

381345



381345

CLASIFICACION:	C-07	A-01
SUBCLASE	e	N

MEMORIA DESCRIPTIVA  
 de una Patente de Invención a nombre de:  
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-  
 lidad alemana, domiciliada en 1 Berlin 65,  
 Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen,  
 Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por: "PROCEDI-  
 MIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-CLORODE-  
 RIVADOS DE LAS FENILFORMAMIDINAS Y SUS  
 SALES".

-----ooo000ooo-----

El presente invento concierne a un nuevo procedi-  
 miento para la preparación de 4-cloroderivados de las fenil-  
 formamidinas y sus sales, por cloración y de las sales de co-  
 rrespondientes fenildormamidinas.

5

Es sabido que las N-(2-metil-4-clorofenil)-formami-  
 dinas y sus sales son excelentes agentes para combatir pla-  
 gas de la más diferente índole, por ejemplo de ácaros hilado-  
 res y de sus huevos.

10

La preparación de estos compuestos tenía lugar has-  
 ta ahora según los métodos usuales para la formación de ami-

381345



1970

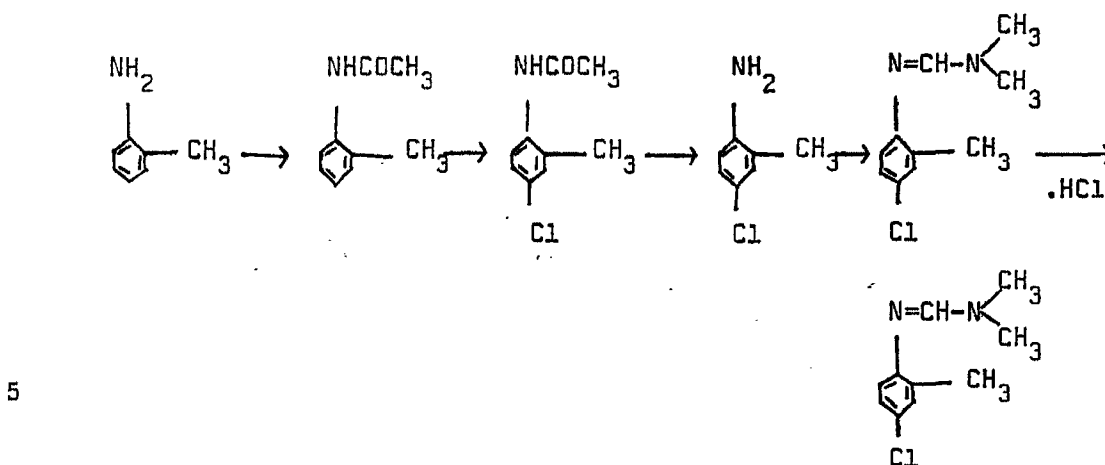
dinas, calentándose un correspondiente arilisocianto o un cloruro de ácido carbámico con una amida N,N-monosustituída o disustituída de un ácido carboxílico inferior.

5 Sin embargo, estos procedimientos exigían en cada caso - partiendo de la correspondiente arilamina - la preparación de los isocianatos o cloruros de ácido carbámico, lo cual es muy costoso.

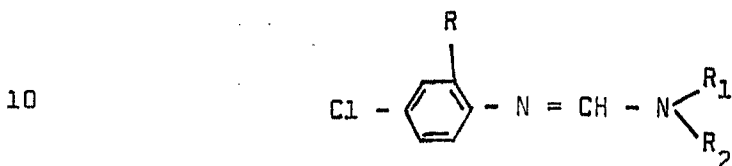
10 De modo muchísimo más elegante se pueden preparar los compuestos citados según otro procedimiento por reacción directa de la correspondiente arilamina con productos de reacción que se obtienen a partir de amidas N,N-monosustituídas o disustituídas de ácidos carboxílicos inferiores y oxicluro de fósforo.

15 La sustancia clave de todos los procedimientos es, por consiguiente, en calidad de arilamina, un compuesto 1-amino-4-cloroarílico, por ejemplo 2-amino-5-clorotolueno el cual debe ser preparado en un procedimiento de tres etapas a partir de orto-aminotolueno pasando por orto-acetaminotolueno y, por subsiguiente, cloración para formar el 2-acetamino-20 5-clorotolueno, así como por subsiguiente saponificación para formar la base libre. El camino de síntesis del procedimiento conocido transcurre por lo tanto según el siguiente esquema:

381345

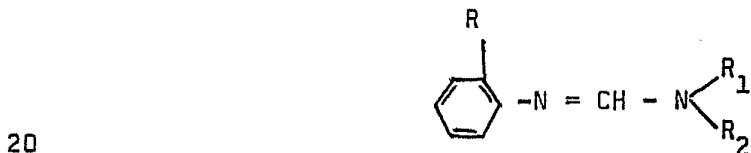


Objeto del invento es ahora un procedimiento para la  
preparación de compuestos de la fórmula general



en la que R significa hidrógeno o un radical alcoholo, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>  
representan cada uno un radical hidrocarbonado alifático, o R<sub>1</sub>  
representa hidrógeno y R<sub>2</sub> representa un radical hidrocarbonado  
15 alifático, o sus sales.

Este procedimiento está caracterizado porque sobre  
las sales de compuestos de la fórmula general



en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba citados,  
se hace actuar cloro o sustancias que desprenden cloro en un

381345



disolvente inerte y se trata el producto de reacción, en caso deseado, con una base, para la liberación de la base de amidina.

5 En calidad de radicales alcohilo para R se pueden citar especialmente radicales alcohilo inferior, tales como por ejemplo metilo y etilo, etc. Radicales hidrocarbonados alifáticos para el significado de  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser por ejemplo metilo, etilo y propilo, etc.

10 Sorprendentemente, en la reacción de acuerdo con el procedimiento apeñas se obtienen subproductos, tales como por ejemplo derivados 3-, 5- ó 6-clorados ó -diclorados, sinó que se obtienen casi exclusivamente los deseados derivados 4-clorados, a saber en tanto mayor grado cuanto más fuerte es el ácido utilizado para la formación de sales, lo cual no era  
15 previsible. Por lo tanto, el procedimiento es químicamente específico. Los productos del procedimiento resultan en este caso con muy buen rendimiento y muy buena pureza.

El procedimiento de acuerdo con el invento permite la preparación de los productos citados evitando las etapas  
20 de reacción necesarias para la formación, por ejemplo, de 2-amino-5-clorotolueno, y por lo tanto se puede llevar a cabo técnicamente con mayor facilidad y, por lo tanto, de modo esencialmente más rentable. Otra ventaja más consiste en que la cloración puede llevarse a cabo de modo continuo.

25 En calidad de materiales de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento encuentran utilización las correspondientes sales de fenilformamidinas o de sus derivados



5       alcohólicos, los cuales se obtienen de manera de por sí conocida, por ejemplo, por reacción de una amida N,N-mono-sustituida o disustituída de ácidos carboxílicos inferiores con cantidades equivalentes de oxiclورو de fósforo eventualmente en presencia de un disolvente orgánico a temperaturas entre aproximadamente 20°C y 80°C, y por subsecuente adición de una cantidad equivalente por ejemplo de 2-aminotolueno.

10       Caso de que estén presentes las bases libres, las sales deseadas pueden ser preparadas de manera de por sí conocida a partir de éstas por reacción con los correspondientes ácidos.

      Acidos apropiados para la formación de sales son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclorico, ácido fosfórico, etc.

15       A continuación, se enumeran algunos de los productos de partida y sus constantes físicas.

- |    |  |                              |
|----|--|------------------------------|
| 1. | N,N-dimetil-N'-(2-metil-fenil)-formamidina             | P. de eb. = 79°C a 0,15 Torr |
| 2. | N,N-dietyl-N'-(2-metil-fenil)-formamidina              | P. de eb. = 100°C a 0,6 Torr |
| 3. | N,N-dimetil-N'-fenil-formamidina.HCl                   | P. de f. = 210-213°C         |
| 4. | N,N-dimetil-N'-(2-metil-fenil)-formamidina-clorhidrato | P. de f. = 216,5 - 217,5°C   |
| 5. | N,N-dimetil-N'-(2-metil-fenil)-formamidina-perclorato  | P. de f. = 97 - 99°C         |

30       En calidad de agente de cloración se utiliza convenientemente cloro gaseoso. Este no necesita satisfacer ninguna

381345



exigencia especial en cuanto a la pureza.

5 Aparte de cloro originario se pueden utilizar sin embargo también sustancias que desprenden cloro, tales como por ejemplo ácido hipocloroso, compuestos N-clorados así como todas las sustancias, a partir de las cuales se forma ácido hipocloroso, tales como por ejemplo sus sales e hipoclorito de ter-butilo.

10 La terminación de la cloración que ha tenido lugar puede ser comprobada con facilidad por los gases de escape del cloro que ya no reacciona. Por lo tanto, incluso un exceso esencial de cloro empleado carece de importancia, ya que la reacción, tal como se ha indicado, transcurre de modo específico.

15 La reacción de acuerdo con el procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en solución acuosa. Sin embargo, también puede tener lugar en disolventes orgánicos inertes, tales como por ejemplo alcoholes o ácido glacial. También es posible una cloración en emulsiones, por ejemplo con adición de agentes emulgentes.

20 La reacción se desarrolla preferiblemente a temperaturas de 0 hasta 50°C. No obstante, también proporciona buenos resultados una cloración a temperaturas mayores o menores. Convenientemente, se puede trabajar eventualmente también en presencia de un catalizador, por ejemplo  $FeCl_3$ .

25 Como productos de reacción directos del procedimiento resultan las sales de las bases correspondientes. El tratamiento de éstas puede tener lugar, de manera de por si cono

381345



cida, separando por evaporación el disolvente o separando por filtración la sal precipitada. En caso deseado se preparan a partir de esto las bases de amidina libres de manera de por sí conocida, por ejemplo por adición de bases, tales como lejía de sosa o lejía de potasa, etc., hasta un pH de aproximada  
5 mente 9.

Las bases libres se obtienen por destilación.

Las N-(4-clorofenil)-formamidinas o sus derivados alcohólicos y sales, que se pueden obtener de acuerdo con el invento, constituyen la mayor parte de las veces sustancias cris  
10 tanilas u oleosas casi incoloras.

Los productos del procedimiento pueden ser utilizados, tal como ya se ha indicado, para combatir plagas de la más diferente índole.

15 En la siguiente tabla se enumeran algunos productos del procedimiento y sus constantes físicas.

- |    |   |                                 |
|----|---|---------------------------------|
| a) | N,N-dimetil-N'-(2-metil-4-cloro-fenil)-formamidina            | P. de eb. 98°C á 0,08 Torr      |
| b) | N,N-dimetil-N'-(2-metil-4-cloro-fenil)-formamidina-perclorato | P. de f. = 189,5 - 192°C.       |
| c) | N,N-dietil-N'-(2-metil-4-cloro-fenil)-formamidina             | P. de eb. = 120°C a 0,4 Torr    |
| d) | N,N-dimetil-N'-(4-cloro-fenil)-formamidina                    | P. de eb. = 101-103°C á 0,06 mm |
- 20  
25

Los siguientes ejemplos explican el procedimiento de acuerdo con el invento.



EJEMPLO 1:

195 g de N,N-dimetil-N'-(2-metil-fenil)-formamidi-  
na (1) y 120 ml de agua son mezclados, bajo agitación a 20-  
30°C bajo nitrógeno, con 120 ml de ácido clorhídrico concen-  
5 trado. En esta solución se introducen, en el espacio de 2 ho-  
ras a 20°C, 94 g de cloro bajo vigorosa agitación. Después se  
expulsa con nitrógeno el cloro en exceso y la solución es mez-  
clada con aproximadamente 400 ml de lejía de sosa al 20%, -  
ajustándose un valor de pH de aproximadamente 9. La base oleg  
10 sa precipitada es extraída con 150 ml de cloruro de etileno.  
La fase orgánica es lavada con dos veces 50 ml de agua hasta  
quedar neutra, es secada sobre sulfato de sodio y es sometida  
a una destilación en vacío. A 0,08 mm de columna de Hg y 98°C,  
pasa por destilación N,N-dimetil-N'-(2-metil-4-cloro-fenil)-  
15 formamidina (2). La formamidina cristaliza a la temperatura  
ambiente y tiene un punto de fusión de 29-30°C.

EJEMPLO 2:

- a) 25 g de N,N-dimetil-N'-(2-metil-fenil)-formamidina son disuel-  
tos a 5°C en 150 ml de ácido perclórico al 70%. En el espacio  
20 de 4 horas se introducen 12,4 g de cloro. En este caso precipita  
la N,N-dimetil-N'-(2-metil-4-cloro-fenil)-formamidina en for-  
ma de perclorato. Rendimiento: 43,7 g = 95,6% de la teoría.  
P. de f. 189,5-192°C.
- b) 27 g del perclorato preparado de este modo son suspendidos con  
25 200 ml de cloruro de etileno y 200 ml de agua y son llevados  
a un valor de pH de 9 a 5°C con lejía de sosa. La fase orgáni-  
ca es separada, es lavada con agua, es secada sobre sulfato  
de sodio, es filtrada y es concentrada hasta sequedad. Se ob-  
tienen 17,8 g = 100% de la teoría de N,N-dimetil-N'-(2-metil-

381345



5 4-cloro-fenil)-formamidina. Esta sustancia, de acuerdo con el análisis por cromatografía gaseosa, contiene sólo aproximadamente 2% de los isómeros 6-clorados. Al almacenar en la nevera cristaliza el producto bruto y tiene un punto de fusión de 28 hasta 29°C.

EJEMPLO 3:

10 Análogamente al Ejemplo 1, 195 g de N,N-dimetil-N<sup>1</sup>-(2-metil-fenil)-formamidina son disueltos en ácido sulfúrico diluido en lugar de en ácido clorhídrico, y son hechos reaccionar con cloro. Después del tratamiento, por destilación a 0,08 Torr, se obtiene la N,N-dimetil-N<sup>1</sup>-(2-metil-4-clorofenil)-formamidina de p. de eb. 98°C.

EJEMPLO 4:

15 32,4 g de N,N-dimetil-N<sup>1</sup>-(2-metil-fenil)-formamidina son disueltos con 10 ml de agua y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y son mezclados en el espacio de 2 horas a 5°C con 24 g de hipoclorito de butilo terciario. El tratamiento para formar la base se realiza análogamente al Ejemplo 1. Por destilación a 0,08 Torr se obtiene N,N-dimetil-N<sup>1</sup>-(2-metil-4-cloro-fenil)-formamidina de p. de eb. 98°C.

20

EJEMPLO 5:

50 g de N,N-dimetil-N<sup>1</sup>-(2-metil-fenil)-formamidina son clorados análogamente al Ejemplo 1, con adición de 0,5 g de cloruro de hierro trivalente. Por destilación a 0,08 Torr

381345



pasa a 98°C la N,N-dimetil-N'-(2-metil-4-cloro-fenil)-forma-  
midina.

EJEMPLO 6:

5- 50 g de N,N-dimetil-N'-(2-metil-fenil)-formamidina-  
clorhidrato son disueltos en 160 ml de metanol y son mezclados  
a 5°C en el espacio de 4 horas con 25 g de cloro. Con lejía  
de sosa se ajusta un pH de 9, se mezcla con 210 ml de cloruro  
de etileno y se lava con agua hasta quedar neutro. Se seca  
con sulfato de sodio, se filtra y se concentra hasta sequedad.  
10 Rendimiento: 46 g = 92,5% de lateoría. Por destilación a 0,08  
Torr pasa a 98°C la N,N-dimetil-N'-(2-metil-4-cloro-fenil)-  
formamidina.

EJEMPLO 7:

15 50 g de N,N-dimetil-N'-(2-metil-fenil)-formamidina-  
clorhidrato son disueltos en 110 ml de ácido acético glacial  
y son mezclados a 5°C en el espacio de 4 horas con 26,3 g de  
cloro, quedando sin reaccionar 2,2 g de cloro. Con lejía de  
sosa, se ajusta un valor de pH de 9. Se extrae con cloruro de  
etileno, se lava la fase orgánica con agua hasta quedar neutra,  
20 se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra en va-  
cío hasta sequedad. Rendimiento: 50,3 g. Por destilación a  
0,08 Torr pasa a 98°C la N,N-dimetil-N'-(2-metil-4-cloro-fenil)-  
formamidina.

381345



EJEMPLO 8:

- 5 a) A partir de anilina, dimetilformamida y oxicloruro de fósforo se prepara de manera usual el N,N-dimetil-N'-fenil-formamidin-clorhidrato de p. de f. 210-213°C.
- b) 250 g del clorhidrato preparado en a) son disueltos en 300 ml de agua y luego son clorados y tratados como en el Ejemplo 1. Por destilación a 0,06 Torr pasa a 101-103°C la N,N-dimetil-N'-(4-cloro-fenil)-formamidina).

EJEMPLO 9:

- 10 a) A partir de orto-toluidina, dietilformamida y oxicloruro de fósforo se prepara de manera usual la N,N-dietil-N'-(2-metil-fenil)-formamida. Por destilación a 0,6 Torr y un punto de ebullición de 100°C, se obtiene el compuesto puro.
- 15 b) 38 g de la formamidina preparada en a) son disueltos en 38 ml de agua con adición de 23 ml de ácido clorhídrico concentrado y a continuación son clorados y tratados análogamente al Ejemplo 1. Por destilación a 0,4 Torr pasa a 120°C la N,N-dietil-N'-(2-metil-4-cloro-fenil)-formamidina.

EJEMPLO 10:

- 20 99,4 g de N,N'-dimetil-N'-(2-metil)-formamidin-clorhidrato son disueltos en 100 ml de agua y se añaden a esto 20 ml de ácido clorhídrico concentrado, de modo que se ajusta un pH 0. En esta solución se introducen a 10°C en el espacio de 2,5 horas, bajo vigorosa agitación, 39,2 g de cloro gaseoso. Después de terminada la introducción del cloro se sigue agitando
- 25

381345



durante 2 horas más a -10°C. Luego se añaden 100 ml de benceno  
 y se pone en ebullición bajo reflujo hasta que todo el agua ha  
 sido eliminada desde la solución a través de un separador-co-  
 lector de agua, separándose el producto de reacción en forma  
 5 cristalina. Se añaden entonces 100 ml de isopropanol y se sepa-  
 ran por destilación, para la eliminación del agua restante, 30  
 ml de mezcla de benceno/isopropanol. Después del enfriamiento,  
 la mezcla sigue siendo agitada durante 1 hora más a 20°C. El  
 precipitado cristalino es filtrado con succión, es lavado 2 ve-  
 10 ces cada vez con 15 ml de isopropanol y es secado a 60°C en vacío.

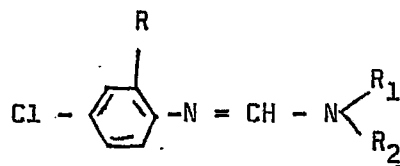
Rendimiento: 94 g = 94,5% de la teoría de N,N-dime-  
 til-N'-(2-metil-4-clorofenil)-formamidin-clorhidrato de p. de  
 f. 218-220,5°C.

N O T A

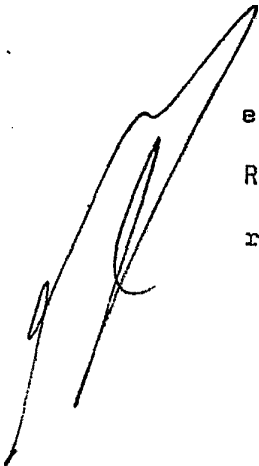
15 Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de 4-clorode-  
 rivados de las fenilformamidinas y sus sales de la fórmula ge-  
 neral:

20



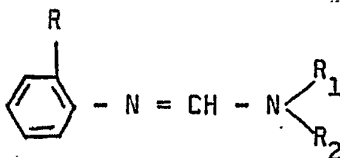
en la que R representa hidrógeno o un radical alcohilo, R<sub>1</sub> y  
 R<sub>2</sub> representan cada uno un radical hidrocarbonado alifático o R<sub>1</sub>  
 representa hidrógeno y R<sub>2</sub> representa un radical hidrocarbonado



381345



alifático, o sus sales, caracterizado porque abre las sales de compuestos de la fórmula general.



5 en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba citados, se hace actuar cloro o sustancias que desprenden cloro en un disolvente inerte, y se trata el producto de reacción, en caso deseado, con una base, para la liberación de la base de amidina.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de sales se utilizan los clorhidratos de los compuestos reivindicados.

15 3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en solución acuosa.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo eventualmente en presencia de un catalizador.

20 5.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas de 0 hasta 50°C.

25 6.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los productos del procedimiento son aislados de manera de por sí conocida.

7.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-CLORODE

381345



RIVADOS DE LAS FENILFORMAMIDINAS Y SUS SALES".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1 JUL 1970

CARLOS FERNANDEZ MANDELAS  
P.P.