

438496

Int. Cl.² C07C//A01N

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de una

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

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

Domicilio: WILMINGTON, Delaware, Estados Unidos

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA
SAL DE 2-CIANO-2-HIDROXI-IMINOACETAMIDA.

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
nº 478.965 del 13 de junio de 1.974.

l.a.

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se producen sales de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamidas por reacción de un nitrito y 2-cianoacetamida en presencia de una cantidad de ácido inferior a la estequiométrica.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de sales de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida. Estos compuestos son conocidos como valiosos fungicidas y como intermediarios en la producción de otros valiosos fungicidas. Estos fungicidas están descritos en la bibliografía de patentes. Véase la publicación de patente alemana 2.312.956, del 20 de Septiembre de 1973.

10

15

20

25

Un método de preparación de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida se encuentra en Berichte 42, 738 (1909). La cianoacetamida se hace reaccionar con nitrito sódico y ácido acético. Otras reacciones similares están descritas en J.Chem.Soc., 1959, 4042, Friedländer 10, 1177 y patente estadounidense 3.625.987. Estas reacciones requieren el uso de una cantidad de ácido igual o superior a la cantidad de nitrito sódico utilizada. Sin embargo, para convertir la oxima libre producida en esta reacción en forma de sal, todo el ácido añadido durante la reacción debe ser neutralizado. Por lo tanto, se suma una etapa adicional y es necesario eliminar el ácido neutralizado de desecho. Además, el uso de grandes cantidades de ácidos fuertes produce algunas veces la descompo-

1 sición de la 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida.

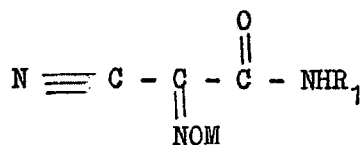
La producción de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetilurea en ausencia de ácido está descrita en Berichte 42, 740 (1909). Se hace reaccionar la cianoacetilurea con nitrito sódico en presencia de agua hirviendo. Sin embargo, en el caso de las 5 1-cianoacetil-3-alquilureas, con este procedimiento se obtiene un rendimiento bajo del compuesto hidroxí-imino sódico porque produce la ciclación. [Véase Berichte 41, 537 (1908)].

Ahora se ha encontrado que pueden evitarse los problemas de bajo rendimiento, ciclación del producto y eliminación del ácido neutralizado desechado empleando una cantidad de ácido inferior a la estequiométrica en la reacción entre los nitritos y las 2-cianoacetamidas. Este descubrimiento permite efectuar la reacción a temperaturas bajas, a las cuales no se produce la ciclación. Se obtienen las sales de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida con altos rendimientos. Se evita la descomposición del producto debido a los bajos valores del pH y se elimina la necesidad de la separación y eliminación de grandes cantidades de ácido neutralizado. La alquilación o 15 acilación subsiguientes de la sal de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida puede efectuarse, si se desea, sin aislar el producto intermedio. 20

COMPENDIO DE LA INVENCION

25 Por el procedimiento de esta invención se preparan sales de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida de fórmula:

1



donde

5

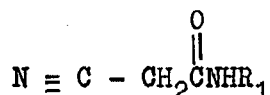
M es sodio, potasio o litio,

R₁ es hidrógeno, $\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}\text{NHR}_2$ y

R₂ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alilo.

10

Una 2-cianoacetamida de fórmula:



se hace reaccionar con un nitrito de fórmula:



15

donde M y R₁ son los definidos anteriormente. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 10° y 80°C, en un disolvente acuoso constituido por 5 a 100 % en peso de agua y 0 a 95 % en peso de un disolvente orgánico miscible con agua.

20

El nitrito puede utilizarse en ligero exceso, siendo la relación de 2-cianoacetamida a nitrito de 1:1 a 1:1,1. La reacción se lleva a cabo en una cantidad de ácido inferior a la estequiométrica, desde 0,1 a 0,5 moles de ácido por mol de nitrito.

25

1

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

5

Entre las sales de nitrito útiles en el procedimiento de esta invención, se prefiere el nitrito sódico por razones económicas. Se prefieren unas temperaturas de reacción de 30 a 60°C y el disolvente preferido es una solución acuosa que contiene por lo menos un 50 % en peso de agua y el resto de metanol. Con objeto de evitar reacciones secundarias del ácido nitroso generado durante el proceso, es preferible excluir el oxígeno.

10

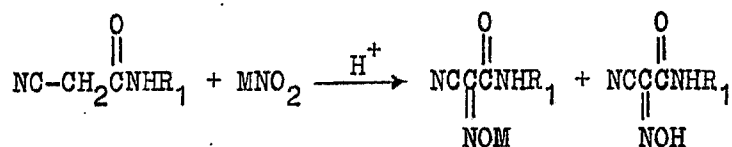
15

20

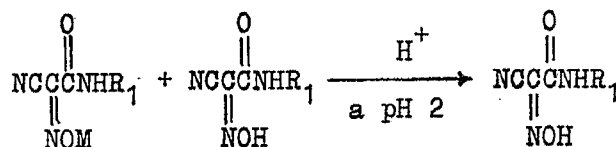
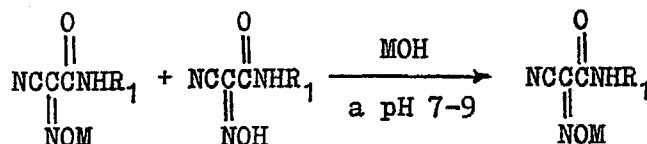
El producto de la reacción entre una 2-cianoacetamida, un nitrito y una cantidad de ácido inferior a la estequiométrica es una mezcla de la forma oxima libre y de la sal de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida. En el sentido utilizado aquí, el término "ácido" se refiere a cualquier compuesto donador de protones. Estos son los ácidos minerales, ácidos orgánicos, compuestos orgánicos liberadores de protones como la oxima libre de las 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamidas y las resinas cambiadoras de ion. La oxima libre en la mezcla puede convertirse en la forma salina ajustando el pH a 7-9 con una base apropiada tal como hidróxido sódico. Análogamente, la sal puede ser convertida en la oxima libre por acidulación de la mezcla a pH 2. Estas reacciones son ilustradas a continuación.

25

1



5



10

Las oximas libres precipitan y pueden ser aisladas por filtración de medios de reacción acuosos. Las sales de las oximas pueden ser aisladas si se desea por cristalización en medios acuosos.

15

Los materiales de partida empleados en el procedimiento de esta invención se encuentran en el mercado o son fácilmente sintetizados. La cianoacetamida es un producto comercial. Los compuestos donde R_1 es $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CN}(\text{CH}_3)_2$ o $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHR}_2$ pueden

20

ser sintetizados haciendo reaccionar el ácido cianoacético con una urea apropiadamente sustituida, en presencia de un agente deshidratante como anhídrido acético.

25

Como ya se ha dicho, las 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamidas preparadas por el procedimiento de esta invención son útiles como fungicidas agrícolas o son útiles como intermediarios de los fungicidas agrícolas. Un ejemplo de un fungi-

1 cida preparado por el procedimiento de esta invención es la
sal sódica de la 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida. Un ejem-
plo de un fungicida que requiere reacciones adicionales ade-
más de las del procedimiento aquí reivindicado es la 2-ciano-
5 2-metoxi-imino-N-etilaminocarbonilacetamida, un compuesto don-
de R₁ es $\begin{array}{c} \text{CNHC}_2\text{H}_5 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$.

Los sustituyentes sobre el grupo oxima pueden ser intro-
ducidos por reacciones convencionales. Las sales de las 2-cia-
10 no-2-hidroxi-iminoacetamidas pueden ser preparadas suspendiendo
la oxima libre en agua, agregando una cantidad equivalente de
la base apropiada y calentando la mezcla hasta que todos los
sólidos han pasado a solución. Después las sales deseadas pue-
den ser recuperadas por cristalización. Las sales relativamen-
15 te insolubles, como las de cinc y manganeso, pueden ser prepa-
radas agregando una cantidad equivalente de la sal de metal
pesado apropiada a una solución acuosa de un compuesto solu-
ble tal como la sal sódica de la 2-ciano-2-hidroxi-iminoaceta-
mida. El ion sodio es sustituido por el ion metálico pesado y
20 precipita el compuesto insoluble. Algunas de las sales de la
2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida se obtienen en forma de hi-
dratos. El agua de hidratación puede ser separada por secado.
Las sales alcalinas también forman un complejo 1:1 con 2-cia-
no-2-hidroxi-iminoacetamida.

25 Las sales de la 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida forma-

1 das por el procedimiento de esta invención experimentan al-
 quilación o acilación sin ser aisladas de la mezcla de reac-
 ción. Pueden utilizarse los agentes alquilantes y acilantes
 convencionales. Por ejemplo, la metilación puede efectuarse
5 ajustando a 7-9 el pH de la mezcla de reacción que contiene
 la sal sódica de la 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida y contro-
 lando la temperatura a 10-80°C. Se añaden de 1 a 1,5 equiva-
 lentes de sulfato de dimetilo junto con el hidróxido sódico
 para mantener el pH a 7-9. El producto se aísla enfriando la
10 mezcla, filtrando, lavando y secando el material precipitado.

 Los fungicidas preparados por el procedimiento de esta
 invención y las reacciones adicionales subsiguientes a la
 producción de la sal de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida ne-
 cesarias para producir otros fungicidas están descritos en la
15 publicación de patente alemana 2.312.956 y en la solicitud de
 patente estadounidense número de serie 453.392.

 Los siguientes ejemplos ilustran mejor el procedimiento
 de esta invención.

EJEMPLO 1

20 A 151 partes de 1-cianoacetil-3-etilurea y 72 partes de
 nitrito sódico en 250 partes de metanol y 250 partes de agua,
 cubiertas con nitrógeno a 40°C, se añaden con agitación, a
 lo largo de una hora, 37 partes de HCl 6N. La solución se agi-
 ta a 40°C durante 2 horas. La solución, con un pH de 5,3, con-
25 tiene 2-ciano-2-hidroxi-imino-N-etilaminocarbonilacetamida en

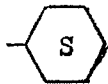
1 forma de oxima libre y de sal sódica. A la solución ante-
rior a 40°C se añaden 0,4 g de Aerosol OTB[®], seguido de
la adición de unas 64 partes de HCl concentrado para ajus-
tar el pH del medio desde 5,3 a 2,0. La suspensión se enfría
5 a 5°C y se aísla. Después de secar, se obtienen 176 partes
de 2-ciano-2-hidroxi-imino-N-etilaminocarbonilacetamida,
p.f. 208° (desc.).

EJEMPLO 2

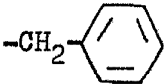
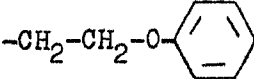
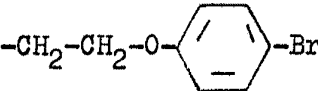
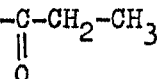

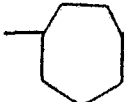
10 A la solución de 2-ciano-2-hidroxi-imino-N-etilamino-
carbonilacetamida en forma de oxima libre y sal sódica a
a 40°C, obtenida como se ha descrito en el Ejemplo 1, se
añaden alrededor de 15,1 partes de NaOH al 50 % para ajustar
el pH del medio desde 5,3 a 7-8. A esta mezcla se añaden
147 partes de sulfato de dimetilo (SDM) mientras se mantiene
15 la temperatura a 40°C y el pH se mantiene a 7-8 mediante
adición de más sosa cáustica al 50 %. Después de la adición
del SDM, el pH se mantiene a 7-8 durante otra hora. La sus-
pensión se enfría a 5°C. Después de filtrar y secar el pro-
ducto, se recuperan 159 partes de 2-ciano-2-metoxi-imino-N-
20 etilaminocarbonilacetamida, p.f. 163-165°C.

Empleando el procedimiento antes descrito, pueden pre-
pararse de forma similar compuestos de las siguientes estruc-
turas:

25

1	$ \begin{array}{ccccccc} & \text{H} & & \text{H} & & & \\ & & & & & & \\ \text{R}_2 & - \text{N} & - & \text{C} & - & \text{N} & - & \text{C} & - & \text{C} & - & \text{CN} \\ & & & & & & & & & & & \\ & & & \text{O} & & & & \text{O} & & \text{N-OR} & & \end{array} $		
	<u>R₂</u>	<u>R =</u>	<u>P.f.</u>
5	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	121-122°
	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	104-105°
	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	102-103°
	C ₂ H ₅	n-C ₆ H ₁₃	80,5-82°
	alilo	CH ₃	134-136°
10	n-C ₃ H ₇	CH ₃	121,5-123°
	i-C ₃ H ₇	CH ₃	137,5-138,5°
	n-C ₄ H ₉	CH ₃	98-100°
	sec-C ₄ H ₉	CH ₃	72-73°
	iso-C ₄ H ₉	CH ₃	108-109°
15	H	-CH ₂ -CH ₃	156,5-157°
	H	-CH(CH ₃) ₂	148-150°
	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	96-99°
20	H		178-180°
	H	-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	81-84°
	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CN	153-156°
	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	120-121°

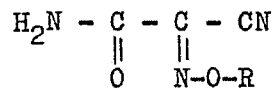
25


	<u>R₂</u>	<u>R =</u>	<u>P.f.</u>
1	H		152-153°
5	H		94-96°
10	H		134-136°
	H		169-170°
15	H		-
	H		-
	<u>Y</u>		
20		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} - \text{C} - \text{C} - \text{CN} \\ \quad \parallel \quad \parallel \\ \quad \text{O} \quad \text{N-OR} \end{array}$	
	<u>R</u>		<u>P.f.</u>
	C ₂ H ₅		123-125°
	n-C ₃ H ₇		105-107°
	i-C ₃ H ₇		90-92°
25	n-C ₄ H ₉		89-90°

1	<u>R</u>	<u>P.f.</u>
	n-C ₅ H ₁₁	87-89°
	n-C ₆ H ₁₃	88-90°
	ciclohexilo	146-148°
5	2-etilhexilo	47-49°
	n-C ₇ H ₁₅	79,5-80,5°
	n-C ₈ H ₁₇	84-86°
	n-C ₉ H ₁₉	86-87°
	n-C ₁₀ H ₂₁	86-87°
10	n-C ₁₁ H ₂₃	83-84°
	n-C ₁₃ H ₂₇	86,7°

Los derivados sustituidos con grupos alquilo o alqueniilo se preparan de la misma forma. La siguiente tabla contiene una lista de estos productos a título de ejemplo.

15

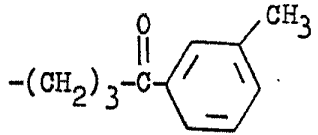
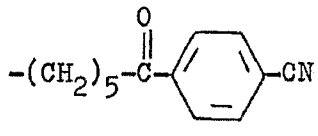
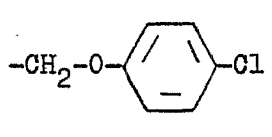
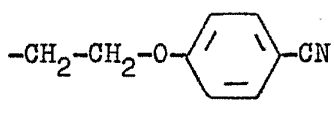
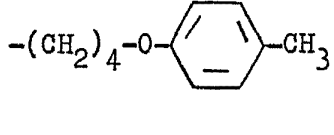
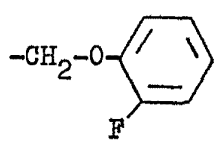
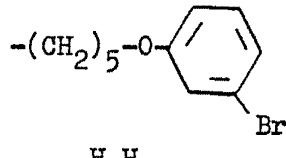
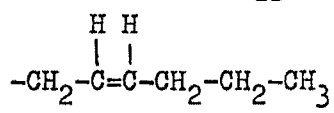


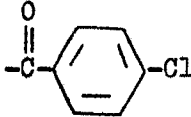
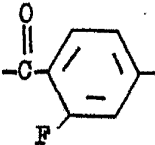
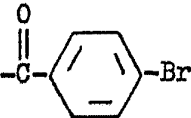
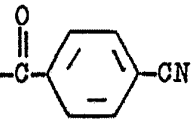
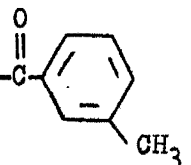
20	<u>R</u>	<u>P.f.</u>
	-CH ₂ -CH ₂ - 	88-89°
	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CN	77-80°
	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	143,5-144°
25	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	120-121°

1	<u>R</u>	<u>P.f.</u>
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	90-91°
5	$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ $ $ CH_3	146-147°
	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	78-79°
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	124-125°
10	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CN}$	180-181°
	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$	165-165,5°
15	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	106-107°
20	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_5$	188-189,5°
	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	187-188,5°
25	$-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	98-100°

1	<u>R</u>	<u>P.f.</u>
	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$	139-141°
5	$-\text{P}-(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ \downarrow S	110-111°
	$-\text{C}-\text{CH}_3$ \parallel O	143-145°
10	$-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$ \parallel O	222-223°
	$-\text{P}-(\text{OCH}_3)_2$ \downarrow S	-
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	-
15	$(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_3\text{H}_7$	-
	$\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	-
20	$\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$ $ $ CH_3	-
	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	-
25	$(\text{CH}_2)_{12}\text{CN}$	-

1	<u>R</u>	<u>P.f.</u>
	<chem>-CH2-c1ccccc1</chem>	-
5	<chem>-(CH2)7-c1ccc(Cl)cc1</chem>	-
10	<chem>-(CH2)3-c1ccc(C#N)cc1</chem>	-
	<chem>-CH2-c1ccc(C)cc1</chem>	-
15	<chem>-CH2-C(=O)-c1ccc(Br)cc1</chem>	-
20	<chem>-CH2-C(=O)-c1ccc(Cl)cc1</chem>	-
25	<chem>-CH2-CH2-C(=O)-c1ccc(F)cc1</chem>	-

	<u>R</u>	<u>P.f.</u>
1		-
5		-
10		-
		-
15		-
20		-
		-
25		-

1	<u>R</u>	<u>P.f.</u>
	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$	-
5	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	-
	$-(\text{CH}_2)_{13}\text{OH}$	-
		-
10		-
		-
15		-
		-

EJEMPLO 3

25 A una solución de 420 partes de 2-cianoacetamida y
363 partes de nitrito sódico en 700 partes de agua a 50°C se

1 añaden, a lo largo de 2 horas, 27,5 partes de HCl 6N. A lo
largo de otras 2 horas más se añaden otras 440 partes de HCl
6N. La reacción se mantiene a 50°C durante 2 horas. Al final
de la reacción, el pH del medio está comprendido entre 4 y 5.
5 La mezcla de reacción contiene una 2-ciano-2-hidroxi-iminoace-
tamida en forma de oxima libre y su sal sódica.

A la solución anterior a 10-25°C se añaden 279 partes
de HCl concentrado hasta que se alcanza un pH de 2. La solu-
ción se enfría a 0-5°C y se filtra. Después de secar, se re-
cuperan 504 partes de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida, p.f.
10 179-181°C.

EJEMPLO 4

A la solución que contiene 2-ciano-2-hidroxi-imino-
acetamida en forma de oxima libre y su sal sódica, a pH entre
15 4 y 5, del Ejemplo 3, se añaden 100 partes de NaOH al 50 % pa-
ra ajustar el pH a 7,8. Se enfría la suspensión a 30°C, y se
siembra con la forma tetrahidrato de cristales de 2-ciano-2-
hidroxi-iminoacetamida. La suspensión se enfría más a 5°C
para dar, después de filtrar, 1035 partes del tetrahidrato de
20 la sal sódica de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida, p.f. >300°C,
que se seca en estufa de vacío para dar 674 partes de la sal
sódica de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida, p.f. >300°C.

EJEMPLO 5

25 A 42 partes de 2-cianoacetamida y 35 partes de nitrí-
to sódico en 150 partes de agua a 50°C, bajo nitrógeno, se aña-

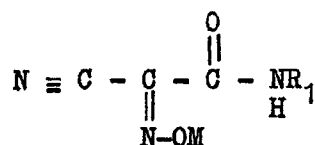
1 den 15 partes de la resina cambiadora Amberlite IRC 84[®] en
forma H⁺. Esta resina es una resina cambiadora catiónica débil
que contiene una función ácido carboxílico. El pKa de la resi-
na es alrededor de 5,3. La reacción se mantiene a 50°C duran-
5 te 5 horas. La solución contiene la 2-ciano-2-hidroxi-iminoace-
tamida en forma de oxima libre y su sal sódica y el rendimien-
to es alrededor del 90 %, como indican los análisis ultravioleta
y cromatográfico de líquidos.

Habiendo descrito la invención, se considera como una
10 novedad y, por lo tanto, declaramos como de nuestra propiedad
lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una sal
de 2-ciano-2-hidroxi-iminoacetamida de fórmula:

15



donde

M es sodio, litio o potasio;

20

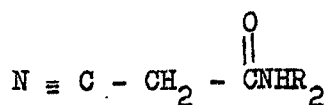
R₁ es hidrógeno, $\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{CN}(\text{CH}_3)_2}}$ o $\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{CNHR}_2}}$;

R₂ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o
alilo;

25

cuyo procedimiento consiste en poner en contacto un nitrito
de fórmula MnO₂ con una 2-cianoacetamida de fórmula:

1



5

en presencia de un ácido y un disolvente acuoso, a una temperatura comprendida entre 10 y 80°C., siendo la relación molar de 2-cianoacetamida a nitrito de 1:1 a 1:1,1, siendo la relación molar de nitrito a ácido de 1:0,1 a 1:0,5 y estando constituido el disolvente acuoso por 5 a 100% en peso de agua y 0 a 95% en peso de un disolvente orgánico miscible con agua.

10

2. Un procedimiento de la reivindicación 1, donde la temperatura es de 30 a 60°C.

3. Un procedimiento de la reivindicación 1, donde se excluye el oxígeno de la mezcla de reacción.

15

4. Un procedimiento de la reivindicación 1, donde el disolvente acuoso es una mezcla de 50 a 100% en peso de agua y 0 a 50% en peso de metanol.

5. Un procedimiento de la reivindicación 1, donde M es sodio.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde R₁ es hidrógeno.

20

7. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde R₁ es $-\overset{O}{\parallel} CNHC_2H_5$.

25

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita; por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SAL DE -

1 2-CIANO-2-HIDROXI-IMINOACETAMIDA.

 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente memoria descriptiva que consta de veintiuna
páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 12 de junio de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10