

50
2ej^o



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EVALUACION DE ALGUNOS METODOS DE SINTESIS
DEL 2-CARBOMETOXIAMINOBENCIMIDAZOL

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
F R E S E N T A I
MIGUEL ANGEL SUAREZ MORENO

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

I.- INTRODUCCION	1
II.- ANTECEDENTES	2
III.- DISCUSION Y RESULTADOS	26
IV.- PARTE EXPERIMENTAL	42
V.- ESPECTROGRAMAS	60
VI.- RESUMEN Y CONCLUSIONES	69
VII.- BIBLIOGRAFIA	70

INTRODUCCION

INTRODUCCION

En este trabajo se evaluaron algunos métodos de síntesis de 2-carbometoxiaminobenzimidazol llamado comunmente Carbendazim, fungicida muy importante en el campo de la agroquímica. Es la fase inicial de un proyecto que estudia la posibilidad de producir este compuesto a nivel industrial en México con materias primas nacionales.

Los métodos descritos en la literatura para la síntesis de Carbendazim parten, en su mayoría, de ortofenilendiamina que se hace reaccionar con diversos intermediarios, que proporcionan a la molécula el carbono que cierra el anillo de imidazol y el carbamato.

Como parte del estudio de la síntesis del Carbendazim, en este trabajo se sintetizaron tres intermediarios que se hicieron reaccionar con ortofenilendiamina: O-metil-N-carbometoxiisourea, S-metil-N-carbometoxiisotiourea por dos alternativas de síntesis y por último el cianocarbamato de metilo, los cuales proceden de la urea, tiourea, tiocianato de potasio y cianamida de calcio respectivamente.

Se preparó además la ortofenilendiamina por reducción de ortonitroanilina y se evaluó también un método para producir el cloroformiato de metilo.

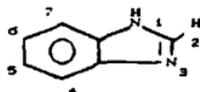
De las diferentes alternativas para la síntesis del fungicida se sugiere que la ruta sintética a través de cianamida de calcio, en la que la reacción crucial es la formación del cianocarbamato de metilo a través de la reacción de cianamida de calcio y cloroformiato de metilo, es la que sería económicamente más costeable, aunque no existe cianamida de calcio en el mercado nacional.

ANTECEDENTES

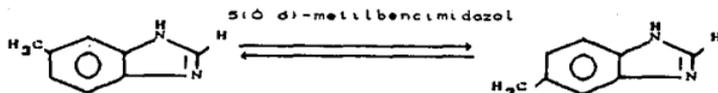
ANTECEDENTES

1. - BENCIMIDAZOLES.

La estructura del bencimidazol se muestra a continuación con el sistema de numeración para su nomenclatura:



Ya que existe tautomería en los bencimidazoles para nombrar los sustituidos, se designan dos números, por ejemplo:



La posibilidad de tautomería y la necesidad de usar dos números en la nomenclatura se elimina cuando hay sustitución en el nitrógeno 1.

Los bencimidazoles tienen una amplia aplicación en la industria textil, fotográfica, de cosmetología, en la detección de metales y en la industria de los polímeros. Algunos derivados del bencimidazol tienen actividad biológica, lo cual ha hecho surgir un amplio campo de aplicación a nivel farmacéutico y agroquímico.

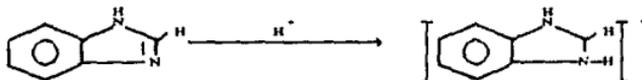
1.1.-PROPIEDADES GENERALES.

Los bencimidazoles son sólidos de punto de ebullición y fusión muy altos, son solubles en disolventes polares y parcialmente solubles en no polares. Poseen un hidrógeno de amina libre, el cual al ser sustituido provoca la disminución de los puntos de ebullición y fusión de estos compuestos.

El carácter pseudoácido que presentan los bencimidazoles y muchos de sus derivados se ve reflejado en la habilidad que tienen para formar sales con metales como el cobre, plata, litio, potasio, bario, etc; así como con el reactivo de Grignard para dar halogenuros de N-magnesio. La sustitución del hidrógeno de amina elimina las propiedades pseudoácidas.

Los grupos electronegativos aumentan el carácter ácido de los bencimidazoles, por ejemplo los nitrobencimidazoles son suficientemente ácidos para disolverse en carbonato de sodio y amoníaco acuoso.

Por otro lado los bencimidazoles son básicos ya que tienen la habilidad de formar sales con los ácidos, esta propiedad resulta de la capacidad del nitrógeno piridinico para aceptar un protón:

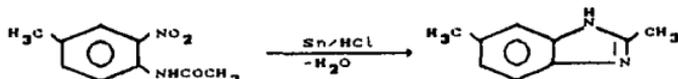


El bencimidazol ($pK_a:5.5$) es una base considerablemente más débil que el imidazol ($pK_a:7$); esta diferencia en basicidad es un reflejo de la conjugación entre los anillos de benceno e imidazol. La conjugación incrementa el número de estados contribuyentes al híbrido de resonancia, de ahí que aumente la estabilidad química de la molécula. Consecuentemente, a medida que se deslocalizan los electrones del nitrógeno piridínico disminuye su afinidad por el protón. Grupos donadores de electrones incrementan la basicidad mientras que los grupos electroatrayentes exhiben el efecto contrario. La magnitud de éste efecto varía de acuerdo con la posición en que se encuentre sustituido el anillo aromático.

Las propiedades de los bencimidazoles están determinadas por su carácter aromático; son resistentes a los tratamientos drásticos con ácidos y bases; no son atacados por agentes de oxidación ni por condiciones drásticas de hidrogenación.

1.2. - SINTESIS DE BENCIMIDAZOLES.

La síntesis de bencimidazoles es de gran importancia práctica; la primera síntesis de estos compuestos fue descubierta en 1872 por Hoesbrecker (1) quien obtuvo 2,5 ó 2,6-dimetilbencimidazol por reducción del 2-nitro-4-metilacetanilida:

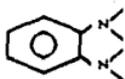


Posteriormente Landerburg (2) obtuvo el mismo compuesto por reflujo del 3,4-diaminotolueno en ácido acético:



Puesto que estos compuestos se formaron por la pérdida de agua se llamaron bases anhidras.

Prácticamente todas las síntesis de los bencimidazoles inician con derivados del benceno que poseen dos nitrógenos en posición orto:



1.2.1.- A PARTIR DE ORTOFENILENDIAMINA.

Se han reportado distintos métodos de obtención de bencimidazoles por tratamiento de ortofenilendiamina con diferentes reactivos como ácidos, cloruros de ácido, ésteres, aldehidos, cetonas, anhídridos de ácido, nitrilos, iminoéteres o iminotioéteres y tiourea.

Los métodos sintéticos para la formación de los bencimidazoles a partir de ortofenilendiamina han sido muy estudiados. En general estas reacciones se efectúan por calentamiento de la diamina libre con el ácido carboxílico en presencia de ácido clorhídrico diluido.

Para el caso de ácidos aromáticos este procedimiento no es el óptimo, obteniéndose mejores resultados si se utiliza como medio de reacción el ácido polifosfórico. Un problema relacionado con esta reacción es que, comúnmente, la diamina compite con ventaja por el protón del catalizador, por lo que se inhibe el ataque nucleofílico al grupo carbonilo. Este problema se resuelve usando en vez del grupo carbonilo el grupo imino que es más básico; utilizando los iminoéteres que son fácilmente obtenibles se consiguen mejores resultados.

Algunos ejemplos de los métodos anteriores y otros menos comunes se describen a continuación:

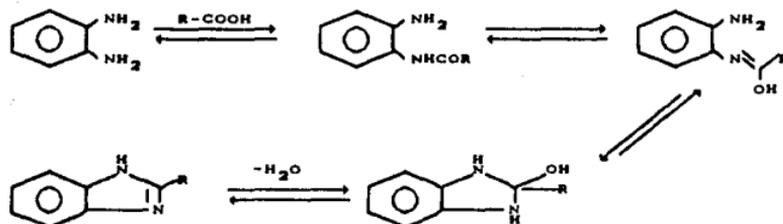
El calentamiento de cantidades equimoleculares de ortofenilendiamina y ácido carboxílico o anhídrido de ácido en ácido clorhídrico diluido produce bencimidazoles.



Este método fue descubierto por Phillips (3), y se obtienen rendimientos cuantitativos de bencimidazoles.

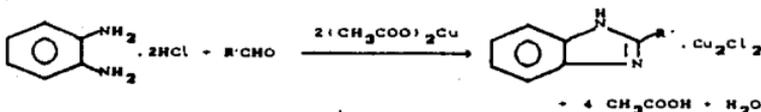
Phillips (4) concluyó que el intermediario en la reacción es la especie monoacilada de la diamina, la cual se transforma al bencimidazol por tratamiento con ácido clorhídrico a temperatura de reflujo.

Estas conclusiones fueron confirmadas por Roeder y Day (5) quienes llevaron a cabo experimentos con diaminas monoaciladas en condiciones anhidras y acuosas, teniendo como resultado la formación del bencimidazol en condiciones acuosas y no así en condiciones anhidras. La reacción procede como sigue:

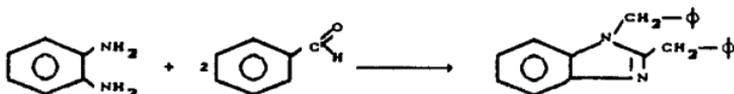


Todos los derivados de ácidos reaccionan con ortofenilendiamina de una manera similar.

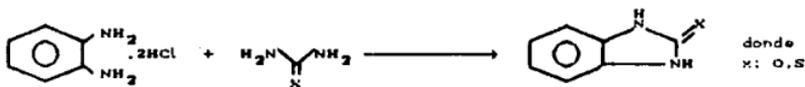
La reacción de ortofenilendiamina con otros compuestos carbonílicos, como aldehidos y cetonas produce bencimidazoles sustituidos en la posición 2. La reacción entre ortofenilendiamina y aldehidos es una reacción de oxidación, la cual se logra realizar por el uso de un agente de oxidación como es el acetato cúprico o sales cúpricas similares. Weidenhagen (6) fue quien introdujo por vez primera la utilización del acetato cúprico, con rendimientos altos, por ejemplo:



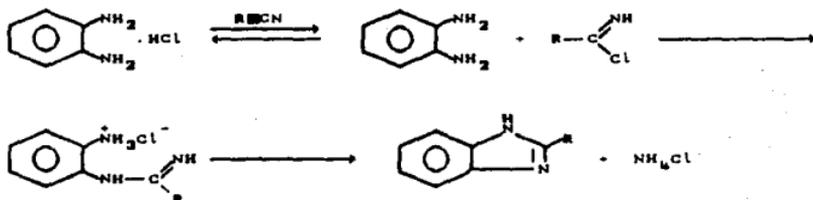
Cuando la reacción entre la ortofenilendiamina con aldehidos procede en ausencia del agente de oxidación específico, la reacción produce a parte de los bencimidazoles sustituidos en la posición 2, bencimidazoles disustituidos en mayor proporción los cuales se llamaron aldehydinas, está reacción fue descubierta por Landerburg (7) y su naturaleza química fue demostrada por Hinsberg (8), por ejemplo:



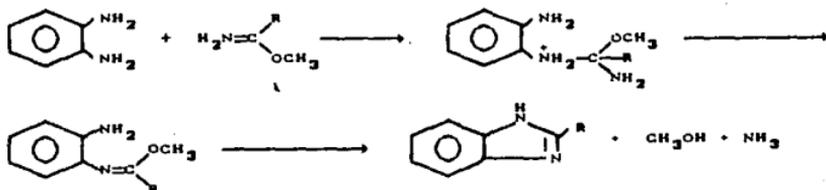
Relativamente son pocas las amidas que pueden utilizarse en la síntesis de bencimidazoles. El diclorhidrato de ortofenilendiamina reacciona con urea o tiourea para dar 2(3H)-bencimidazolona (9) ó 2(3H)-bencimidazoltiol (10) respectivamente:



Hölljes y Wagner (11) demostraron que la etapa determinante de la reacción de formación de bencimidazoles por reacción de ortofenilendiamina con nitrilos es la formación del iminocloruro cuya reacción con ortofenilendiamina produce bencimidazoles sustituidos en la posición 2:



El estudio de la reacción de ortofenilendiamina con nitrilos trajo como consecuencia la utilización de iminoéteres o iminotioéteres para la obtención de bencimidazoles, es una reacción catalizada por ácido mineral y procede por el siguiente mecanismo de reacción:



1.2.2. - A PARTIR DE ORTOFENILENDIAMINAS MONOACILADAS Y DIACILADAS.

En la síntesis de los bencimidazoles a partir de ortofenilendiamina con ácidos carboxílicos se concluyó que el intermediario en la reacción es la especie monoacilada de la diamina, esto trajo como consecuencia la utilización de ortofenilendiaminas monoaciladas y diaciladas para obtener bencimidazoles. El método consiste en la condensación del anillo por medio del calentamiento, destilación, calentamiento en presencia de ácidos minerales o ácido acético, o por calentamiento a reflujo en solución alcohólica alcalina del derivado monoacilado. Por ejemplo el 1,2,3-triacetilaminobenceno a reflujo en condiciones ácidas produce el 2-metil-4(ó 7)-acetilaminobencimidazol (12):



1.2.3. - A PARTIR DE ORTONITROANILINAS ACILADAS.

Cuando las ortonitroanilinas aciladas se reducen por medio de estaño en medio de ácido clorhídrico o agentes similares producen ortofenilendiaminas monoaciladas, las cuales en condiciones de reacciones anteriores se ciclizan para producir el bencimidazol correspondiente.

2.- 2-AMINOBENCIMIDAZOL.

El 2-aminobencimidazol es uno de los bencimidazoles utilizados para la síntesis de una gran variedad de productos de interés industrial, farmacéutico y académico.

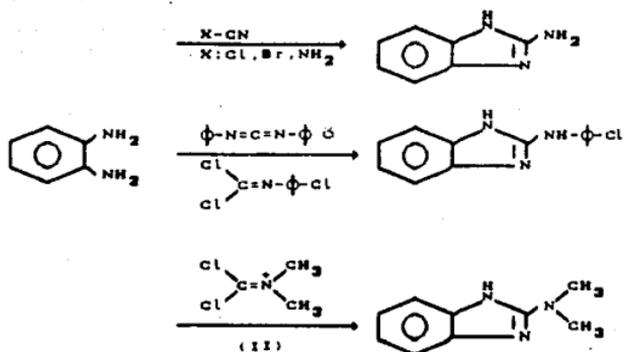
La polifuncionalidad resultante del residuo cíclico de la guanidina en el 2-aminobencimidazol, lo convierte en un material versátil en síntesis orgánica.

2.1.-SINTESIS DEL 2-AMINOBENCIMIDAZOL.

La síntesis del 2-aminobencimidazol puede llevarse a cabo por varios caminos, todos ellos involucran el tratamiento de anilinas sustituidas con diferentes agentes de ciclización. Los siguientes métodos son algunos de los más usados.

2.1.1.- A PARTIR DE ORTOFENILENDIAMINA.

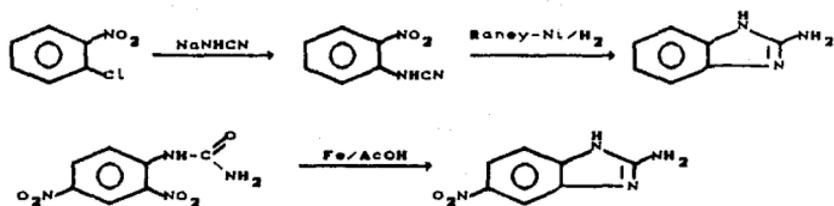
La reacción de ortofenilendiamina con bromuro de cianogeno o cianamida de calcio, produce 2-aminobencimidazol en buenos rendimientos. Los aminobencimidazoles sustituidos se obtienen por reacción de ortofenilendiamina con el derivado correspondiente, por ejemplo:



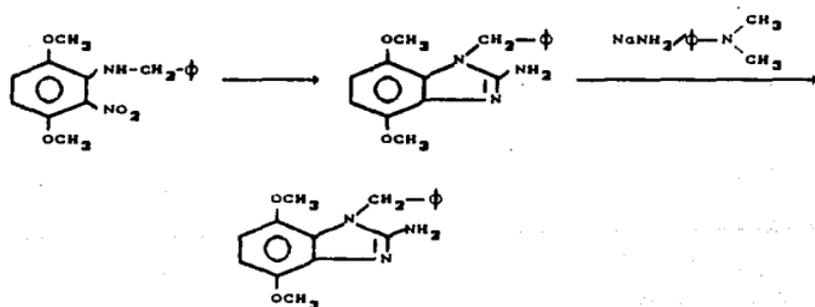
La N,N'-difenilcarbodiimida produce el 2-aminofenilbencimidazol, y el dicloruro de p-clorofenilcarbodiimido produce el p-clorofenilaminobencimidazol. En la reacción de adición del compuesto (II) con ortofenilendiamina se produce el 2-dialquilaminobencimidazol (13).

2.1.2.- A PARTIR DE NITROBENCENOS ORTOSUSTITUIDOS.

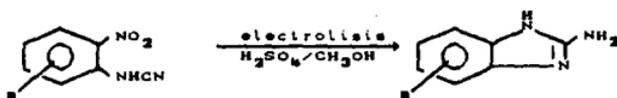
La hidrogenación de o-cianoaminonitrobenzeno, el cual se obtiene por el tratamiento de o-cloronitrobenzeno con cianamida de sodio, resulta el 2-aminobencimidazol. En un método alternativo, N-(2,4-dinitrofenil)-urea se refluja con hierro y ácido acético por 5-10 min. para dar 2-amino-5-nitrobencimidazol en un 55- 80% de rendimiento (14).



En una extensión de la utilidad sintética de *o*-nitrobenenos sustituidos, 2-bencilamino-3-nitro-1,4-dimetoxibenceno se calentó a 100°C. por 2 horas con cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico para dar 1-bencil-4,7-dimetoxibencimidazol, el cual bajo la reacción de Tschitschibabin con sodamida produce el 2-amino-1-bencil-4,7-dimetoxibencimidazol (15).

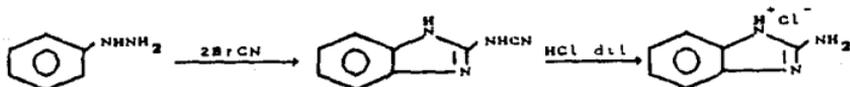


Un número de 2-amino-1-hidroxi-5(6)-bencimidazoles sustituidos ($R = H, C_1-6$ alquil, OH, halo, NH_2 , CN, SCN, SH) se obtuvieron por ciclización reductiva electroquímica del 2-nitrofenilcianamida. Así, la electrolisis de 2-nitrofenilcianamida a 1000 mV. y 25°C. en una mezcla de ácido sulfúrico y metanol usando platino y mercurio como ánodo y cátodo respectivamente, se obtiene el 2-amino-1-hidroxibencimidazol (16).

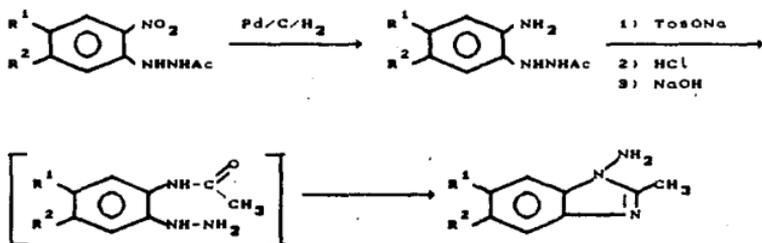


2.1.3. - A PARTIR DE FENILHIDRAZINAS.

El tratamiento de fenilhidrazinas con bromuro de cianógeno produce el correspondiente monocianoderivado, el cual reacciona con otra molécula de bromuro de cianógeno para dar el 2-cianamidobencimidazol, que por hidrólisis con ácido clorhídrico diluido produce el clorhidrato de 2-aminobencimidazol (17).

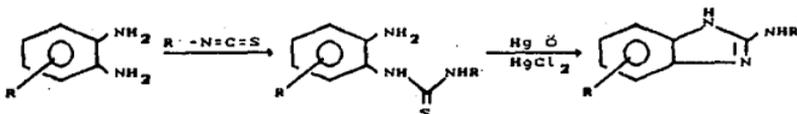


Ciclización de Nⁱ-acetil-N-(2aminofenil)-hidrazina, obtenidas por reducción catalítica del correspondiente compuesto nitrado, bajo condiciones ácidas produce el 1-amino-2-metilbencimidazol (18).



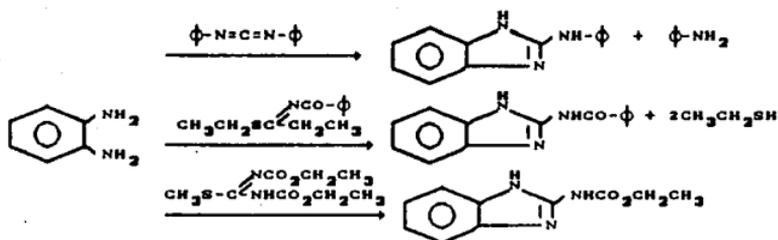
2.1.4. - A PARTIR DE TIOUREAS.

Los aminobenzimidazoles pueden obtenerse por oxidación del correspondiente N-(o-aminofenil)tioureas con óxido de mercurio (II) y etanol absoluto. Adicionando trazas de sulfuros como catalizador se mejora el rendimiento de la reacción (19).



2.1.5.- A PARTIR DE AMIDAS.

Los arilaminobencimidazoles se preparan por la reacción entre la ortofenilendiamina y diarilcarbodiimidas; pero además puede sustituirse la imida, por ejemplo, por ácido benzoilimidotiocarbónico o el metil éster del tiocarbonildiuretano, obteniéndose respectivamente el 2-benzoilaminobencimidazol y el 2-carbetoxiaminobencimidazol (20).

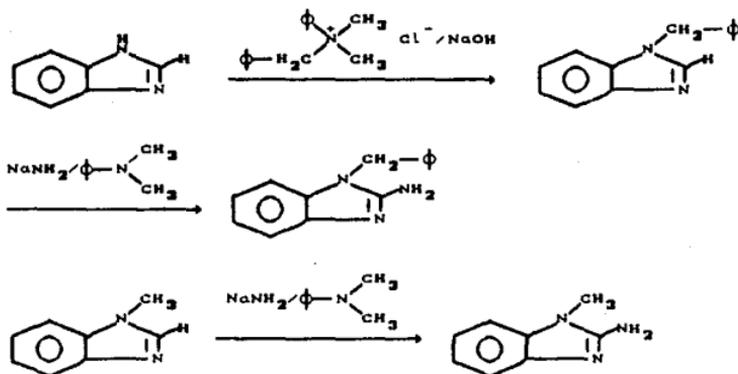


El tratamiento dado al ácido 2-benzimidazolsulfónico con aminas primarias, secundarias o hidroxido de amonio, es un método para producir 2-aminobenzimidazol (21).

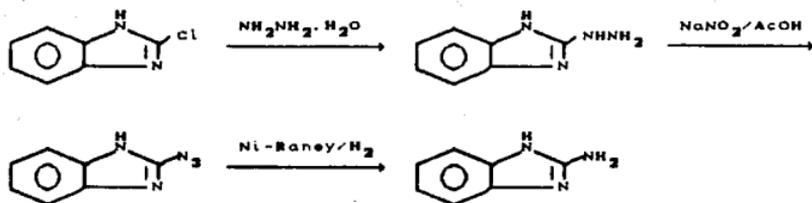


2.1.6. - A PARTIR DE BENCIMIDAZOLES.

Cuando el bencimidazol se calentó con hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada del cloruro de N-bencil-N-fenildimetilamonio se obtuvo el 1-bencilbencimidazol y éste al calentarse con sodamida produjo 2-amino-1-bencilbencimidazol con un 42% de rendimiento. El 2-amino-1-metilbencimidazol se preparó similarmente por calentamiento de sodamida con el 1-metilbencimidazol con un 52% de rendimiento (22).



Se puede preparar el 2-aminobencimidazol por medio del tratamiento del 2-clorobencimidazol con hidrato de hidrazina resultando el 2-hidrazinobencimidazol, el cual se trató con nitrito de sodio en ácido acético para producir el 2-azidobencimidazol que al hidrogenarse con Niquel-Raney produjo el 2-aminobencimidazol (23).

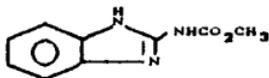


Otra alternativa de obtención de los 2-aminobenzimidazoles es la descomposición térmica de 2-carbamatos de alquilbenzimidazoles preparados por tratamientos de ortofenilendiamina con mono o dialcoxycarbonil-S-metilisotiurea y agentes de ciclización en dimetilformamida, dando altos rendimientos de 2-aminobenzimidazoles (24).



3. - CARBENDAZIM.

El carbendazim, éster metílico del ácido benzimidazoil carbámico, tiene la siguiente estructura:



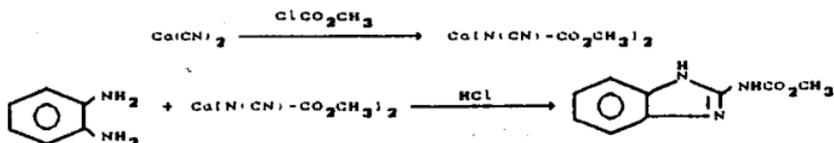
Es el componente activo del Bavistin, y se usa como fungicida, fue patentado por BASF y Farbwerke Hoescht en 1972.

3.1.- PREPARACION A PARTIR DE ORTOFENILENDIAMINA.

3.1.1.- SINTESIS USANDO CIANAMIDA DE CALCIO.

La mayoría de las patentes para la síntesis de carbendazim a través de cianamida de calcio utilizan el mismo método, que consiste en el tratamiento del cianocarbamato de metilo generado *in situ* por reacción de cianamida de calcio con clorocarbamato de metilo o carbonato de metilo con ortofenilendiamina (25 a 31).

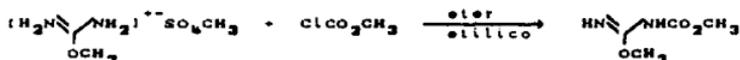
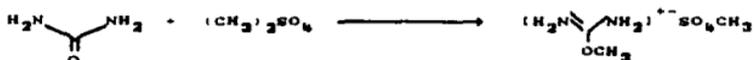
Las variaciones descritas para esta reacción prácticamente son mínimas, ya que la temperatura de acilación oscila entre 40 a 60°C. y se lleva a cabo en agua o en un medio heterogéneo, utilizando un agente de tensión superficial (32). La reacción de condensación del intermediario con la ortofenilendiamina se lleva a cabo en medio ácido, ya sea en agua, acetona (31) o benzonitrilo (33); el pH de la reacción es ácido, lográndose esto con ácido clorhídrico, nítrico (34) o acético.



3.1.2. - SINTESIS CON UREA.

Existen tres patentes que utilizan urea para la síntesis del carbendazim (35 a 37). El proceso consta de tres etapas que son:

1) metilación de urea, 2) acilación de metilisourea y 3) reacción de condensación con la ortofenilendiamina.

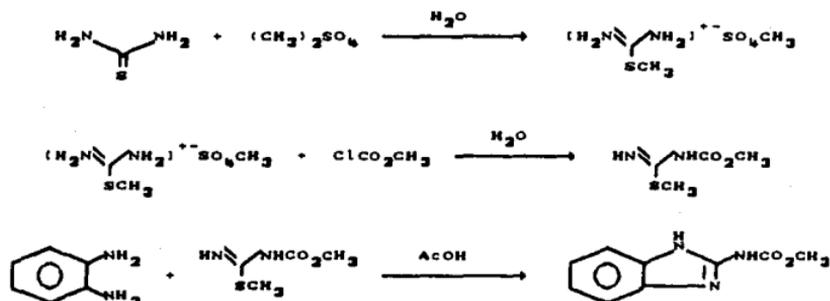


La etapa crítica es la obtención del intermediario acilado, el cual se obtiene en dos fases: el cloroformiato de metilo reacciona en la fase orgánica con la O-metilisourea liberada con base de la fase acuosa donde está en forma de sal. Para evitar el uso de éter etílico como fase orgánica, algunas referencias utilizan suspensiones o soluciones acetona-agua (36 y 37).

3.1.3. - SINTESIS CON TIOUREA.

Las patentes descritas para la síntesis del carbendazim por medio de tiourea también involucran tres etapas (38 a 40).

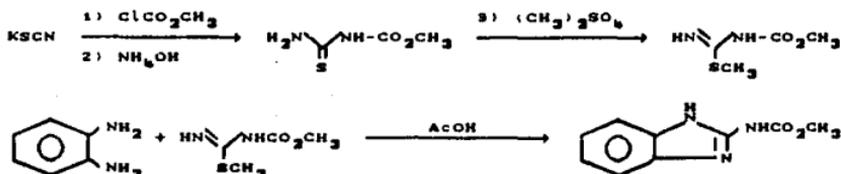
1) metilación de tiourea, 2) acilación de la metilisotiourea y 3) reacción del producto con ortofenilendiamina:



La diferencia fundamental con las reacciones de urea, es que la tiourea reacciona más fácilmente, debido a la mayor nucleofilia del azufre y, por consiguiente, las condiciones de reacción son menos rigurosas haciendolas más fáciles. Se logra efectuar el proceso total en un matraz de reacción, sin aislamiento de los intermediarios.

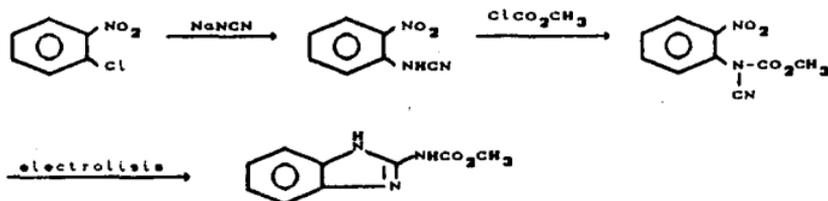
3.1.4. - SINTESIS CON TIOCIANATO DE POTASIO.

El mismo intermediario descrito en el método anterior puede obtenerse usando tiocianato de potasio que se hace reaccionar con cloroformiato de metilo y posteriormente con hidróxido de amonio y sulfato de dimetilo (41).



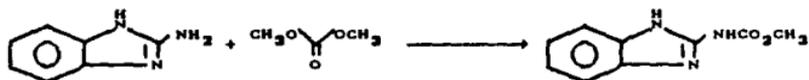
3.2. - PREPARACION A PARTIR DE CLORONITROBENCENO.

Existe una patente que trata la cianamida de sodio con o-cloronitrobenzono para dar el derivado correspondiente, que por tratamiento con cloroformiato de metilo produce el carbamato, el cual se reduce y cicliza in situ para obtener el Carbendazim (42).



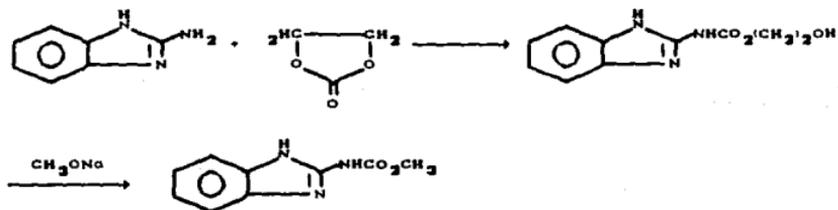
3.3. - DIVERSAS SINTESIS DEL CARBENDAZIM.

La patente de Hoesch por otro lado, consiste en el tratamiento de la sal de sodio del 2-aminobenzimidazol y carbonato de metilo con pérdida de agua (43).

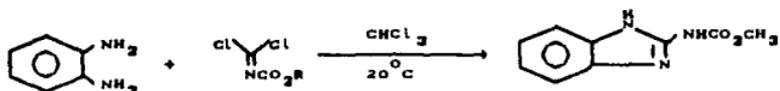


La transesterificación también está patentada por Bayer (44) partiendo del carbamato de 2-hidroxi-etilo o de otros ésteres con metóxido de sodio en metanol.

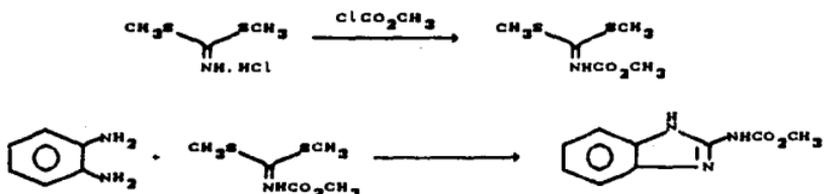
Yoshitomi Pharmaceutical Industries tratan el 2-aminobenzimidazol con carbonato de etileno, del cual posteriormente se obtiene, a través de su tratamiento con metóxido de sodio, el Carbendazim (45).



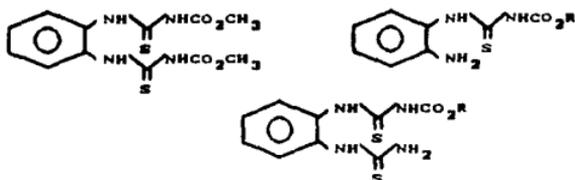
La patente a Farbenfabriken Bayer, utiliza ortofenilendiamina y el diclorometiliden-carbamato de metilo en cloroformo para obtener el Carbendazim (46).



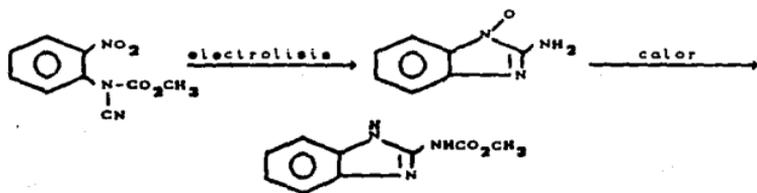
La patente otorgada a Dupont de Nemours, obtiene el Carbendazim por medio de la reacción entre cloroformiato de metilo y clorhidrato de ditiometilimina, con posterior ciclización del intermediario con ortofenilendiamina (47 y 48).



Otras patentes (Nippon Soda Co. Ltd.) describen la ciclización de los siguientes compuestos (49,50 y 51).



Por último la patente alemana lleva a cabo la ciclización del cianocarbanilatos por medio de una reacción electroquímica. En esta síntesis se obtiene el óxido de bencimidazol, que se traspone para dar el bencimidazol (52).



DISCUSION Y RESULTADOS

DISCUSION Y RESULTADOS

El objetivo de este trabajo fue evaluar diferentes alternativas de síntesis del fungicida Carbendazim a fin de seleccionar un método adecuado para la producción del fungicida en México.

Después de recabar la información que se menciona en el capítulo de antecedentes sobre la síntesis del fungicida, se procedió a clasificarla y a seleccionar las alternativas de síntesis que cumplieran con los requerimientos del proyecto, es decir, con materias primas que pudieran conseguirse en México y que dieran por resultado un producto con buen rendimiento a un precio lo más bajo posible.

La mayoría de las síntesis descritas parten de ortofenilendiamina, la que se hace reaccionar con diferentes intermediarios. En este trabajo se evaluó la preparación de 3 intermediarios y su reacción con ortofenilendiamina.

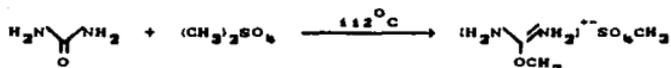
Los intermediarios que se prepararon son los siguientes:

- a) $\text{HN}=\text{C}(\text{OCH}_3)-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$
- c y d) $\text{HN}=\text{C}(\text{SCH}_3)-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$
- b) $\text{Ca}(\text{N}(\text{CN})-\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$

O-metilisourea

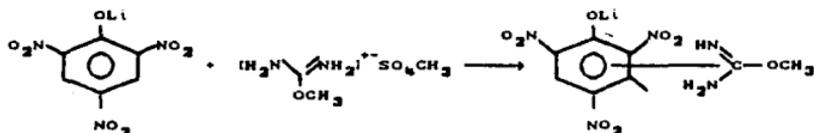
El intermediario I, O-metil-N-carbometoxiisourea se preparó por reacción de urea con sulfato de dimetilo y posterior acilación de la O-metilisourea con cloroformiato de metilo:

La reacción de obtención del sulfato de O-metilisourea, consistió en hacer reaccionar urea con una mol de sulfato de dimetilo en ausencia de disolvente a 112°C. (37 y 53).



La relación adecuada de sulfato de dimetilo, control de la temperatura (el calentamiento debe ser de 4 a 5° grados por min.) y una buena agitación son factores importantes en el éxito de la reacción.

El producto que se obtuvo de la reacción fue un líquido viscoso, se determinó la cantidad de O-metilisourea en el producto por medio del aislamiento del picrato correspondiente, que se obtiene por tratamiento del producto con el picrato de litio (54). El picrato de O-metilisourea con punto de fusión de 177°C. se aisló y se estimó así la cantidad del 60% de O-metilisourea.



Está descrito que la reacción para obtener sulfato de O-metilisourea (55) se puede llevar a cabo en presencia de alcoholes alifáticos, y que se obtiene un alto grado de pureza del producto.

Se hicieron varias pruebas de la técnica descrita anteriormente, utilizando como disolvente metanol y se obtuvieron rendimientos del 40%, por lo que se decidió obtener el sulfato de O-metilisourea mediante la técnica descrita primeramente, ya que produce rendimientos más altos.

El picrato de O-metilisourea se aisló por filtración, su punto de fusión es de 177°C. y muestra en IR las señales que se esperan: bandas de NH_2^- en 3440-3370 cm^{-1} intensas, en 3150 cm^{-1} banda de $-\text{NH}-$ ancha e intensa, en 1690 cm^{-1} banda propia de la unión $\text{C}=\text{N}$ intensa, banda de aromáticos en 1560 cm^{-1} ancha e intensa. En RMP presenta las siguientes señales: un singlete que integra para 3 hidrógenos en 4 ppm. señal característico del $-\text{OCH}_3$, un singlete que integra para 2 hidrógenos en 3.5 ppm. intercambiables con agua deuterada que se asignó al grupo $-\text{NH}_2$, un singlete que integra para un hidrógeno en 8.6 ppm. intercambiable con agua deuterada que se asignó al grupo $-\text{NH}-$ y un singlete que integra para 2 hidrógenos en 8.8 ppm., señal característica del grupo aromático. (espectro 1 y 2).

O-metil-N-carboetoxiisourea

Para la preparación del intermediario O-metil-N-carbometoxiisourea, se hicieron pruebas preliminares con cloroformiato de etilo, pues se disponía de este compuesto en el laboratorio, se obtuvo inicialmente por lo tanto un análogo del compuesto requerido.

La preparación de O-metil-N-carboetoxisourea se llevó a cabo por medio de la reacción entre O-metilisourea y cloroformiato de etilo en medio acuoso a un pH de 8.5 a 9.5 y una temperatura de 0°C. (56), utilizando fenolftaleína como indicador del control de pH.



El control de la temperatura y el pH en esta reacción presentó grandes problemas ya que la temperatura aumentó demasiado cuando se adicionó cloroformiato de etilo a la solución de la sal y por otro lado, la presencia de la fenolftaleína en un exceso de sosa provoca que se forme su leucobase, la cual es incolora y provoca una lectura falsa del pH presente en la reacción (62).

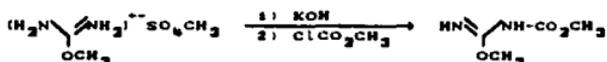
Estos problemas dieron como resultado que la reacción no se llevara a cabo; el método no fue adecuado para la preparación del intermediario. Al final se optó por la utilización del pHmetro como indicador del control de pH, teniendo con este resultados buenos.

El producto se aisló por filtración, y muestra en IR las señales que se esperan: banda de amina secundaria en 3400-3300 cm^{-1} , banda de metilos en 2970 cm^{-1} , banda intensa del carbonilo en 1650 cm^{-1} , banda intensa de C-O-C en 1300 cm^{-1} , banda de C-O en 1090 cm^{-1} . En RMP aparece un triplete que integra para 2 hidrógenos en 1.1 ppm. que se asignó al grupo $-\text{CH}_2-$, en 3.2 ppm. aparece un singulete que integra para un hidrógeno y se asignó al grupo $-\text{OCH}_3$, en 4 ppm. aparece un cuadruplete que integra para 3 hidrógenos y se asignó para el grupo $-\text{CH}_3$, un singulete que integra para un hidrógeno en 7.2

ppm. intercambiable con agua deuterada que se asignó al grupo -NH-, en 9.8 ppm. aparece un singulete que integra para un hidrógeno intercambiable con agua deuterada y se asignó al grupo -NH= (espectro 3 y 4).

O-metil-N-carbometoxisourea

La reacción de obtención del O-metil-N-carbometoxisourea (54), consistió en hacer reaccionar O-metilisourea con cloroformiato de metilo en éter etílico-agua a 0°C., pH de 8.5-9.5 y agitación vigorosa.



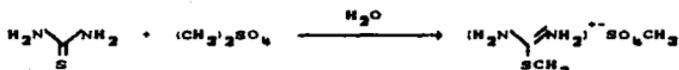
El producto final, se obtuvo por evaporación del éter etílico a presión reducida y temperatura ambiente, su espectro de IR muestra una banda de amina secundaria en 3400-3300 cm⁻¹, banda de metilos en 2950 cm⁻¹, banda intensa propia del carbonilo en 1660 cm⁻¹, banda intensa y ancha de C=N en 1620 cm⁻¹. En RMP aparece un singulete que integra para un hidrógeno en 3.3 ppm. intercambiable con agua deuterada que se asignó al grupo -NH-, en 3.5 ppm. aparece un singulete que integra para 3 hidrógenos y se le asignó al grupo -CO₂CH₃, un singulete que integra para 3 hidrógenos en 3.7 ppm. el cual se asignó al grupo -OCH₃ y por último un singulete que integra para un hidrógeno en 7.9 ppm. intercambiable con agua deuterada característico del grupo =NH (Espectro 5 y 6). El producto se mantuvo en refrigeración para evitar su descomposición y su rendimiento fue

28% de la cantidad teórica.

En condiciones ácidas y básicas el intermediario metilado y el acilado presentan descomposición inmediata.

S-metilisotiourea

El S-metil-N-carbometoxiisotiourea, que es otro de los intermediarios necesarios para la obtención del carbendazim, se preparó por reacción entre la tiourea y el sulfato de dimetilo en condiciones acuosas, para formar el sulfato de S-metilisotiourea (38).



La metilación de la tiourea se llevó a cabo a temperatura ambiente, con agitación vigorosa y adición lenta del sulfato de dimetilo, sin aislamiento del intermediario.

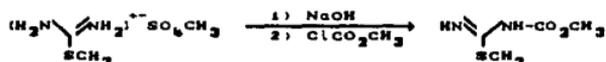
Utilizando el mismo método descrito anteriormente pero con la modificación de usar etanol pudo lograrse el aislamiento del producto (57).

El sulfato de S-metilisotiourea se obtuvo por filtración, presentó un punto de fusión de 235-240°C. El espectro de IR mostró bandas de amina primaria y secundaria en 3300 a 3100 cm^{-1} , en 1650 cm^{-1} banda de S-C=N, banda de metilos en 1440 cm^{-1} , banda de $-\text{SO}_4$ en 1120 cm^{-1} . En RMP presentó en 2.6 ppm. un singulete que integra para 3 hidrógenos propios del $-\text{SCH}_3$ y 4.7 ppm. un singulete propio del disolvente que en este caso fue agua deuterada (Espectro 7 y 8). Se

obtuvo un rendimiento del 56%.

S-metil-N-carbometoxisotiourea

La obtención del S-metil-N-carbometoxisotiourea se llevó a cabo por medio de la reacción de acilación del S-metilisotiourea con cloroformiato de metilo (38), esta reacción se realizó en condiciones acuosas a un pH entre 6 y 7 y temperatura de 0°C..



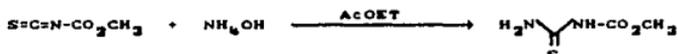
El producto final, se aisló por extracción con cloruro de metileno, se obtuvo un sólido con punto de fusión de 145-150°C.. El espectro de IR muestra la siguiente información, banda de amina secundaria en 3521 cm⁻¹ aproximadamente, en 2930 cm⁻¹ banda de grupo metilo, en 1752 cm⁻¹ banda del grupo carbonilo de amida. En RMP presente en 2.7 ppm. un singlete que integra para 3-hidrógenos propios del -SCH₃, en 3.8 ppm. un singlete que integra para 3 hidrógenos propios del -NHCO₂CH₃, en 6.9, 7.5 y 8 ppm. 3 singletes que se intercambian con agua deuterada (Espectro 9 y 10). Con un rendimiento del 67%.

La obtención del mismo intermediario S-metil-N-carbometoxisotiourea puede lograrse por medio del tiocianato de potasio (41).

La síntesis comprende el tratamiento del tiocianato de potasio con cloroformiato de metilo en presencia de acetato de etilo primeramente. Esta se llevó a cabo a temperatura de 64°C. y agitación.

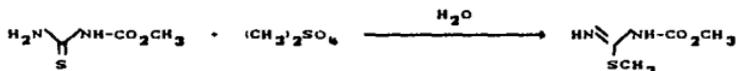


No fue posible aislar este intermediario por lo cual se decidió llevar a cabo la siguiente etapa de la síntesis que consistió en hacer reaccionar al intermediario anterior con hidróxido de amonio a 0°C. en acetato de etilo para obtener el N-carbometoxitiourea.



El intermediario se aisló por evaporación del disolvente, se obtuvo un sólido de punto de fusión de 160°C.. El espectro de IR muestra dos bandas de amina primaria en 3400 a 3300 cm^{-1} , en 3200 cm^{-1} banda de amina secundaria, en 1720 cm^{-1} banda de carbonilo y en 1220 cm^{-1} banda de C=S. En RMP muestra en 3.7 ppm. un singulete que integra para 3 hidrógenos propios del $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, en 9.1 ppm. un doblete que integra para 2 hidrógenos, intercambiables con agua deuterada propios de $-\text{NH}_2$ y en 10.9 ppm. un singulete que integra para un hidrógeno, intercambiable con agua deuterada propio del $-\text{NH}$ (Espectro 11 y 12), con un rendimiento del 63%.

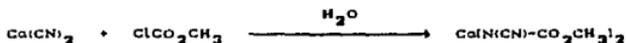
El S-metil-N-carbometoxiisotiurea, producto final, se preparó por metilación del N-carbometoxitiourea con sulfato de dimetilo a 45°C. en medio acuoso.



Ajustando el pH a 6, se hicieron extracciones con cloruro de metileno, obteniéndose un sólido con punto de fusión de 145-150°C. con un rendimiento del 69%. La información encontrada en IR y RMP es igual a la descrita en el intermediario que se obtuvo por medio de tiourea (espectro 9 y 10).

Cianocarbamato de metilo

El cianocarbamato de metilo, que es otro de los intermediarios para la obtención del carbendazim, se preparó por reacción entre la cianamida de calcio y cloroformiato de metilo en medio acuoso a 45°C. (34).



El intermediario se aisló por extracción con cloroformo de la mezcla de reacción y posterior evaporación de éste. Se obtuvo un sólido con un punto de fusión de 81-84°C.. El espectro de IR muestra en 2960 cm⁻¹ banda de metilos, en 2260 cm⁻¹ banda de nitrilo, en 1840 cm⁻¹ banda de carbonilo. En RMP presenta en 3.9 ppm. un singulete

característico del metilo (Espectro 13 y 14).

Carbendazim

La preparación del Carbendazim se llevó a cabo con cada uno de los intermediarios obtenidos anteriormente.

Haciendo reaccionar ortofenilendiamina y O-metil-N-carbometoxiisourea a un pH de 3-3.5 con ácido acético y 1,2-dicloroetano como medio de reacción a reflujo (37), se obtiene el Carbendazim que se separó por filtración de la mezcla de reacción. El punto de fusión de 336-340°C., corresponde al producto que se obtuvo con un rendimiento del 31%.

El espectro de IR muestra una banda a 3320 cm^{-1} propia de amina secundaria, una banda intensa a 1630 cm^{-1} propia de grupo carbonilo, una banda intensa a 1600 cm^{-1} del grupo aromático (Espectro 15).

El carbendazim se obtuvo con 24% de rendimiento a partir de O-metil-N-carbometoxiisourea, que se sintetizó por medio del método II descrito en la parte experimental (35).



Cuando se obtuvo el carbendazim a partir de ortofenilendiamina y S-metil-N-carbometoxiisotiurea en presencia de ácido acético a un pH de 3-3.5 en medio acuoso a reflujo (38), el rendimiento fue de 73%.



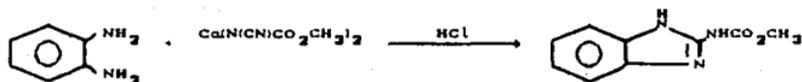
El producto se aisló por filtración de la mezcla de reacción.

También se logró obtener el carbendazim a partir del intermediario que se sintetizó del tiocianato de potasio.

Se calentó a 85-95°C. la mezcla de ortofenilendiamina y S-metil-N-carbometoxiisotiurea a un pH de 6 en medio acuoso (41). El producto se aisló puro por filtración con un rendimiento del 75%.

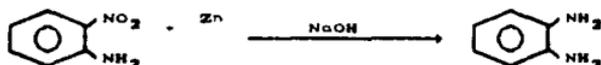


Por último, se obtuvo el carbendazim, por la reacción entre el cianocarbamato de metilo con ortofenilendiamina con ácido clorhídrico a un pH de 3-3.5 a reflujo (34). El producto se obtuvo con un rendimiento del 60%.



Ortofenilendiamina

La ortofenilendiamina, que es otro fragmento para la obtención del carbendazim, se preparó por reducción en medio básico de la ortonitroanilina (58).



El producto se obtuvo puro una vez evaporado el disolvente a presión reducida, con un punto de fusión de 97-104°C. y un rendimiento del 80%. El espectro de RMP presenta en 3.3 ppm. un singlete que integra para 4 hidrógenos, que son intercambiables con agua deuterada propios del grupo -NH₂, en 6.6 ppm. un singlete que integra para 4 hidrógenos del anillo aromático disustituido (Espectro 16).

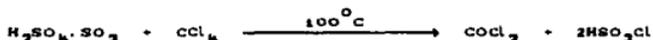
Se intentó también la reducción de la ortonitroanilina en presencia de polisulfuro de sodio (59).



A pesar de que se modificaron la concentración del polisulfuro de sodio presente en la reacción, la agitación, el tiempo de reacción y el orden de adición de los reactivos en la técnica, no se logró reducir la ortonitroanilina, por lo cual se descartó para su aplicación en este proyecto.

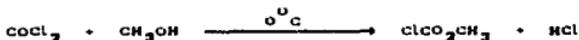
Cloroformiato de metilo

La reacción de obtención del cloroformiato de metilo, que es otro de los reactivos importantes en la síntesis del carbendazim consistió en dos etapas: la primera comprende la preparación del fosgeno por medio de ácido sulfúrico fumante al 23% y tetracloruro de carbono a 100°C. en condiciones anhidras (60).



El producto se almacenó a temperatura de -5°C. por medio de un baño de hielo seco, su caracterización no fue posible debido a que es un reactivo muy venenoso.

La segunda etapa consistió en preparar el cloroformiato de metilo por medio del fosgeno y alcohol metílico absoluto a 0°C. en condiciones anhidras (61).



Una buena agitación y la lenta adición del metanol son factores importantes para obtener el éxito de la reacción.

El producto se obtuvo puro una vez destilado en baño maría; se recuperó la fracción que destila entre 68 y 72°C. con un rendimiento del 60%. El espectro de IR mostro una banda fina en 2960 cm^{-1} del grupo metilo, en 1780 cm^{-1} una banda ancha e intensa del grupo carbonilo, en 1280 cm^{-1} una banda ancha propia de la unión C-O-C, en 1180 cm^{-1} dos bandas intensas propias de la unión C-O, en 810 cm^{-1} una banda fina propia de la unión C-Cl (Espectro 17).

A continuación se compararon los resultados obtenidos de la síntesis de carbendazim por cada uno de los métodos descritos para evaluar su aplicabilidad.

Los costos que se enlistan se calcularon para la producción del intermediario que reacciona con una mol de ortofenilendiamina, teniendo en cuenta el costo de los reactivos necesarios para la preparación de cada uno de los intermediarios y el valor de la ortofenilendiamina como \$ 0.93 dolares por mol, así mismo se calculó el precio para preparar una mol de carbendazim.

INTER.	\$ INTER./MOL ORTOFENILEM.	\$ INTER./MOL CARBENDAZIM	RENDIM.
a	\$2517.00	\$5585.00	31%.
b	\$2356.00	\$5406.00	73%.
c	\$1799.00	\$4788.00	60%.
d	\$3610.00	\$4819.00	75%.

nota : a: es O-metil-N-carbometoxisourea, b: es S-metil-N-carbometoxisourea sintetizado de la tiourea, c: es el Cianocarbamato de metilo y d: es S-metil-N-carbometoxisourea sintetizado del tiocianato de metilo.

El calculo de los costos se realizo a partir de los precios proporcionados por BASF y otros obtenidos del Chemical Marketing Reporter (anexo I).

ANEXO I

PRECIOS DE MATERIAS PRIMAS, PROPORCIONADOS POR BASF.

	U.S.A.	M.N.
ORTOFENILENDIAMINA.....	\$ 8.58	
ORTONITROANILINA.....	\$ 3.98	
ORTOCLORONITROBENCENO.....	\$ 1.47	
CLOROFORMIATO DE METILO.....	\$ 2.64	
CARBONATO DE ETILENO.....	\$ 1.85	
TIOUREA.....	\$ 2.18	
ANILINA.....	\$ 1.2	
TIOCIANATO DE POTASIO.....	\$ 1.64	
SULFATO DE DIMETILO.....	\$ 3.0	
UREA.....		\$ 370,00
CIANAMIDA DE CALCIO.....	\$ 1.85	
ANHIDRIDO ACETICO.....	\$ 1.33	
ACIDO ACETICO.....		\$ 1,670,00
ACIDO NITRICO.....		\$ 500,00
ACIDO SULFURICO.....		\$ 200,00
ACIDO CLORHIDRICO.....		\$ 100,00
ETER ETILICO.....		\$ 2,450,00
ACETONA.....		\$ 1,520,00
ACETATO DE ETILO.....		\$ 2,450,00
HIDROXIDO DE AMONIO.....		\$ 379,00
TIOCIANATO DE POTASIO.....	\$ 3.0	
HIDROXIDO DE SODIO.....		\$ 361,00

La obtención del Carbendazim por diferentes métodos comprobados en el laboratorio, trajo como consecuencia la evaluación de los resultados encontrados.

Los puntos en que se basa la evaluación de cada alternativa de síntesis son bajos costos de producción a nivel laboratorio con materia prima nacional asequible.

Al analizar cada método, observamos que la alternativa de síntesis que parte del O-metil-N-carbometoxiisourea muestra rendimientos bajos y condiciones de reacción extremas, esto al proyectarlo a nivel industrial trae un alto costo de producción por lo cual el método es descartado para su optimización.

Los métodos que parten de S-metil-N-carbometoxiisotiourea muestra altos rendimientos y condiciones de reacción suaves, pero los costo de su producción son muy altos debido a un mayor número de reactivos necesarios en la síntesis por lo cual fue otro de los métodos descartados para su reproducción.

Por último el método que parte del cianocarbamato de metilo es una alternativa que muestra rendimientos bajos pero costo de producción bajos comparados con las anteriores síntesis por lo cual es un método viable para su optimización y posible producción a nivel industrial.

Además se determinó que puede lograrse prever un menor costo en la preparación del carbendazim si se prepara la ortofenilendiamina y el cloroformiato de metilo.

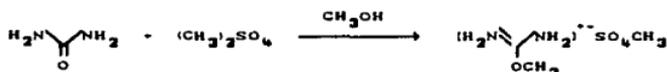
Cada una de las conclusiones descritas anteriormente indican que el método a través de cianamida de calcio es el más barato aunque no existe este producto en el mercado nacional, a diferencia de la urea.

PARTE EXPERIMENTAL

DESARROLLO EXPERIMENTAL

PREPARACION DEL CARBENDAZIM A PARTIR DE UREA:

Preparación de Sulfato de O-metilisourea.



METODO I

En un matraz de 100 ml. de 3 bocas equipado con agitación se disolvieron 13.0 g. (0.21 mol) de urea en 4 ml. de metanol, se agregaron lentamente 18.75 ml., 25 g. (0.19 mol) de sulfato de dimetilo. Terminada la adición se calentó la mezcla a 55-60°C. una hora, dejándose enfriar posteriormente hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un líquido viscoso. Se cuantificó la O-metilisourea presente, con un rendimiento del 40% de la cantidad teórica.

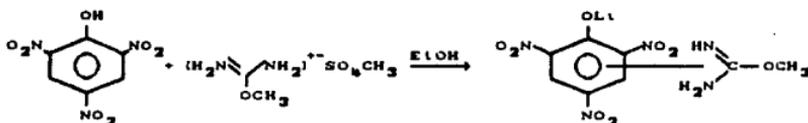


METODO II

A 30 g. (0.5 mol) de urea en un matraz de 100 ml. de 3 bocas equipado con agitación, embudo de adición, termómetro y refrigerante en posición de reflujo, se agregaron lentamente 47.37 ml., 63.04 g.

(0.5 mol) de sulfato de dimetilo a temperatura ambiente, terminada la adición se procedió a calentar gradualmente la mezcla hasta 112°C., la que se mantuvo durante tres horas, enseguida se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se le adicionó 50 ml. de acetona; se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. Se cuantificó la O-metilisourea presente, obteniéndose un rendimiento del 60% de la cantidad teórica.

CUANTIFICACION DE O-METILISOUREA POR EL METODO DEL PICRATO DE LITIO.



Se preparó una solución de picrato de litio 2 M., mezclando en un matraz Erlenmeyer de 100 ml., 45.82 g. (0.2 mol) de ácido picrico con 30 ml. de agua y se adicionó lentamente 7.38 g. (0.1 mol) de carbonato de litio, se agitó la mezcla hasta disolución total y se aforó a un volumen de 50 ml.. Se colocó en un matraz Erlenmeyer de 50 ml. una muestra de 0.518 g. de sulfato de O-metilisourea, se agregaron 4 ml. de etanol y 6 ml. de solución de picrato de litio y se agitó 5 min. la mezcla, enseguida se calentó a ebullición; terminado el calentamiento se dejó enfriar el producto y se mantuvo a 0°C. por toda la noche. Se separó por filtración un sólido, el cual se lavó con agua fría y se secó, su punto de fusión fue de 177°C.. La

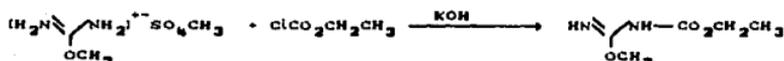
O-metilisourea presente en el complejo fué de un 60% de la cantidad teórica.

IR (cm^{-1}): 3440-3370 (NH_2^-); 3150 ($-\text{NH}-$); 1690 ($\text{C}=\text{N}$); 1560 (grupo aromático).

RMP (ppm): 3.5 (s,2H) (NH_2^- int. con D_2O); 4 (s,3H) ($-\text{OCH}_3$); 8.6 (s,1H) ($-\text{NH}-$ int. con D_2O); 8.8 (s,2H) (grupo aromático).

Pruebas preliminares en la síntesis del O-metil-N-carbometoxiisourea.

Síntesis del O-metil-N-carboetoxiisourea.



Utilizando fenolftaleína como indicador de control de pH.

Al matraz de reacción de la O-metilisourea se adicionaron 40 ml. de agua y tres gotas de fenolftaleína. Se enfrió la mezcla hasta 0°C . con un baño de hielo/sal, se ajustó el pH de la reacción con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (la coloración rosa presente en la reacción es indicativo que el pH esta en el intervalo deseado), se adicionó lentamente 6.21 ml., 7.05 g. (0.065 mol) de cloroformiato de etilo, restableciendo el pH con la solución alcalina.

Dado que no fué posible lograr el funcionamiento efectivo del indicador, se optó por un control de la reacción con un pHmetro.

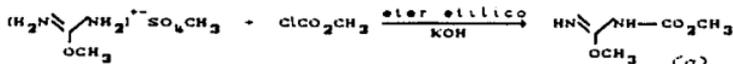
Utilizando pHmetro como indicador del control de pH.

Se agregaron 50 ml. de éter etílico en el matraz de 100 ml. de 3 bocas donde se llevó a cabo la reacción de la O-metilisourea, y se enfrió el matraz a 0°C. con un baño de hielo/sal, se ajustó el pH entre 8.5 a 9.5 por adición lenta de una solución de hidróxido de potasio 2.5 M., observando que la temperatura no sobrepasara los 5°C., se dejó en agitación 20 min. y se adicionaron lentamente 6.21 ml., 7.05 g. (0.065 mol) de cloroformiato de etilo, restableciendo el pH con la solución alcalina; se mantuvo la agitación por 30 min., se separó la fase orgánica de la reacción, se lavó con agua hasta un pH neutro y se secó con sulfato de sodio anhidro. Al evaporar el disolvente se obtuvo un líquido transparente con las características del producto requerido, el cual se refrigeró para evitar descomposición.

IR (cm^{-1}): 3500-3000 (-NH-); 2990 (C-H); 1630 (C=O); 1610 (C=N); 1300 (C-O).

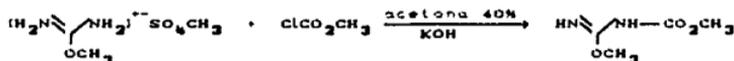
RMP (ppm): 1.1 (t,2H) (-CO₂CH₂CH₃); 3.3 (s,3H) (-OCH₃); 4 (c,3H) (-CO₂CH₂CH₃); 7.2 (s,1H) (-NH- int. con D₂O); 9.8 (s,1H) (NH= int. con D₂O).

Preparación de O-metil-N-carbometoxisourea.



METODO I

Al matraz de reacción de la O-metilisourea, se le agregaron 50 ml. de éter etílico y se enfrió a 0°C. con un baño de hielo/sal, ajustándose el pH de la reacción entre 8.5 a 9.5 con una solución de hidróxido de potasio 2.5 M., la adición fue lenta, observándose que la temperatura no sobrepasara los 5°C., se dejó en agitación al pH indicado por 20 min y se agregaron 5.01 ml., 6.14 g. (0.065 mol) de cloroformiato de metilo lentamente, restableciendo el pH inicial con la solución acuosa alcalina, se dejó la agitación durante 30 min. y se separó la fase orgánica de la reacción, que se lavó con agua hasta un pH neutro y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente, obteniéndose un líquido incoloro que se mantuvo en refrigeración para evitar su descomposición. El rendimiento de O-metilisourea fué del 28% de la cantidad teórica.



METODO II

Al matraz de reacción donde se preparó la O-metilisourea, se

adicionaron 50 ml. de acetona al 40% y se enfrió a 0°C. con un baño de hielo/sal, se ajustó el pH de la reacción entre 8.5 a 9.5 por la adición lenta de una solución acuosa de hidróxido de potasio 2.5 M., observando que la temperatura no sobrepasara los 5°C. La reacción se dejó en agitación durante 30 min. al pH indicado y enseguida se agregaron lentamente 5.01 ml., 6.14 g. (0.065 mol) de cloroformiato de metilo, restableciendo el pH de la reacción con la solución alcalina, terminada la adición se dejó en agitación la reacción por 30 min., inmediatamente se procedió a extraer el producto con porciones de 30 ml. de éter etílico de la fase acuosa de la reacción, al terminar de extraer el intermediario, se secó el éter etílico con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente, obteniéndose un líquido transparente el cual se refrigeró para evitar descomposición. El rendimiento de O-metilisourea fué del 10% de la cantidad teórica.

IR (cm^{-1}): 3400-3000 (-NH-); 2950 (C-H); 1660 (C=O); 1620 (C=N).

RMP (ppm): 3.3 (s,1H) (-NH- int. con D_2O); 3.5 (s,3H) ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$); 3.7 (s,3H) ($-\text{OCH}_3$); 7.9 (s,1H) (NH= int. con D_2O).

Síntesis del Carbendazim



METODO I

El intermediario O-metil-N-carbometoxiisourea que se obtuvo por el método I se colocó en un matraz de 100 ml. de 3 bocas, y se

adicionaron lentamente 4 ml. de 1,2 dicloroetano, 6 ml. de ácido acético y 3.78 g. (0.035mol) ortofenilendiamina y se calentó a 80°C. por 90 min.; la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, observándose la cristalización de un sólido, que se filtró, lavó con agua fría y se dejó secar; su punto de fusión fue de 336-340°C. con rendimiento del 31% de la cantidad teórica.

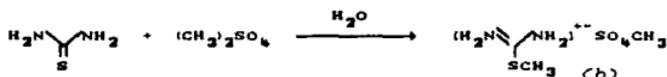
METODO II

El intermediario obtenido en el método II se colocó en un matraz de 100 ml. de 3 bocas y se adicionó gota a gota ácido clorhídrico concentrado hasta un pH menor de 6, se comenzó a agregar 3.57 g.(0.033 mol) de ortofenilendiamina lentamente, al término de esto se inició el calentamiento a reflujo por una hora, se dejó enfriar el matraz de reacción hasta la temperatura ambiente, observándose la cristalización de un sólido que se filtró, lavó y secó. El punto de fusión fue de 331-336°C., con un rendimiento del 10% de la cantidad teórica.

IR (cm^{-1}): 3320 (-NH-); 1630 (C=O); 1600 (grupo aromático).

PREPARACION DEL CARBENDAZIM A PARTIR DE TIUREA.

Preparación del Sulfato de S-metilisotiurea.



METODO I

2 g. (0.026 mol) de tiourea pulverizada en 20 ml. de agua se disolvieron en un matraz de 100 ml. de 3 bocas con agitación, se agregaron 1.51 ml., 2.01 g. (0.016 mol) de sulfato de dimetilo a temperatura ambiente, cuidando que esta no aumente en la adición del reactivo más allá de 5°C.. Al término de la adición se dejó en agitación durante 20 min. y se procedió a calentar a reflujo por espacio de una hora. No se logró aislar el intermediario de la reacción.



METODO II

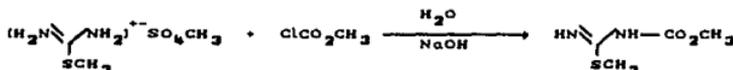
Se mezclaron 3 g. (0.039 mol) de tiourea con 1.5 ml. de agua en un matraz de 100 ml. de 3 bocas, se agitaron por 10 min. e inmediatamente se procedió a agregar 2.09 ml., 2.70 g. (0.021 mol) de sulfato de dimetilo gota a gota a temperatura ambiente, enfriando

ocasionalmente con un baño de hielo/agua, después de 30 min. de agitación la reacción procedió espontáneamente y se calentó a reflujo una hora posteriormente se enfrió el matraz hasta temperatura ambiente y se adicionaron 4 ml. de etanol al 95%, observándose la cristalización de un sólido que se filtró, se lavó con tres porciones de 2 ml. de etanol frío y se secó. Su punto de fusión fué de 235-240°C. con descomposición y un rendimiento del 56% de la cantidad teórica.

IR (cm⁻¹): 3300-3100 (NH₂⁻, NH=); 1650 (S-C=N).

RMP (ppm): 2.6 (s,3H) (-SCH₃); 4.7 (señal del disolvente).

Obtención del S-metil-N-metilcarboxiisotiurea.



Al matraz de reacción donde se obtuvo al intermediario S-metilisotiurea se enfrió a 0°C. con un baño de hielo/sal, se ajustó el pH de la reacción entre 6 a 7 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 25% cuidando que la temperatura no sobrepasara los 5°C., se adicionaron gota a gota de 4.72 ml., 5.82 g. (0.061 mol) de cloroformiato de metilo, restableciendo el pH inicial con la solución alcalina, al término de la adición y teniendo el pH adecuado, se procedió a hacer extracciones con cloruro de metileno, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el

disolvente, obteniéndose un sólido con punto de fusión de 145-150°C. y un rendimiento del 67% de la cantidad teórica.

IR (cm^{-1}): 3521 (-NH-, NH=); 2930 (C-H); 1752 (C=O).

RMP (ppm): 2.7 (s,3H) (-SCH₃); 3.8 (s,3H) (-CO₂CH₃).

Preparación del Carbendazim.

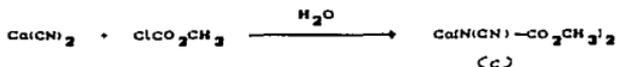


Al producto de la reacción anterior se agregaron lentamente 2.83 ml. de ácido acético y 2.6 g. (0.024 mol) de ortofenilendiamina y se procedió a calentar a 80°C. por dos horas, al término del calentamiento se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, observándose la formación de un sólido que se filtró, se lavó y se secó; con punto de fusión de 336-340°C. y un rendimiento del 73% de la cantidad teórica.

IR (cm^{-1}): 3320 (-NH-); 1630 (C=O); 1600 (grupo aromático).

PREPARACION DEL CARBENDAZIM A PARTIR DE CIANAMIDA DE CALCIO.

Preparación de Cianocarbamato de metilo.

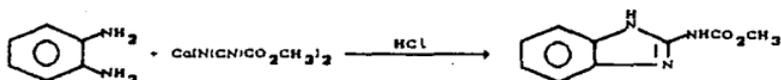


3 g. (0.037 mol) de cianamida de calcio técnica con 12 ml. de agua se mezclaron en un matraz de 100 ml. de 3 bocas y se adicionaron lentamente a temperatura ambiente 2.3 ml., 2.83 g. (0.03 mol) de cloroformiato de metilo, enfriando ocasionalmente con un baño hielo/agua, al término de la adición se dejó en agitación 20 min., enseguida se calentó por una hora entre 40 y 50°C., se filtró la suspensión en caliente y al filtrado se le hicieron extracciones con cloroformo, aislando la fase orgánica, esta se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente, se obtuvo un sólido que fué recristalizado de acetona y su punto de fusión fué 81-84°C.

IR (cm^{-1}): 2960 (C-H); 2260 (nitrilo); 1840 (C=O).

RMP (ppm): 3.9 (s,3H) ($\text{Ca}[\text{N}(\text{CN})-\text{CO}_2\text{CH}_3]_2$).

Preparación del Carbendazim.

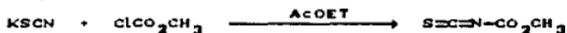


Al filtrado de la reacción anterior sin extracción se le agregaron 1.62 g. (0.015 mol) de ortofenilendiamina lentamente, y el pH de la reacción se ajustó a 3.5 con ácido clorhídrico concentrado; la mezcla se calentó a 90-98°C. 30 min.. Al término del calentamiento se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se observó la cristalización de un sólido que se filtró, se lavó con agua fría y se dejó secar, su punto de fusión fué 334°C., con un rendimiento del 60% de la cantidad teórica.

IR (cm^{-1}): 3320 (-NH-); 1630 (C=O); 1600 (grupo aromático).

PREPARACION DEL CARBENDAZIM A PARTIR DE TIOCIANATO DE POTASIO.

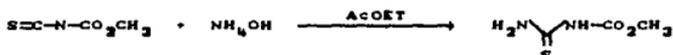
Preparación del carboximetiltiocianato.



4 g. (0.041 mol) de tiocianato de potasio con 28 ml. de acetato de etilo se mezclaron en un matraz de 100 ml. de 3 bocas equipado con agitación, se dejaron en agitación durante 15 min.,

inmediatamente se agregó a temperatura ambiente 3.47 ml., 4.25 g. (0.045 mol) de cloroformiato de metilo gota a gota, y se mantuvo la reacción en agitación 10 min., después se procedió a calentar a 64°C. por una hora. No se logró aislar este intermediario.

Preparación de N-metilcarboxitiourea.

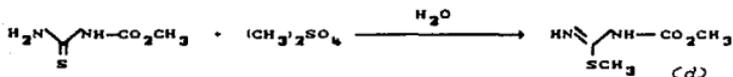


El intermediario preparado en la etapa anterior se enfrió a -3°C. con un baño de hielo/sal, se adicionaron lentamente 10.14 ml. de hidróxido de amonio al 28% y se dejó 15 min. en agitación la mezcla de reacción, se evaporó el acetato de etilo, obteniéndose un sólido de punto de fusión de 166°C y un rendimiento del 63% de la cantidad teórica.

IR (cm^{-1}): 3400-3300 (-NH₂); 3200 (-NH-); 1720 (C=O); 1220 (C=S).

RMP (ppm): 3.7 (s,3H) (-CO₂CH₃); 9.1 (d,2H) (NH₂- int. con D₂O); 10.9 (s,1H) (-NH- int. con D₂O).

Preparación del S-metil-N-metilcarboxiisotourea.



El producto aislado en la etapa anterior se mezcló con 20 ml. de agua en un matraz de 100 ml. de 3 bocas y se agregaron lentamente a temperatura ambiente 4.35 ml., 5.79 g. (0.046 mol) de sulfato de dimetilo. Terminada la adición, se calentó 30 min. a 45°C., se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se ajustó el pH a 6 con una solución de sosa al 25%; se extrajo el producto con éter etílico, separándose la fase orgánica, la cual se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente; se obtuvo un sólido que se filtró, lavó con agua fría y se dejó secar. Su punto de fusión fué de 145-150°C y un rendimiento del 69% de la cantidad teórica.

IR (cm⁻¹): 3521 (-NH-, NH=); 2930 (C-H); 1752 (C=O).

RMP (ppm): 2.7 (s,3H) (-SCH₃); 3.8 (s,3H) (-CO₂CH₃).

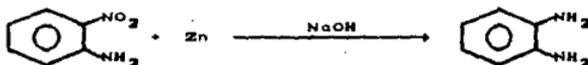
Preparación del Carbendazim.



Al matraz de la etapa anterior se agregaron lentamente 2.5 g. (0.023 mol) de ortofenilendiamina, 4 ml. de ácido acético y se dejaron en agitación 15 min., se calentó posteriormente dos horas a la temperatura de 85 a 95°C. Pasado el tiempo de calentamiento se enfrió a temperatura ambiente, observándose la formación de un sólido, que se filtró, se lavó con agua fría y se dejó secar, su punto de fusión de 335°C. y un rendimiento del 75% de la cantidad teórica.

IR (cm⁻¹): 3320 (-NH-); 1630 (C=O); 1600 (grupo aromático).

PREPARACION DE O-FENILENDIAMINA.



A partir de O-nitroanilina.

En un matraz de 100 ml. de 3 bocas equipado con agitación mecánica se mezclaron vigorosamente 1 g. (0.0072 mol) de

ortonitroanilina con 0.579 ml. de solución de hidróxido de sodio al 25% y 2.89 ml. de alcohol amílico. La mezcla se calentó a ebullición con un baño de agua, observando que el reflujo de la reacción fuera controlado. Al reflujar, la fuente de calentamiento de la reacción se retiró y se procedió a adicionar porciones de 0.2 g. de zinc polvo (hasta un total de 1.894 g.), al término de la adición, se comenzó a calentar a reflujo por una hora. El cambio de color de rojo a incoloro en la reacción indica el término de la reducción, por lo cual se detuvo el calentamiento y se filtró en caliente la mezcla, se lavó los residuos con porciones de alcohol etílico caliente; posteriormente el filtrado se trató con 0.5 g. de sulfito de sodio en caliente y se evaporó el disolvente, se enfrió a 0°C., se cristalizó un sólido con punto de fusión de 97-104°C. que corresponde al de la ortofenilendiamina; con un rendimiento del 80%.

RMP (ppm): 3.3 (s,2H) (-NH₂ int. con D₂O); 6.6 (s,2H) (anillo aromático).

PREPARACION DE CLOROFORMIATO DE METILO.



A partir de fosgeno. Se siguió la técnica descrita (61 y 62) como sigue:

En un matraz de 1 l. de 2 bocas equipado con refrigerante en posición de reflujo y embudo de adición. A la boca del refrigerante

se adaptó un tubo de desprendimiento conectado con un frasco vacío, a su vez éste conectado con dos frascos lavadores de ácido sulfúrico, la salida del segundo frasco lavador se conectó con otro frasco vacío y éste último conectado con el recipiente contenedor del fosgeno. Al matraz contenedor de 500 ml. de 3 bocas se enfrió con hielo seco y la salida del matraz se conectó a un tubo vertical con un embudo invertido, el cual se introdujo unos mm. en un recipiente con abundante solución al 10% de hidróxido de sodio.

En el matraz de 1 l. se colocó 217.4 ml., 400 g. (4.08 mol) de ácido sulfúrico fumante al 23%, se calentó en un baño de aceite a 100°C. y a esta temperatura se adicionaron lentamente 250.9 ml., 400 g. (2.6 mol) de tetracloruro de carbono, inmediatamente se reguló la corriente de fosgeno (burbujeo en los lavadores) por control de adición del tetracloruro de carbono. El rendimiento fue de 40% de la cantidad teórica.

nota: se utilizó papel indicador, el cual nos mostraba si existía alguna fuga en el sistema. Este papel se preparó impregnando papel filtro con una mezcla de p-dimetilaminobenzaldehído y difenilamina.

OBTENCION DEL CLOROFORMIATO DE METILO.



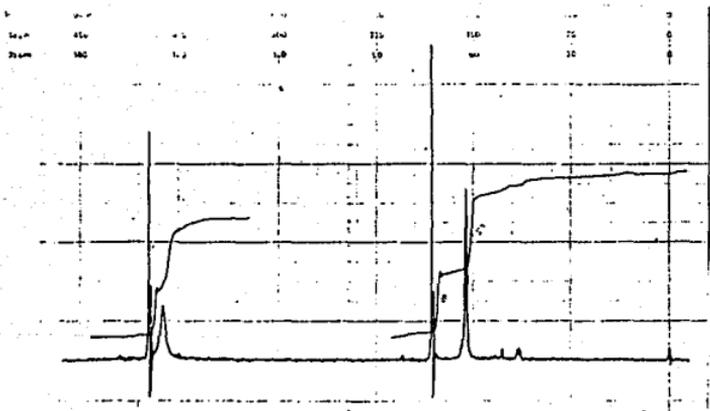
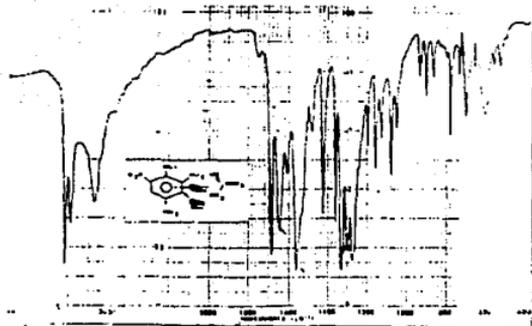
Se equipó al matraz colector del fosgeno rodeado de mezcla frigorífica, con un refrigerante en posición de reflujo, termómetro y un embudo de adición en el cual se colocó 12.6 g. (0.39 mol) de alcohol metílico absoluto. La boca superior del refrigerante lleva un

tubo de desprendimiento de gases que va directamente a un vaso que contiene solución de sosa concentrada, se agitó de vez en cuando el matraz y se dejó gotear el alcohol lentamente durante un período de 5 a 6 horas; al término de la adición, se calentó el matraz a 68°C., al llegar a esta temperatura, se interrumpe el calentamiento, se pasó la mezcla de reacción a un matraz de destilación fraccionada y se destiló en un baño maría, se colectó la fracción entre 68 y 72°C., el rendimiento fué de 60% de la cantidad teórica.

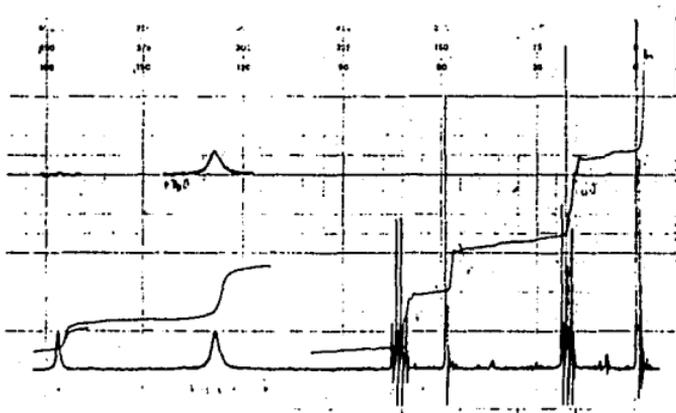
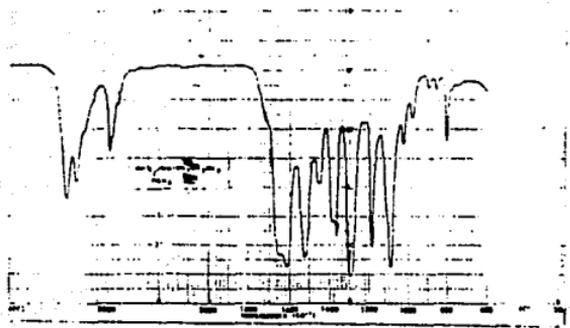
IR (cm^{-1}): 2960 (C-H); 1780 (C=O); 1180 (C-O); 1280 (C-O-C); 810 (C-Cl).

ESPECTROGRAMAS

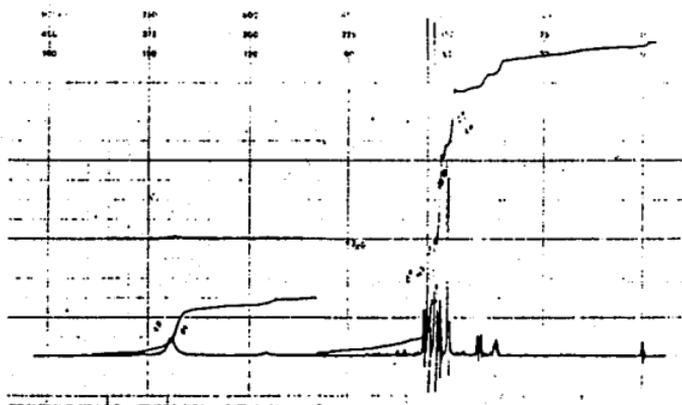
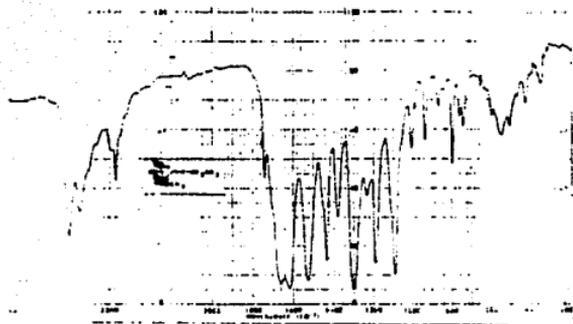
ESPECTRO 1 Y 2.



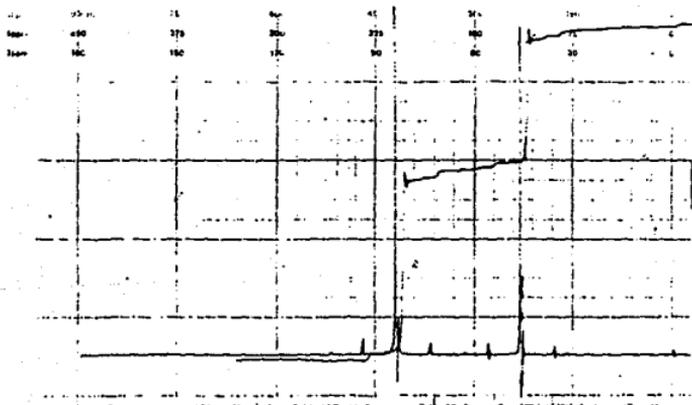
ESPECTRO 3 Y 4.



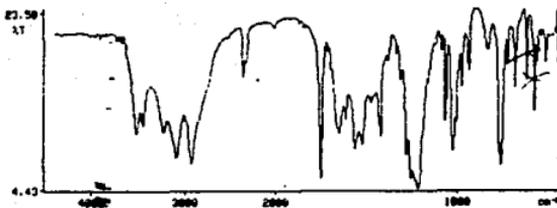
ESPECTRO S Y D.



ESPECTRO 7 Y 8.



ESPECTRO 9 Y 10.



USER CHEL28-02-90(22744)

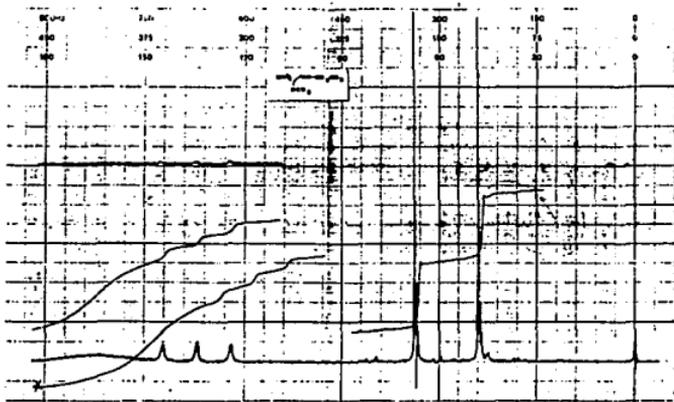
PEAK I 4400.0 450.0

PEAK I 4400.0 450.0

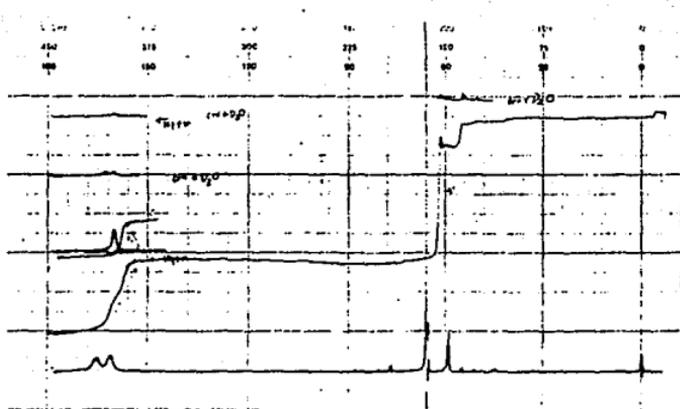
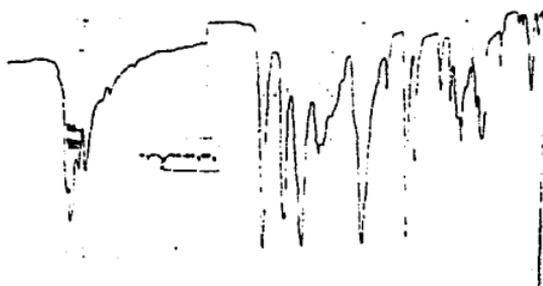
threshold 4.00% band

cm-1	I	cm-1	I	cm-1	I	cm-1	I
3521.9	10.58	3096.9	7.99	2930.7	7.38	2359.4	16.64
1752.2	5.20	1653.3	9.99	1559.9	7.87	1420.3	9.84
1218.7	4.61	1043.3	9.74	1025.4	8.70	937.0	14.70
760.3	7.15	684.5	15.02	668.0	15.83	616.8	15.10
574.5	12.48	514.5	17.72				

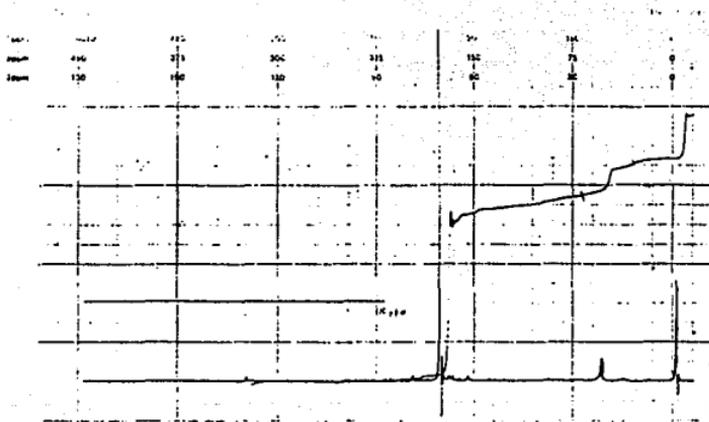
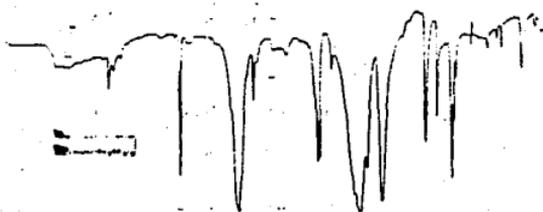
18 peaks found



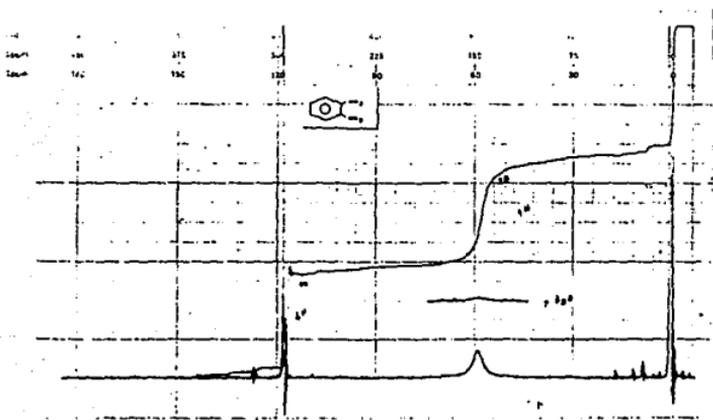
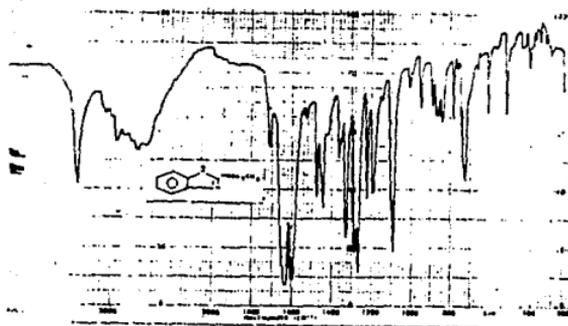
ESPECTRO 11 Y 12.



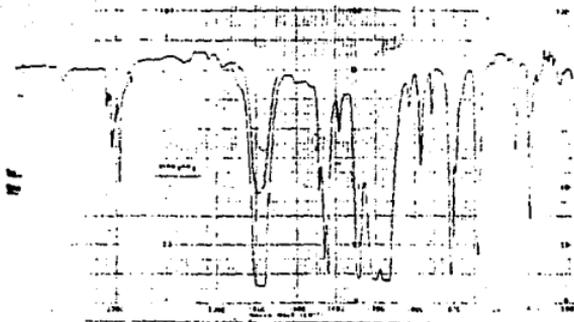
ESPECTRO 13 Y 14.



ESPECTRO 15 Y 16.



ESPECTRO 17.



RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se prepararon 3 intermediarios para la síntesis del carbendazim:

-O-metil-N-carbometoxiisourea a partir de urea, sulfato de dimetilo y cloroformiato de metilo; en medio heterogeneo (éter etílico-agua).

-S-metil-N-carbometoxiisotiourea a partir de tiourea, sulfato de dimetilo y cloroformiato de metilo; en medio acuoso.

-S-metil-N-carbometoxiisotiourea a partir de tiocianato de potasio, cloroformiato de metilo, hidróxido de amonio y sulfato de dimetilo.

-Cianocarbamato de metilo a partir de cianamida de calcio y cloroformiato de metilo; en medio acuoso.

Se calculó el costo de cada uno de ellos utilizando precios de materias primas proporcionados por BASF.

Se preparó ortofenilendiamina a partir de ortonitroanilina y zinc en medio básico.

Se preparó cloroformiato de metilo a partir de ácido sulfúrico fumante, tetracloruro de carbono y alcohol metílico seco.

Se obtuvo Carbendazim, haciendo reaccionar cada uno de los intermediarios con ortofenilendiamina.

Del cálculo de costos de cada uno de los métodos, se sugiere que el método para obtener Carbendazim por medio de cianamida de calcio es el más costeable, aunque este producto no existe en el mercado nacional.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. - Hobrecker, F.; *Ber.* 5, 920 (1872).
2. - Landerburg, A.; *Ber.* 8, 677 (1875).
3. - Phillips, M.A.; *J. Chem. Soc.* 2395 (1928).
4. - Phillips, M.A.; *J. Chem. Soc.* 1409-19 (1930).
5. - Roeder, C.H. and Day, A.R.; *J. Org. Chem.* 6, 25 (1941).
6. - Weidenhagen, R.; *Ber.* 69B, 2263-72 (1936).
7. - Ladenburg, A.; *Ber.* 10, 1123-31 (1877).
8. - Hinsberg, O.; *Ber.* 19, 2025 (1886).
9. - Ministry, S.H. and Guha, P.C.; *J. Indian Chem. Soc.* 7, 793 (1930).
10. - Ministry, S.H. and Guha, P.C.; *J. Indian Chem. Soc.* 7, 793 (1930).
11. - Hölljes, E.L. and Wagner, E.C.; *J. Org. Chem.* 9, 31-49 (1944).
12. - Auwers, K. von and Frese, E.; *Ber.* 59B, 539-55 (1926).
13. - K.K.W. Shen, U.S. Patent 3954792 (1976); *Chem. Abstracts* 86, 106628 (1977).
14. - J. Schulze, H. Tanneberg, H. Matschiner; *Z. Chem.* 20, 436 (1980); *Chem. Abstracts* 94, 156822 (1981).
15. - A.F. Pozharskii, V.V. Kuz'menko, A.M. Simonov; *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1105 (1971); *Chem. Abstracts* 76, 153676 (1972).
16. - H. Schilling, K. Trautner, P. Gallien, H. Matschiner; German Patent (DDRP) 149520 (1981); *Chem. Abstracts* 96, 142855 (1982).
17. - G. Pellizzari, A. Gaiter; *Gazz. Chim. Ital.* II 48, 151 (1918); *Chem. Abstracts* 13, 1584 (1919).

18. - R.A. Abramovitch, K. Schofield; *J. Chem. Soc.* 2326 (1955).
19. - D. Kifter, R. Levy; *C.R. Acad. Sci. Paris Ser. C* 267, 1730 (1968).
20. - Murray, J. A. and Dains, F.B.; *J. Am. Chem. Soc.* 119, 1537-46 (1921).
21. - I.G. Farbenindustrie A.-G (Herdieckerhoff, E., Zerweck, W., and Salkonski, H.); German Patent 617,544; *Chem. Abstracts* 30, 734 (1936).1936).
22. - A.M. Simonov, N.D. Vitkevich; *Zh. Obshch. Kim.* 30, 590 (1960); *Chem. Abstracts* 54, 24677 (1960).
23. - N.P. Bednyagina, I. Ya. Postovskii; *Zh. Obshch. Kim.* 30, 1431 (1960); *Chem. Abstracts* 55, 1587 (1961).
24. - V.K. Agrawal, S. Sharma; *Indian J. Chem.*, in press.
25. - Adams, C., Schlatter, R. (Du Pont de Nemours). *S. African* 6706,589 (1968); *Chem. Abstracts* 70:57837c.
26. - Adams, C., Schlatter, R. (Du Pont de Nemours). *S. African* 6906,326 (1970); *Chem. Abstracts* 73:120629r.
27. - Schlatter, R. (Du Pont de Nemours) *Ger. Offen.* 2,101,853 (1971); *Chem. Abstracts* 75:98572i.
28. - Du Pont de Nemours E.I.; *Fr. Adm.* 2,070,266 (1971); *Chem. Abstracts* 76:126977m.
29. - Schlatter, R., Adams, C. (Du Pont de Nemours) *U.S.* 3,997,553 (1976); *Chem. Abstracts* 86:121335x.
30. - Actor, P., Pagano, J. (Smithkline Corp.) *U.S. Reissue* 28,403 (1975); *Chem. Abstracts* 84:4950s.
31. - Moyno, J. (Rhône-Progil) *Ger. Offen.* 2,359,259 (1974); *Chem. Abstracts* 81:91526p.

- 32.- Soler, M. J.; Span. 450,099 (1976); Chem. Abstracts 88:105344k.
- 33.- Kovack, M., Nadasy, M., Pfeifer, F. (Nehézvegyar Kutató Intézet.) Hung. Tel. 2820 (1971); Chem. Abstracts 81:46204s.
- 34.- Sawicki, K., Bielska, M., Heinrich, R.; Pol. 94,209 (1977); Chem. Abstracts 90:1715975.
- 35.- Soler, J.; Span. 434,377 (1976); Chem. Abstracts 86:189942y.
- 36.- Yamakawa, H., Saito, Y., Hayashi, M., Ishikawa, N., Nagoya, T. (Sankyo Chemical) Japan Kokai 77,151,172 (1977); Chem. Abstracts 88:190826.
- 37.- (Nippon Chemical) Jpn. Tokkyo Koho JP 58 40,548 (83 40,548) (1983); Chem. Abstracts 100:139099r.
- 38.- Noyanalpan, N., Ucucu, U.; Gazi. Univ. Eczacilik Fak. Derg.; Chem. Abstracts 107:7118f.
- 39.- Litter, C., Richards, B., Klopping, H. (Du Pont de Nemours) Fr. 1,532,380 (1968); Chem. Abstracts 71:70598r.
- 40.- Adams, C., Wonnack, J. (Du Pont de Nemours) Ger. Offen. 2,133,658 (1972); Chem. Abstracts 76:99665z.
- 41.- Takiguchi, D. (Nippon Soda Co. Ltd.) Japan. Kokai 75 32,175; Chem. Abstracts 83:206261h.
- 42.- Watts, J. (Du Pont de Nemours) Ger. Offen. 2,204,43 (1973); Chem. Abstracts 79:115592t.
- 43.- Dransch, G., Hoerlein, G. (Farbwerke Hoechst A.-G.) Ger. Offen. 2,250,469 (1974); Chem. Abstracts 81:13512r.
- 44.- Bayer, A.G.; Ger. Offen. 2,227,919 (1973); Chem. Abstracts 80:82979
- 45.- Ishida, Y. (Yoshitomi Pharm. Ind.) Japan Kokai 76 34,161; Chem. Abstracts 85:108639j.

46. - Widdig, A., Kuehle, E. (Farbenfabriken Bayer A.) Ger. Offen. 1,932,297 (1971); Chem. Abstracts 74:7646s.
47. - Fawzi, M. (Du Pont de Nemours) U.S. 3,562,290; Chem. Abstracts 75:5896e.
48. - Fawzi, M. (Du Pont de Nemours, E.I.) U.S. 3,839,416; Chem. Abstracts 82:16834d.
49. - Miyasaki, Y., Takiyuchi, H., Kato, K. (Nippon Soda Co. Ltd.) Japan 75 01,039 (1975); Chem. Abstracts 83:10084h.
50. - Tsukibashi, T., Watanabe, I., Matsuzaki, Y., Himokawa, K. (Nippon Soda Co. Ltd.) Japan Kokai 77,100,471 (1976); Chem. Abstracts 88:89665.
51. - Kano, S., Kaeriyama, H. (Nippon Soda Co. Ltd.) Japan 75 01,040 (1975); Chem. Abstracts 83:10085.
52. - Tanneberg, H., Schulze, J., Matschiner, M., Naumann, S., Trautner, K., Schilling, H., Biering, H.; Ger.(East)DD 208,802 (1984); Chem. Abstracts 102:24617g.
53. - Werner, E.A.; J. Chem. Soc. 105, 923-932 (1914).
54. - Janus, J.W.; J. Chem. Soc. 154, 3551-3552 (1955).
55. - Iwai, T.; Tsunoda, T.; Yamamoto, I.; Kuronuma, H.; Jpn. Kokai Tokkyo Koho 8004,350; Chem. Abstracts 93: 71055c.
56. - Bruce, W.H.; J. Am. Chem. Soc. 26, 449-465 (1904).
57. - Organic Syntheses Coll. Vol. II; John Wiley & Sons, Inc.; 411-412; A REVISED EDITION OF ANNUAL VOLUMES X-XIX.
58. - Organic Syntheses Coll. Vol. II; John Wiley & Sons, Inc.; 501-503.
59. - Organic Reactions Vol. XX; John Wiley & Sons, Inc. 1973 USA.; 455-481.

60. - Giral, F.; *Productos Químicos y Farmacéuticos*; Vol. I; 614-618 (1946); Ed. Atlante.
61. - Giral, F.; *Productos Químicos y Farmacéuticos*; Vol. I; 619-621 (1946); Ed. Atlante.
62. - Vogel, Arthur I.; *Text Book of Practical Organic Chemistry including Qualitative Organic Analysis*; pag 984; Third Ed; editorial Longmans.