) y generalmente
20 son solubles en agua. Pueden ser preparados por el mé-
todo indicado en Ber. 27, 2197 (1894), por reacción de
una aldoxima con cloro en un disolvente inerte, para for-
mar el correspondiente cloruro de hidroxamóilo, seguido
de la reacción de este último en solución acuosa con una
25 sal de metal alcalino de un alquilmercaptano. También



1 pueden prepararse por los métodos indicados en la solici-
citud de patente estadounidense copendiente nº 602.125
antes citada.

5 Los agentes de carbamilación adecuados son el áci-
do isociánico o el isocianato de metilo. El ácido iso-
ciánico, $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$, es conocido frecuentemente por ácido
ciánico, que más adecuadamente está representado por
 $\text{HOC}\equiv\text{N}$. Estos dos tautómeros se convierten rápidamente el
uno en el otro, ya sea en el ácido líquido o en solución.
10 Como se indica en la bibliografía, el ácido existe en
forma de una mezcla en equilibrio constituida en su ma-
yor parte por la forma isocianato. [Véase Noller, Chem-
istry of Organic Compounds, Saunders, (1965), pág. 337].
Por lo tanto, cuando se emplea aquí el término ácido iso-
15 ciánico se refiere normalmente a la mezcla en equilibrio
de los ácidos ciánico e isociánico. El agente de carbami-
lación puede ser obtenido comercialmente o puede ser pre-
parado por cualquiera de los medios adecuados conocidos
en la técnica. Como se ha mencionado anteriormente, el
20 ácido isociánico puede generarse in situ añadiendo a la
mezcla de éster de tiolhidroxamato y agua, un isociana-
to de metal alcalino y un ácido mineral.

Aunque la reacción se lleva a cabo en un sistema
esencialmente acuoso para obtener las ventajas antes enu-
25 meradas, puede llevarse a cabo en un sistema constituido



1 por el 50 % de agua como mínimo y hasta el 50 % de un
disolvente orgánico miscible con el agua. Los profesio-
nales determinarán rápidamente los disolventes misci-
bles adecuados, como acetona, metanol y etanol.

5 Condiciones de reacción

Como se ha indicado más arriba, el procedimiento
de este invento se realiza en un medio de reacción fun-
damentalmente acuoso. Este medio puede contener sales
inorgánicas resultantes de la síntesis del éster de tior-
10 hidroxamato que no se han separado antes de iniciar el
proceso de este invento. No es necesario que se encuen-
tre presente en la masa reaccionante una cantidad de
agua suficiente para mantener estas sales en solución.
durante la reacción. No obstante, para evitar la conta-
15 minación del carbamato de tiorhidroxamato producido, de
preferencia se ajusta la cantidad de agua presente antes
de aislar el producto, de forma que la concentración de
sales sea inferior a la de saturación. Naturalmente, si
cristaliza algo de sal con el producto final, puede eli-
20 minarse por lavado u otros procedimientos de purifica-
ción bien conocidos por los expertos en la técnica. Si
el éster de tiorhidroxamato de partida es el compuesto
puro, aislado antes de comenzar la reacción de este in-
vento, como es natural no se encontrarán presentes sa-
25 les ni otras impurezas.



1 La concentración de los ésteres de tiolhidroxama
to en el medio acuoso no es crítica para el proceso de
este invento. Las concentraciones extremadamente bajas
son económicamente desfavorables y las concentraciones
5 extremadamente altas dificultan la agitación cuando se
forma una papilla. Por lo tanto, por razones de conve-
niencia y economía, la concentración del éster de tiol
hidroxamato estará comprendida generalmente entre el
5 y el 50 %, basado sobre el peso total de medio acuo-
10 so y éster de tiolhidroxamato. Por razones de mayor eco-
nomía y facilidad de operación, una concentración prefe-
rida es la comprendida entre 10 y 30 % de éster de tiol
hidroxamato, calculado sobre el peso total de medio acuo
so y éster de tiolhidroxamato.

15 El agente de carbamilación se emplea generalmente
en una cantidad tal que la relación en moles de agente
de carbamilación a éster de tiolhidroxamato esté compren-
dida entre 1,0:1 y 1,4:1, con un intervalo preferido de
1,0:1 a 1,2:1 moles de agente de carbamilación por mol
20 de éster de tiolhidroxamato. Naturalmente, es posible
operar fuera de estos límites y trabajando con una rela-
ción en moles inferior a 1,0:1 pueden esperarse algunas
ventajas, tales como pureza del producto. Sin embargo,
en general, por razones de economía y conveniencia, la
25 relación en moles se encontrará dentro del intervalo



1 mencionado antes en primer lugar.

5 Las sustancias reaccionantes y el medio acuoso pueden ser mezclados entre sí en cualquier orden; no obstante, generalmente se prefiere introducir el éster de tiolhidroxamato en el medio acuoso, seguido de la adición del agente de carbamilación. Cuando el agente de carbamilación es el isocianato de metilo, puede ser añadido directamente a la masa de reacción en forma líquida o gaseosa. Cuando el agente de carbamila-
10 ción es ácido isociánico, puede ser añadido como tal ácido isociánico o puede ser generado in situ añadiendo a la masa de reacción un isocianato de metal alcali-
no y un ácido mineral. Esta adición se realizará generalmente a una velocidad tal que el ácido isociánico sea
15 generado gradualmente y reaccione con el éster de tiolhidroxamato.

En una de las realizaciones preferidas de este in
20 vento se añaden simultáneamente el isocianato de metal alcalino y un ácido mineral sobre un éster de tiolhidroxamato en una mezcla disolvente acuosa, a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C.

El proceso opera generalmente a una temperatura comprendida entre unos 0°C y el punto de ebullición de la solución. Aunque las temperaturas de reacción no son
25 críticas, como observarán los expertos en la técnica,



1 no son convenientes las temperaturas inferiores a 0°C ,
que requieren un equipo de refrigeración e implican
costes de operación más elevados. Como regla general,
la temperatura de reacción oscilará entre 0°C y 60°C ,
5 con un intervalo de temperatura preferido de 0° a 25°C
cuando el agente de carbamilación es ácido isociánico.
Cuando el agente de carbamilación es isocianato de me-
tilo, el intervalo de temperatura preferido es el com-
prendido entre 20° y 60°C .

10 Generalmente, la masa de reacción se agita duran-
te la adición de los reactivos y hasta que se ha comple-
tado la reacción. La intensidad de agitación no es crí-
tica y solamente se desea una agitación suave.

15 Los productos de la reacción pueden ser aislados
por los procedimientos convencionales, como cristaliza-
ción y filtración o extracción y evaporación del disol-
vente.

20 En un proceso discontinuo, los tiempos de adición
del agente de carbamilación normalmente varían entre
aproximadamente media hora o menos y tres horas o más,
dependiendo de factores tales como el tamaño de la re-
mesa y la superficie de transferencia del calor. Son
aconsejables unos tiempos de adición relativamente cor-
tos, pero cuando el agente de carbamilación es isociana-
25 to de metilo, la adición no debe ser tan rápida que se



1 encuentre en el reactor una cantidad apreciable de iso-
 cianato como una segunda fase. Generalmente, la reac-
 ción procede con bastante rapidez y en un proceso dis-
 continuo es, en general, prácticamente completa cuando
5 ha terminado la adición del isocianato, aunque, si se
 desea, se pueden dar márgenes de tiempo de 30 minutos
 o más. Como resultará evidente para los expertos en la
 técnica, el procedimiento puede llevarse a cabo de for-
 ma continua sin apartarse del concepto de este invento.

10 Los procedimientos de este invento se ilustran me-
 diante los siguientes ejemplos. Las partes y porcentajes
 se dan en peso, a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

15 Una mezcla de sólidos que contiene 675 partes de
 tiolacetohidroxamato de metilo y 550 partes de KCl se
 agrega sobre 7500 partes de agua. Se establece una agi-
 tación moderada y la temperatura de la suspensión resul-
 tante se ajusta a 5°C. A lo largo de un periodo de una
 hora, se agregan simultáneamente a la suspensión de hi-
20 droxamato 595 partes de KNCO sólido de calidad comer-
 cial (con una pureza del 97 % aproximadamente) y 705
 partes de solución acuosa al 37 % de HCl. El KNCO y el
 HCl se agregan a velocidades razonablemente uniformes
 y se mantienen aproximadamente en equilibrio estequiomé-
25 trico. Durante la adición, se enfría la masa de reacción



1 para mantener una temperatura comprendida entre 5° y
10°C. Una vez completada la adición de KNCO-HCl, la
suspensión resultante se enfría a 2°C. Los sólidos se
separan por filtración, se lavan con 1000 partes de
5 agua de hielo y se secan. Se obtiene un excelente ren-
dimiento de O-carbamiltiolacetohidroxamato de metilo,
p.f. 102-103°C.

EJEMPLO 2

10 Sobre una mezcla de 105 partes de tiolacetohidro-
xamato de metilo y 220 partes de agua se añaden 64 par-
tes de isocianato de metilo. La adición se realiza a ve-
locidad constante a lo largo de un periodo de 20 minu-
tos, con buena agitación. Se deja que la temperatura,
que se encuentra inicialmente a 20°C, ascienda hasta
15 35°C. durante la primera parte de la adición pero se im-
pide que ascienda todavía más mediante refrigeración ex-
terna. Después de que ha cedido el desprendimiento de
calor, la mezcla se calienta a 50-55°C y se conserva du-
rante 30 minutos. Después de este periodo de retención,
20 la mezcla se enfría a 2°C y se mantiene a esta tempera-
tura durante 30 minutos. Durante el ciclo de enfriamien-
to, el producto comienza a cristalizar. Los sólidos se
separan después por filtración, se lavan con una peque-
ña cantidad de agua de hielo y se seca. El producto, O-
25 (metilcarbamil)tiolacetohidroxamato de metilo, p.f. 77-



1 79°C, se obtiene con excelente rendimiento.

EJEMPLO 3

5 Sobre 450 partes de agua se agregan 45 partes de tiolacetohidroxamato de metilo. Se establece una buena agitación y después se añaden 36 partes de KNCO sólido sobre la mezcla de tiolhidroxamato. A continuación se ajusta la temperatura a 25°C y se agregan 43,5 partes de HCl al 37 %, a lo largo de un periodo de 10 minutos, mientras se mantiene la temperatura a 25°C. La mezcla
10 resultante se enfría a 5°C durante un periodo de 20 minutos, durante el cual se forman cristales. Los sólidos se separan después por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de agua de hielo y se secan. Se obtiene un buen rendimiento de O-carbamiltiolacetohidroxamato de metilo, p.f. 101,5-103°C.
15

EJEMPLO 4

20 En una vasija con agitación se carga la masa de reacción acuosa procedente de una etapa química previa, cuya masa de reacción contiene 74 partes en peso de tiolacetohidroxamato de metilo, 315 partes de agua, 103 partes de NaCl y aproximadamente 15 partes de subproductos orgánicos diversos. Comenzando a la temperatura ambiente, se añaden 48 partes de isocianato de metilo, a lo largo de un periodo de una hora aproximadamente. Durante esta
25 adición se permite que la temperatura ascienda hasta



1 50°C y después se mantiene en ese nivel enfriando el
reactor. Una vez completada la adición de isocianato,
la mezcla acuosa se retiene durante 15 minutos a 50°C
5 y después se enfría a 5°C. Los sólidos que se separan
por cristalización se filtran, se lavan con agua fría
y se secan, dando el O-(metilcarbamil)tiolacetohidro-
xamato de metilo con buen rendimiento.

EJEMPLO 5

10 A lo largo de un periodo de media hora se añaden
6 partes de isocianato de metilo sobre una mezcla bien
agitada de 13,7 partes de 2-metoxitiolacetohidroxamato
de metilo y 50 partes de agua. La temperatura de la
mezcla se mantiene a 15°C durante la adición y después
se deja subir hasta 25°C mientras se agita. El producto,
15 O-(metilcarbamil)-2-metoxitiolacetohidroxamato de meti-
lo, se separa en forma de aceite pesado que puede ser
rectificado por los procedimientos convencionales.

EJEMPLO 6

20 Una mezcla de 133 partes de tiolpropiohidroxamato
de etilo y 300 partes de una solución acuosa al 25 % de
metanol se agita y se enfría a 15°C. A continuación se
agregan simultáneamente 107 partes de ácido clorhídrico
al 37 % y una solución acuosa saturada que contiene 70
partes de cianato sódico, mientras se mantiene la tempe-
25 ratura a 15° ± 5°C. La agitación se prosigue durante me



20

1 dia hora y después el producto sólido se separa por
filtración. Por recristalización del producto se obtie
ne O-carbamiltiolpropionhidroxamato de etilo que funde
a unos 99°C.

5

EJEMPLO 7

Sobre una mezcla agitada que contiene 10,5 par-
tes de tiolhidroxamato de metilo, 40 partes de agua y
10 partes de etanol, se agregan 6 partes de isocianato
de metilo durante un periodo de 10 minutos. La tempera-
tura sube espontáneamente desde la ambiente hasta unos
40°C. La agitación se prosigue durante 30 minutos mien-
tras se enfría la mezcla a 25°C. A continuación la solu-
ción se transfiere a un matraz adecuado y la mayor parte
del alcohol se separa a presión reducida por destilación
a 15 mm de mercurio. Se produce la cristalización y los
sólidos se aíslan por filtración. Se obtiene con alto
rendimiento O-(metilcarbamil)tiolacetohidroxamato de me-
tilo, p.f. 78-80°C.

10

15

EJEMPLO 8

En 100 partes de una solución al 35 % de acetona
en agua se agitan 15 partes de (2-metiltio)tiolacetohi-
droxamato de metilo. A lo largo de un periodo de 20 mi-
nutos se agregan 7 partes de isocianato de metilo, mien-
tras se mantiene la temperatura a 30°C. La agitación se
continúa mientras se enfría a 25°C la masa de reacción.

20

25



20

1 Por evaporación de la mayor parte de la acetona se ob-
tiene una suspensión del producto crudo, que se recris-
taliza en una mezcla de benceno-pentano dando O-(metil-
carbamil)-2-metiltio-tiolacetohidroxamato de metilo que
5 funde a 58°C.

En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita, recaerá sobre las siguientes:

10

15

20

25

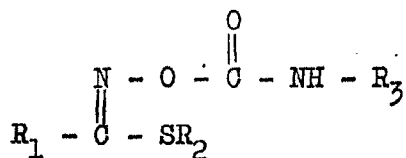


1

- REIVINDICACIONES -

1. Mejoras introducidas en el procedimiento de preparación de carbamatos de tiolhidroxamatos de fórmula

5



donde

R_1 es metilo, etilo, (metiltio)metilo o metoximetilo;

10

R_2 es metilo, etilo o propilo; y

R_3 es hidrógeno o metilo;

15

por reacción del correspondiente éster de tiolhidroxamato con un reactivo seleccionado entre el grupo formado por ácido isociánico o isocianato de metilo, caracterizadas las mejoras porque consisten en llevar a cabo la reacción en un medio fundamentalmente acuoso, a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la masa reaccionante.

20

2. Mejoras según la Reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en un medio constituido por hasta el 50 % en volumen de un disolvente orgánico miscible con el agua y agua.

25

3. Mejoras según la Reivindicación 1, en el que el isocianato de metilo o el ácido isociánico se agrega a la masa de reacción constituida por el éster de



1 tiolhidroxamato y el medio acuoso en una cantidad
tal que la relación molar de ácido isociánico o iso-
cianato de metilo a éster de tiolhidroxamato está
comprendida entre 1,0:1 y 1,4:1.

5 4. Mejoras según la Reivindicación 1, en el que
el ácido isociánico es generado in situ por adición
de un isocianato de metal alcalino y un ácido mineral
al éster de tiolhidroxamato.

10 5. Mejoras según la Reivindicación 3, en el que
la reacción se lleva a cabo en un medio constituido
por hasta el 50 % en volumen de un disolvente orgáni-
co miscible con el agua y agua.

15 6. Mejoras según la Reivindicación 4, en el que
la reacción se lleva a cabo en un medio constituido
por hasta el 50 % en volumen de un disolvente orgáni-
co miscible con el agua y agua.

20 7. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-
licita: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL PROCEDIMIENTO DE
PREPARACION DE CARBAMATO DE TIOLHIDROXAMATOS".

25



20

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de dieci-
nueve páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 20 de Enero de 1.968

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25