



COPY

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

42005

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE BENCIMIDAZOLIL-CARBAMATO DE ALQUILLO", a favor de la sociedad anónima francesa RHONE-PROGIL, residente en 25, quai Paul Doumer 92408 - COURBEVOIE (Francia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la fabricación de bencimidazolil-carbamatos de alquilo por reacción de un cloroformiato de alquilo con cianamida y luego reacción del cianocarbamato de alquilo formado con ortofenilen-diamina.

5.

Se conoce el hacer reaccionar un cloroformiato de alquilo con cianamida o una sal de cianamida en medio básico, para obtener un cianocarbamato de alquilo (patente alemana nº 247.453, del 10-8-1911).

10.

Se conoce también el hacer reaccionar un cianocarbamato de alquilo con una ortofenilen-diamina en medio acuoso ácido, para obtener un bencimidazolil-carba-



5. mato de alquilo (patente francesa nº 1 544 474). Se ha demostrado, además, que esta reacción puede llevarse a cabo en cierto número de disolventes miscibles con el agua y en mezclas de estos últimos con agua (certificado de adición nº 69.38290 a la patente francesa 1 544 474).

10. Ciertamente, el procedimiento para la fabricación de bencimidazolil-carbamatos que consiste simplemente en hacer suceder las dos etapas que se han descrito antes, principalmente conservando el mismo medio reaccional, presenta la ventaja de la sencillez.

15. Pero presenta también cierto número de inconvenientes: La calidad del producto obtenido en estas condiciones es, en particular, muy mediocre. Como el tamaño de las partículas es muy pequeño, la filtración industrial del bencimidazolil-carbamato plantea grandes problemas. Además, el producto contiene numerosas impurezas, debidas esencialmente a la calidad de la cianamida disponible en el mercado, y tan sólo procedimientos complicados y onerosos permiten conseguir un producto puro.

20. Un inconveniente suplementario se plantea cuando el medio reaccional es el agua o una mezcla de agua y disolventes miscibles con el agua. En efecto, aunque esta característica no es molesta en el curso de la primera etapa del procedimiento, en el curso de la segunda etapa presenta el inconveniente capital de conducir a la obtención de una mezcla de agua (y, eventualmente, de disolventes miscibles con el agua) con escasas cantidades de ortofenilendiamina. Ahora bien, este producto es particularmente tóxico y no cabe contar con echar las aguas que lo contienen a las ca-

25.



nalizaciones de evacuación. Se hace pues preciso proceder a una descripción que permite recuperar agua y disolventes limpios y un residuo que contenga los productos tóxicos y que pueda ser quemado. Huelga decir que la destilación de grandes cantidades de agua es una operación muy cara, que en este caso grava el coste del procedimiento.

Las técnicas conocidas hasta ahora presentan pues inconvenientes que el invento del peticionario ha permitido resolver.

10. El invento se refiere, en efecto, a un procedimiento para la fabricación de bencimidazolil-carbamato de alquilo por reacción de un cloroformiato de alquilo con cianamida o una de sus sales, en medio acuoso y pH comprendido entre 6 y 13, y luego reacción del cianocarbamato de alquilo formado con una ortofenilén-diamina en presencia de una cantidad molar de ácido a lo menos igual a la cantidad molar de ortofeniléndiamina, caracterizado en que el cianocarbamato de alquilo se extrae del medio acuoso previamente acidificado mediante un disolvente orgánico no miscible con el agua y luego se hace reaccionar en este mismo disolvente con la ortofeniléndiamina.

20. La utilización de un disolvente orgánico no miscible con el agua resuelve los problemas que se planteaban antes. En efecto, la segunda etapa del procedimiento se realiza en presencia de importantes cantidades de impurezas, pues éstas quedan en su mayoría en el medio acuoso de la reacción del cloroformiato con la cianamida. Esto no es realizable si se utilizan disolventes miscibles con el agua, tales como el metanol, para la segunda etapa del pro-

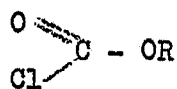


cedimiento. Por otra parte, al final de la reacción uno se halla en presencia de un disolvente orgánico que contiene ortofoenilendiamina y cuya destilación es mucho más cómoda y menos onerosa que la del agua. Además, a causa de la  
5. eliminación previa de buen número de impurezas, puede ser posible volver a utilizar varias veces el disolvente orgánico antes de que se haga necesaria la eliminación total de la ortofenilendimiana por destilación.

Por "disolvente orgánico no miscible con el  
10. agua" se entiende cualquier disolvente orgánico cuya solubilidad en el agua no sobrepase del 5%, y preferentemente del 3%. Sin embargo, el peticionario ha comprobado que dentro de esta clase cierto número de compuestos convienen más particularmente a la puesta en práctica del  
15. invento. Entre ellos cabe citar principalmente los alcoholes superiores que contienen más de 5 átomos de carbono, como el hexanol, el heptanol, las cetonas pesadas como la diisobutilcetona y la metilisobutilcetona, ésteres como el acetato de butilo, disolventes clorados como <sup>el</sup>dicloroetano o el percloroetileno y también cierto número de otros  
20. disolventes usuales, como el benzonitrilo y el nitrobenceno.

Las materias primas utilizadas en el procedimiento según este invento son productos bien conocidos por los expertos en la materia y respecto a las cuales sólo  
25. se necesitan algunas precisiones.

Por cloroformiato de alquilo se entiende un producto de la fórmula general





donde

R es un grupo de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5. Por sales de cianamida se entienden las sales de metales alcalinos o alcalinoterreos (como el sodio, el potasio, el calcio y el magnesio) de la cianamida. En general, se prefiere utilizar la cianamida cálcica del comercio.

10. Por ortofenilendiamina se entiende un compuesto de la fórmula general



donde

15. X es hidrógeno, un halógeno, un grupo de nitro o un grupo de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.

A continuación se describen las principales características del procedimiento, sin que el alcance del invento quede limitado a las puestas en práctica estrictamente descritas.

20. La primera etapa del procedimiento consiste en hacer reaccionar un cloroformiato de alquilo con cianamida o una sal de ésta. Tal operación es ya bien conocida. Se realiza en agua, a temperatura comprendida entre 0 y 25. 105°C, sin que esta condición sea un factor crítico de la reacción. En cambio, el pH del medio reaccional debe mantenerse imperativamente por encima de 6 y preferentemente entre 7 y 13. Los tiempos de reacción más corrientes son los comprendidos entre algunos minutos y algunas horas.



Una vez terminada la primera reacción, nos hallamos pues en presencia de una solución de una sal de cianocarbamato de alquilo en agua que contiene impurezas sólidas. Estas impurezas pueden hallarse en cantidad

5. importante, sobre todo si se ha utilizado la cianamida cálcica técnica del comercio. Según los procedimientos anteriores, en este momento resulta necesario proceder a la filtración de dichas impurezas. Ahora bien, esta operación presenta cierto número de inconvenientes. Dada la naturaleza física de la torta, queda retenida en las partículas sólidas una cantidad notable de sal de cianocarbamato, la cual no es posible recuperar por lavado. Unicamente una redispersión, seguida de una malaxación y una nueva filtración, permitiría recuperar la sal de cianocarbamato incluida.
10. Resulta evidente que el coste del producto aumenta considerablemente al actuar de esta manera, sobre todo a causa de las diluciones, que implican un incremento de la unidad. Por otra parte, si no se desea recuperar esta porción de cianocarbamato, resulta imposible desechar los lodos, constituidos fundamentalmente por cloruro de calcio y cal, ya que contienen entonces cianocarbamato, cuya toxicidad prohíbe el vertimiento a las cloacas.
15. Según el procedimiento del invento, la solución bruta de sal de cianocarbamato procedente de la fabricación se acidifica de modo que la sal de cianocarbamato se transforma en cianocarbamato libre, soluble en los disolventes orgánicos no miscibles con el agua. Esta operación puede realizarse de un ácido cualquiera, mineral u orgánico, como el ácido clorhídrico o el ácido acético.
- 20.

25.



En la práctica, se procura alcanzar un pH comprendido entre 2 y 5, y preferentemente entre 3 y 4, el cual permite obtener los resultados más satisfactorios.

5. Luego se extrae el cianocarbamato (por ejemplo, en contracorriente) de la solución acuosa acidificada que contiene las impurezas sólidas, valiéndose de un disolvente orgánico no miscible con el agua como el descrito anteriormente. Esta extracción permite obtener, después de decantación, por un lado una solución de la totalidad del cianocarbamato en el disolvente orgánico y por otro lado una suspensión acuosa que solo contiene productos que pueden echarse, en el estado en que se hallan, a las redes de evacuación.
- 10.

15. La segunda etapa del procedimiento consiste en hacer reaccionar la ortofenilendiamina con el cianocarbamato de alquilo en solución en el disolvente orgánico no miscible con el agua. La reacción debe llevarse a cabo en presencia de ácido, y la cantidad molar de ácido que se ha de introducir es a lo menos igual a la cantidad molar de ortofenilendiamina utilizada, pues cada mol de ésta libera un mol de amoníaco durante la condensación. El ácido debe elegirse entre los que son manejables en ausencia de agua. En esta categoría cabe citar ácidos orgánicos tales como el fórmico y el acético y ácidos minerales tales como el ácido fosfórico o el sulfúrico, El ácido clorhídrico gaseoso conviene particularmente para la puesta en práctica del invento. Según una variante del procedimiento, la ortofenilendiamina puede introducirse en forma de
- 20.
- 25.



clorhidrato, y en este caso, la cantidad de ácido necesaria está disminuida de la cantidad de ácido clorhídrico presente en forma de clorhidrato.

- Se utiliza por lo general una cantidad de
5. ortofenilendiamina correspondiente a la estequiometría de la reacción de condensación con el cianocarbamato. La mezcla se lleva a una temperatura comprendida entre 60°C y la temperatura de ebullición del disolvente, durante 1 a 10 horas.
10. Después del enfriamiento, es fácil aislar, por medios clásicos, tales como la filtración o la decantación, un precipitado de bencimidazolil-carbamato de alquilo. Conviene señalar que la filtración es muy cómoda porque los cristales son grandes, lo que no
15. ocurre en el caso de los procedimientos anteriores, en los cuales esta operación presenta grandes dificultades por el tamaño de las partículas. Además, el análisis de los cristales demuestra que están constituidos por bencimidazolil-carbamato de alquilo prácticamente puro.
20. Los ejemplos que siguen ilustran el invento, pero sin limitarlo a las condiciones en ellos descritas, sobre todo en lo que atañe a los disolventes utilizados.
- EJEMPLO 1
25. En un primer tiempo se prepara el cianocarbamato de metilo por reacción entre el cloroformiato de metilo y la cianamida. Para ello se añaden a 80 g de cianamida cálcica el 50% (0,5 moles) en suspensión en 300 cc de agua 75,6 g de cloroformiato de metilo (0,8 moles), en el curso de media hora y a temperatura por de-



bajo de 40°C. Después de una hora de reacción, se acidifica la reacción mediante 50 cc de ácido clorhídrico al 37%.

- A continuación se extrae del medio acuoso, con 300 cc de benzonitrilo, el cianocarbamato y, después de decantar y de separar la fase acuosa, se añaden al disolvente orgánico no miscible con el agua 50 g de ácido acético y 48,6 g de ortofenilendiamina. Se lleva la mezcla reaccional a 100°C durante 2 horas y luego se la enfría y se la filtra. El precipitado que se recoge es bencimidazolil-carbamato de metilo puro y pesa 69 g. (Rendimiento: 80% respecto a la diamina).

EJEMPLO 2

- Se reproduce el Ejemplo 1, pero empleando esta vez hexanol como disolvente orgánico no miscible con el agua y ácido clorhídrico gaseoso en calidad de ácido. En estas condiciones, la reacción efectuada a 130°C durante dos horas permite recoger 64,5 g de bencimidazolil-carbamato de metilo puro. (Rendimiento: 75 % respecto a la diamina).

EJEMPLO 3

- Se reproduce el Ejemplo 1, pero empleando esta vez diisobutilcetona como disolvente orgánico no miscible en el agua y ácido fórmico en calidad de ácido. En estas condiciones la reacción efectuada a 100°C durante 5 horas permite recoger 51 g de bencimidazolil-carbamato de metilo puro. (Rendimiento : 60% respecto a la diamina).

. . . . .




N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente francesa nº 72.43 306 del 30 de Noviembre de 1972.

5. 1. Procedimiento para la fabricación de bencimidazolil-carbamato de alquilo por reacción de un cloroformiato de alquilo con cianamida o una sal de cianamida, en medio acuoso y con pH comprendido entre 6 y 13, y luego reacción del alquilcianocarbamato formado con una ortofenilendiamina en presencia de una cantidad molar de ácido igual a lo menos a la cantidad molar de diamina, caracterizado en que el alquilcianocarbamato se extrae del medio acuoso previamente acidificado mediante un disolvente orgánico no miscible con el agua y luego se hace reaccionar en este mismo disolvente con la ortofenilendiamina,
- 10.
- 15.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el disolvente orgánico no miscible con el agua se toma del grupo formado por los alcoholes superiores que contienen más de 5 átomos de carbono (como el hexanol y el heptanol), las cetonas pesadas (como la diisobutilcetona y la metilisobutilcetona), los ésteres (como el acetato de butilo), los disolventes clorados (como el dicloroetano o el percloroetileno), el benzonitrilo y el nitrobenzeno.
- 20.

25. 3. Procedimiento para la fabricación de bencimidazolil-carbamato de alquilo.
- 

29 NOV



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara,

Madrid, a 29 NOV. 1973

p.a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: FELIPE PRIETO