



25 SEP. 1988

371913

SECCION TÉCNICA
CERTIFICACION I.P.C.
CLASE C-07
SUBCLASE D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

1er. Certificado de Adición

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

RESIDENCIA: WILMINGTON, Delaware 19898, USA

ENUNCIADO: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE
LA PATENTE No. 347.053 por: "UN PROCÉ
DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES
DE ACIDO 2-BENCIMIDAZOLCARBAMICO".

Prioridad: Patente n.º del.....

371913



1 En la patente española nº 347.053, presentada el
11 de Noviembre de 1967 y concedida el 17 de Enero de 1969,
se describe un procedimiento para la preparación de ésteres alquílicos de ácido 2-bencimidazolcarbámico en el que
5 se hace reaccionar una fuente de cianamida, v.g. cianamida
o una sal de cianamida, con un cloroformiato de alquilo o
carbonato de alquilo en un medio acuoso esencialmente neu-
tro o básico para formar la sal de cianocarbamato de alquilo.
La sal de cianocarbamato de alquilo se hace reaccionar después
10 con o-fenilendiamina en un medio acuoso ácido para neutra-
lizar el NH_3 formado, a una temperatura comprendida entre
 40° y 130°C , para formar el producto deseado. La segunda
operación se realiza a un pH comprendido entre 1 y 5.

15 En este procedimiento se describe el uso de agua
como medio de reacción. El empleo de agua, aunque preferi-
do, no es crítico; puede utilizarse cualquier disolvente
adecuado. Otros disolventes que pueden ser utilizados son
los alcoholes inferiores, acetona, dioxano, etilenglicol
y similares y las mezclas de agua con codisolventes mis-
20 cibles. Como es conveniente utilizar el mismo disolvente
en la Etapa 1 y Etapa 2, el disolvente empleado debe ser
compatible con el ácido utilizado en la Etapa 2.

25 Los intervalos de pH preferidos mencionados para
la Etapa 2 son valores de pH determinados potenciométrica-
mente que pertenecen a los medios que contienen agua, es
decir, medios en los que el agua es el disolvente o bien
el disolvente está formado por agua y un líquido miscible
con la misma o se agrega agua junto con uno de los reacti-
vos, por ejemplo cuando se utiliza cianamida al 50 % o
30 hidróxido sódico al 50 % o en los que se forma agua como

371913



1 subproducto de la reacción en la Etapa 1. Sin embargo, es
sabido que los valores de pH que se obtienen en un medio
que contiene agua no se corresponden necesariamente con
los valores de pH que se obtienen en un medio anhidro. De
5 hecho todavía es posible obtener valores de pH o de f.e.m.
en medios anhidros que reflejan cambios en la fuerza áci-
da del medio. Esto permite supervisar las reacciones de
este procedimiento por métodos potenciométricos. Así, pa-
ra cada medio anhidro individual es posible establecer,
10 mediante experimentación, los intervalos preferidos de los
valores de pH o de f.e.m. para ambas etapas del proceso.
Estos valores preferidos pueden ser iguales o diferentes
que los de los medios que contienen agua. Algunos ejem-
plos de medios anhidros son los alcoholes inferiores, ace-
15 tona, dioxano, tetrahidrofurano, etilenglicol y simila-
res.

En la Etapa 1, la base que es utilizada para gene-
rar la fuente de cianamida no es crítica, todo lo que es
necesario es que la base sea capaz de combinarse con el
20 HCl producido y con ello mantener la masa de reacción en-
tre débilmente ácida y básica.

Los siguientes detalles ilustran algunas de las
bases que pueden ser utilizadas en la Etapa 1.

Pueden emplearse hidróxidos de amonio cuaternario
25 como base en la Etapa 1 del procedimiento, cuando se uti-
liza una solución acuosa de cianamida. La Etapa 1 en esta
realización es ilustrada por la siguiente ecuación:



371913

25

1 donde

R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R₅ y R₆ son alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

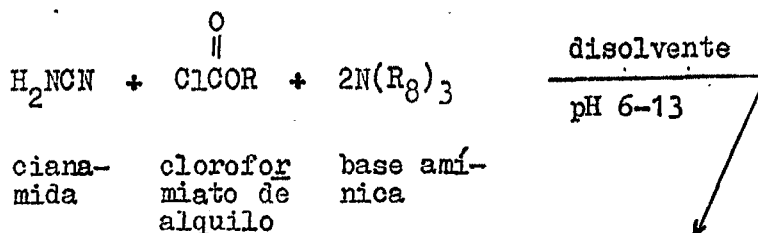
R₇ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono.

5

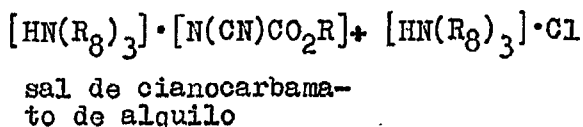
Se prefieren las aminas terciarias, como trimetilamina y trietilamina.

Algunas otras aminas terciarias sustituidas, como trietanolamina y trietilendiamina, pueden ser utilizadas como bases cuando se emplea una solución acuosa de cianamida. La Etapa 1 en esta realización es ilustrada por la siguiente ecuación:

10



15



20

donde

R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y N(R₈)₃ es trietilendiamina.

25

Por lo tanto, la operación de la Etapa 1 de este procedimiento produce soluciones que contienen sales de cianocarbamatos de alquilo. Con objeto de que la Etapa 2 comience a producirse, se añaden ácidos a estas soluciones. Esta acidulación convierte las sales en los correspondientes cianocarbamatos de alquilo. Estas reacciones son ilustradas por las siguientes ecuaciones:

30



1 X es hidrógeno, halógeno, nitro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Por lo tanto, durante la operación de la Etapa 2 se producen dos reacciones. La primera reacción es la acidulación de la sal a cianocarbamato de alquilo con objeto de proporcionar el cianocarbamato de alquilo. La segunda reacción se produce entre el cianocarbamato de alquilo y la o-fenilendiamina u o-fenilendiamina sustituida para dar el éster alquílico de ácido 2-bencimidazolcarbámico. Estas reacciones pueden ser representadas mediante una sola ecuación combinada o mediante dos ecuaciones independientes.

10

Los procedimientos anteriores serán descritos ahora en los siguientes ejemplos.

15

EJEMPLO 1

Preparación de éster metílico de ácido 2-bencimidazolcarbámico

20 Se añaden simultáneamente 47,3 partes de cloroformiato de metilo y 98,8 partes de trietilamina a una solución de 21,0 partes de cianamida en 321 partes de agua. Las velocidades de adición independientes se controlan de forma que el pH permanezca entre 6,8 y 7,8. Para mantener la temperatura por debajo de 55°C, se emplea refrigeración externa.

25

A esta solución se añaden 45,0 partes de o-fenilendiamina y suficiente ácido clorhídrico concentrado para llevar el pH a 4,0. La masa de reacción resultante se calienta después a 95-102°C durante 80 minutos. Se agrega ácido clorhídrico concentrado a medida que sea necesario

30



1 para mantener el pH en 4,0. La masa de reacción se enfría
y se filtra. El producto se lava con agua y se seca a
100°C en una estufa de vacío. Este procedimiento da 64,1
5 partes de éster metílico de ácido 2-bencimidazolcarbámi-
co, rendimiento 80,3 % calculado sobre la o-fenilendia-
mina.

EJEMPLO 2

Preparación de éster metílico de ácido 2-bencimidazolcar-
bámico

10 Se añaden 27,8 partes de cloroformiato de meti-
lo a una solución fría de 23,7 partes de cianamida al 50 %
y 100 partes de agua. Después se agregan lentamente 513
partes de una solución al 10 % de hidróxido de tetrametil-
amonio en agua. Para mantener la temperatura a 40°C o me-
15 nos, se utiliza refrigeración externa.

A la solución producida se agregan 25,4 partes
de o-fenilendiamina y suficiente ácido clorhídrico concen-
trado para dar un pH de 4,0. Después la masa de reacción
se calienta a 95-100°C durante 3 horas, mientras se man-
20 tiene el pH en 4,0 mediante la adición intermitente de
ácido clorhídrico concentrado. La masa de reacción se en-
fría y se filtra. El producto se lava con agua y acetona
y se seca en una estufa de vacío a 100°C. Este procedi-
miento da 32,6 partes de éster metílico de ácido 2-benci-
25 midazolcarbámico, 72,4 % de rendimiento calculado sobre
o-fenilendiamina.

EJEMPLO 3

Preparación de éster metílico de ácido 2-bencimidazolcar-
bámico

30 Se añaden simultáneamente 94,5 partes de cloro-



1 formiato de metilo y 299 partes de trietanolamina a una
solución de 54,0 partes de cianamida al 50 % en 500 par-
tes de agua. Las velocidades de adición independientes se
controlan de forma que el pH permanezca entre 6,2 y 8,0.
5 Para mantener la temperatura por debajo de 50°C, se em-
plea refrigeración externa.

A esta masa de reacción se añaden 90,0 partes
de o-fenilendiamina y ácido clorhídrico concentrado en
cantidad suficiente para dar un pH de 4,0. Después la ma
10 sa de reacción se calienta a 94-101°C durante 2 horas,
mientras se añade ácido clorhídrico concentrado a medida
que es necesario para mantener el pH en 4,0. La masa de
reacción se enfría y se filtra. El producto se lava con
agua y se seca a 100°C en una estufa de vacío. Este proce-
15 dimiento da 118 partes de éster metílico de ácido 2-ben-
cimidazolcarbámico, rendimiento 74,0 % calculado sobre
o-fenilendiamina.

EJEMPLO 4

Preparación de éster metílico de ácido 2-bencimidazolcar- 20 bámico

Se añaden simultáneamente 65 partes de cloro-
formiato de metilo y 98 partes de hidróxido sódico al 50 %
sobre una solución de 56 partes de cianamida al 50 % en
120 partes de metanol. Las velocidades de adición indepen-
25 dientes se controlan de forma que el pH permanezca entre
6,3 y 7,2. Para que la temperatura permanezca entre 38° y
51°C se proporciona refrigeración externa.

A la masa de reacción resultante se añaden 61,2
partes de o-fenilendiamina. Entonces se introduce en el
30 matraz un tubo de entrada de gas y la mezcla se rocía con

371913



1 bromuro de hidrógeno anhidro hasta que el pH desciende a
4,3. A continuación la masa de reacción se calienta a
70-80°C durante 3 horas, mientras se mantiene el pH entre
4,0 y 4,8 mediante el rociado intermitente con bromuro de
5 hidrógeno anhidro. Se emplean 100 partes de bromuro de
hidrógeno en total.

Se enfría y se filtra la masa de reacción. El
producto se lava liberalmente con agua y finalmente con
metanol. Secando en estufa de vacío a 100°C, se obtienen
10 86,1 partes de éster metílico de ácido 2-bencimidazolcar-
bámico, con un rendimiento del 79,4 % calculado sobre
o-fenilendiamina.

EJEMPLO 5

Preparación de éster metílico de ácido 2-bencimidazolcar-
15 bámico

Se añaden lentamente 142 partes de cloroformia-
to de metilo a 64 partes de cianamida hidrógeno sódica
en 400 partes de metanol. La temperatura se mantiene a
40-50°C durante la adición mediante refrigeración externa.

20 A continuación se agregan 81,3 partes de o-feni-
lendiamina. Se rocían 27 partes de cloruro de hidrógeno
anhidro rápidamente y después la masa de reacción se agi-
ta y se calienta a 60°C durante 3 horas, mientras se ro-
cían lentamente otras 27 partes de cloruro de hidrógeno
anhidro en la masa de reacción.

25 Se enfría y se filtra la masa de reacción. El
producto se lava a fondo con agua y se seca en una estufa
de vacío a 100°C. Este procedimiento da 93 partes de éster
metílico de ácido 2-bencimidazolcarbámico. Esto representa
30 un rendimiento del 65 % calculado sobre o-fenilendiamina.

371913



1

En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

5

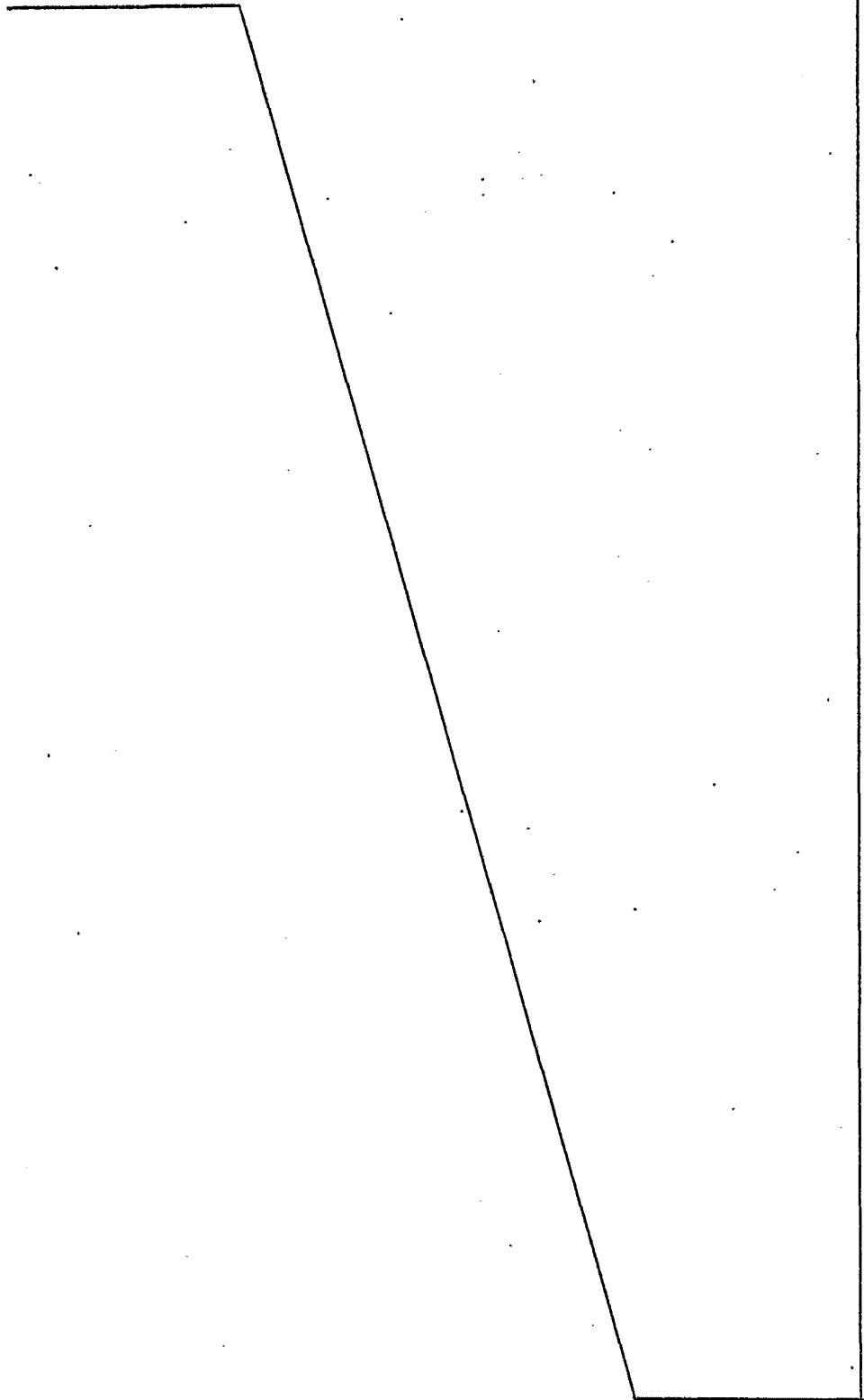
10

15

20

25

30



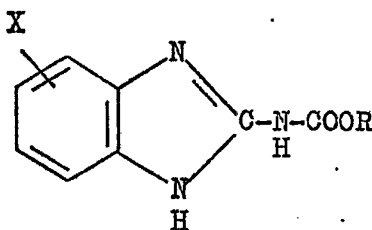


1

REIVINDICACIONES

1. Mejoras introducidas en el objeto de la patente nº 347.053 por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE ACIDO 2-BENCIMIDAZOLCARBAMICO", de fórmula:

5



10

donde

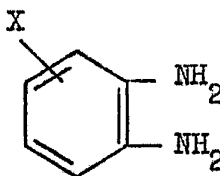
R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es hidrógeno, halógeno, nitro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15

en el que se hace reaccionar una fuente de cianamida con un cloroformiato de alquilo para formar una sal de cianocarbamato de alquilo y dicha sal de cianocarbamato de alquilo se hace reaccionar con una o-fenilendiamina de la siguiente fórmula:

20



donde

25

X es hidrógeno, halógeno, nitro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

para producir el éster de ácido 2-bencimidazolcarbámico deseado, caracterizándose dichas mejoras porque las reacciones se llevan a cabo en alcoholes inferiores, acetona, dioxano, etilenglicol o mezclas de agua con codisolventes

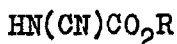
30



371913

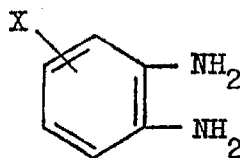
1 miscibles.

2. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 347.053 por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE ACIDO 2-BENCIMIDAZOL-CARBAMICO", cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un cianocarbamato de alquilo de fórmula:



donde .

R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; con una o-fenilendiamina de la siguiente fórmula:



15 donde

X es hidrógeno, halógeno, nitro o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

en presencia de ácido suficiente para neutralizar el NH_3 formado, hasta que la precipitación de éster de ácido 2-bencimidazolcarbámico es completa y recuperar dicho éster de ácido 2-bencimidazolcarbámico de la mezcla de reacción, caracterizándose dichas mejoras porque las reacciones se llevan a cabo en alcoholes inferiores, acetona, dioxano, etilenglicol o mezclas de agua con codisolventes miscibles.

3. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer el 1^{er} Certificado de Adición que se solicita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE No. 347.053 por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE ACIDO 2-BENCIMIDAZOLCARBAMICO".

30

371913



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de catorce páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 25 Septiembre 1969

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30