



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	10 AI
	21	481.479	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		12-6-1979	

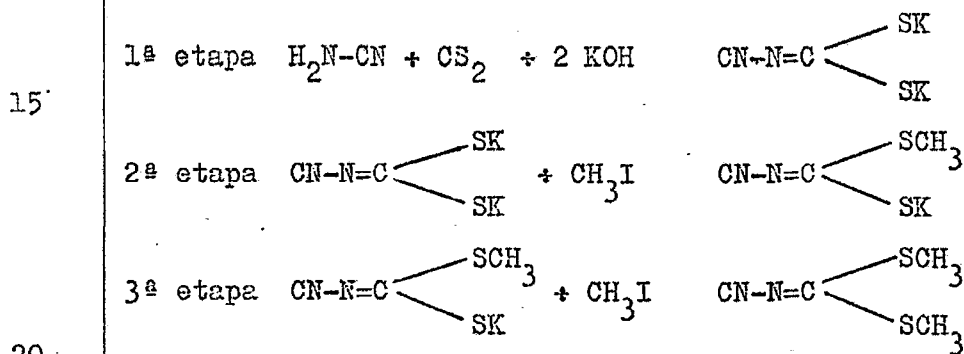
PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07 e 154/02	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DIALCOHILICOS DE ACIDOS N-CIANO-PICTOINDOCARBONICOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
DEUTSCHE GOLD-UND SILBER- SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER (PAT/Dr.Stm.El 79 155 PH)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main), R.F.A.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Walter von Bebenburg y Siegfried Müller		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-72.206)		

jga

1 Los ésteres dialcohílicos de ácidos N-ciano-di-  
 5 tioimidocarbónicos son importantes productos intermedios,  
 por ejemplo para la preparación de sustancias activas medi-  
 camentosas, terapéuticamente valiosas. Según el estado ac-  
 10 tual de la técnica (J. Org. Chem. 32, páginas 1.566-1.571;  
 Liebigs Annalen der Chemie, tomo 179, páginas 204 y 222  
 (1875) y tomo 331, página 265 (1904)) ha de prepararse pri-  
 mero la sal dipotásica del ácido cianoditiocarbónico, y és-  
 ta ha de ser alcoholada luego en dos etapas con los corres-  
 pondientes halogenuros de alcoholo, tales como por ejemplo  
 yoduro de metilo. Por consiguiente, la preparación es muy  
 complicada y exige mucho tiempo.



La invención se refiere a los objetivos señala-  
 dos por las reivindicaciones de patente.

25 Según la invención la preparación de ésteres di-  
 alcohílicos de ácidos N-ciano-imidocarbónicos se realiza a  
 partir de los componentes cianamida, sulfuro de carbono y  
 agentes de alcoholación, tales como halogenuros de alcoholo  
 o sulfatos de dialcoholo, en una sola etapa ("procedi-  
 miento sin aislamiento de los compuestos intermedios"). Al  
 30 mismo tiempo se mejora de este modo el rendimiento, y el

1 producto de reacción resulta en estado especialmente puro, en especial casi completamente libre de productos acompañantes de olor molesto.

5 Especialmente los ésteres dialcohólicos preparados según la invención son los ésteres con iguales radicales alcohilo saturados de 1 - 6 átomos de carbono, pudiendo los radicales alcohilo también ser ramificados.

10 El procedimiento según la invención se lleva a cabo en disolventes miscibles con agua, a temperaturas entre 0°C y 100°C, de preferencia 30°C a 40°C.

15 Como disolventes entran en consideración: amidas de ácidos carboxílicos alifáticos saturados con 1 - 4 átomos de carbono, pudiendo el nitrógeno amídico también estar sustituido con uno o dos radicales alcohilo saturados con 1 - 4 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida); dimetilsulfóxido; alcoholes alifáticos saturados con 1 - 4 átomos de carbono; agua (eventualmente con adición de catalizadores de transferencia de fase, tales como hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, bromuro de hexadeciltributilfosfonio). Evidentemente se pueden emplear también mezclas de estos disolventes.

20

25 Por 1 mol de cianamida se emplean 2 moles de sustancia básica (por ejemplo 2 moles de hidróxido de metal alcalino) y 1 mol de sulfuro de carbono. El agente de alcoholación se emplea de preferencia en un ligero exceso, referido a la cianamida: 2,1 - 2,8 moles de agente de alcoholación por 1 mol de cianamida. Como agente de alcoholación entran en consideración: sulfatos de dialcohilo inferiores con radicales alcohilo con 1 - 6 átomos de carbono, yodu-

30

1 ros de alcohol con 1 - 6 átomos de carbono, bromuros de  
alcohol con 1 - 6 átomos de carbono, ésteres de ácidos  
sulfónicos de la fórmula  $ASO_2OR$ , en donde R representa un  
5 grupo alcohol con 1 - 6 átomos de carbono y A representa  
un grupo alcohol con 1 - 6 átomos de carbono o un radical  
aromático, tal como por ejemplo un radical fenilo o nafti-  
lo, eventualmente sustituido con uno o varios radicales al-  
cohol inferiores. Ejemplos de tales ésteres de ácidos sul-  
fónicos son: etanosulfonato de metilo, toluenosulfonatos  
10 de alcohol con 1 - 4 átomos de carbono, tales como tolu-  
enosulfonato de metilo, bencenosulfonatos de alcohol con  
1 - 4 átomos de carbono, tales como benzosulfonato de meti-  
lo.

15 Como sustancias básicas entran en consideración  
en especial hidróxidos de metales alcalinos, tales como hi-  
dróxidos de potasio o de sodio, pero también aminas tercia-  
rias (triethylamina, piridina), así como intercambiadores  
de aniones fuertemente básicos. Las sustancias básicas se  
emplean de preferencia en medio acuoso (los hidróxidos de  
20 metales alcalinos por ejemplo como soluciones acuosas al  
20 hasta 50 por ciento).

25 El procedimiento según la invención se lleva a  
cabo preferentemente por el recurso de que la solución de  
cianamida en un disolvente tal como los indicados anterior-  
mente, se mezcla con solución alcalina acuosa o con otra  
sustancia básica (eventualmente en mezcla acuosa), y a con-  
tinuación, a la mezcla así obtenida se añade con agitación  
a temperatura ambiente la cantidad correspondiente de  $CS_2$ ,  
en porciones tales que la temperatura de la mezcla de reac-  
30 ción no suba por encima de  $50^{\circ}C$ . Se sigue agitando durante

- 1 -45 minutos a 3 horas, y después, con enfriamiento y buen  
mezclado a fondo, se mezcla con el agente de alcoholación  
en pequeñas porciones, no debiendo la temperatura de la  
mezcla de reacción subir en lo posible por encima de 50°C.
- 5 Después de terminada la adición del agente de alcoholación,  
la mezcla de reacción se continúa agitando aún durante 1/2  
a 3 horas, y el producto de reacción se separa por enfria-  
miento a 0 - 20°C y adición de agua, continuándose la agi-  
tación durante 1 a 3 horas después de la adición de agua.
- 10 El producto de reacción así obtenido se lava bien con agua,  
eventualmente se agita de nuevo con éter de petróleo o ben-  
cina (50 - 80°C), y luego puede ser obtenido en forma pura  
por recristalización (por ejemplo en isopropanol/agua).

#### Ejemplo 1

- 15 Ester dimetílico de ácido N-ciano-ditioimidocarbónico
- a) Una solución de 84 g (2 moles) de cianamida en 100 ml  
de dimetilacetamida se mezcla con una solución de 264 g  
(4 moles) de hidróxido potásico en 300 ml de agua, y a  
ello se añaden gota a gota en 30 minutos, con agitación
- 20 a temperatura ambiente, 120 ml (2 moles) de sulfuro de car-  
bono. La temperatura sube a 47°. Después se continúa agi-  
tando durante 45 minutos, y se añaden gota a gota 400 ml  
(4,2 moles) de sulfato de dimetilo, con buen enfriamiento  
a 35 - 40°C (reacción muy exotérmica). Tiempo de adición:
- 25 aproximadamente 30 minutos. A continuación se sigue agitan-  
do durante 45 minutos. Después se enfría bien. El aceite  
separado cristaliza. Después de ello se mezcla con 1 litro  
de agua, se sigue agitando durante 2 horas, se filtra con  
succión y se lava con agua. Los cristales se agitan des-
- 30 pués a fondo muy vigorosamente con 1 litro de éter de pe-

03079

1 tróleo a temperatura ambiente, se filtra con succión,  
se lava posteriormente con éter de petróleo, a continua  
ción se disuelve en 500 ml de isopropanol, se enfría, y  
5 se mezcla gradualmente en total con 1 litro de agua, en  
friando. El producto de reacción se separa por cristali  
zación en estado puro. Después de ello se agita durante  
1,5 horas en baño de hielo, se filtra con succión y se  
lava posteriormente con agua. Cromatograma en capa del-  
gada: una mancha principal, ninguna mancha secundaria.  
10 Se seca en un desecador hasta constancia de peso. Rendi  
miento: 197,8 g (= 68% de la teoría), p.f. 47-51°C.

b) Una solución de 8,4 g (0,2 moles) de cianamida en 10 ml  
de dimetilacetamida se mezcla con una solución de 31 g  
(0,4 moles) de hidróxido potásico en 35,5 ml de agua, y  
15 a ello se añaden gota a gota y con agitación, a tempera  
tura ambiente, 12 ml (0,2 moles) de sulfuro de carbono.  
Después se sigue agitando durante 45 minutos, y se aña-  
den gota a gota 64,35 g (0,44 moles) de yoduro de meti  
lo, elevándose la temperatura a aproximadamente 50°C. A  
20 continuación se sigue agitando durante 45 minutos. Des-  
pués de ello se enfría, se mezcla con 2 x 100 ml de  
agua, se sigue agitando durante 2 horas, se filtra con  
succión y se lava posteriormente con agua. El producto  
de reacción se recrystaliza en 50 ml de isopropanol y  
25 100 ml de agua, después de ello se seca en un desecador  
hasta constancia de peso.

Rendimiento: 12,3 g (43% de la teoría), p.f. 49-52°C.

c) El éster dimetilico de ácido N-ciano-ditioimidocarbóni-  
co puede ser obtenido según la receta b), también a par  
30 tir de 8,4 g de cianamida, 20 ml de dimetilformamida,

40 ml de NaOH 10n, 12 ml de sulfuro de carbono y 41,4 ml de sulfato de dimetilo. Rendimiento: 11,8 g (40,8% de la teoría).

1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de ésteres dialcohólicos de ácidos N-ciano-ditioimidocarbónicos a partir de cianamida, sulfuro de carbono y un agente de alcoholación, caracterizado porque se hace reaccionar una solución de un mol de cianamida en un disolvente miscible con agua, en presencia de una sustancia básica, con un mol de sulfuro de carbono a temperaturas entre 18°C y 80°C, y a continuación la mezcla de reacción se trata a temperaturas entre 0°C y 100°C con un agente de alcoholación de la fórmula

15

RZ

I

20

significando R un grupo alcoholilo con 1 - 6 átomos de carbono, y Z bromo, yodo, el grupo  $O(SO_4)_{1/2}$  o el grupo  $ASO_2O-$ , y representando A un grupo alcoholilo con 1 - 6 átomos de carbono o un radical aromático, tal como por ejemplo un radical fenilo o naftilo, eventualmente sustituido con uno o varios radicales alcoholilo inferiores.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como disolvente para la cianamida se emplean amidas de ácidos carboxílicos alifáticos saturados con 1 - 4 átomos de carbono, pudiendo el nitrógeno amídico también estar sustituido con uno o dos radicales alcoholilo saturados con 1 a 4 átomos de carbono.

30

3ª.- Procedimiento para la preparación de ésteres dialcohílicos de ácidos N-ciano-ditioimidocarbónicos.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 JUL 1979

P. A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder,

03079

F C M