

384870

PATENTE DE INVENCION

SECCION	
CLASIFICACION	
CLASE	C07 A01
SUBCLASE	D N

Ref: Le A 12 523-Sp.

384870

Memoria Descriptiva

24 DC



sobre:

Procedimiento para la obtención de 2-amino-1,3,4-tiadiazolonas-(5) sustituidas en la posición 4.

Solicitante:

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

La presente invención se refiere a un procedimiento, químicamente peculiar, para la obtención de 2-amino-1,3,4-tiadiazolonas-(5) sustituidas en la posición 4, parcialmente conocidas, que representan valiosos productos intermedios para la

5.



obtención de agentes pesticidas.

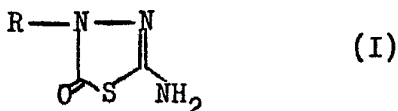
- Ya es sabido que las tiosemicarbazidas 1,4-disustituidas, bajo la reacción de fosgeno, se transforman en 2-amino-1,3,4-tiadiazolonas-(5) que contienen un sustituyente en la posición 4 y en el grupo amino [Ber. dtsh.Chem. Ges. 21, 2456 (1888); 23, 2821 (1890); 25, 3098(1892), 32, 1081 (1899)]. Además se ha descrito [Ber. dtsh.Chem. Ges. 21, 2456 (1888)] que bajo las mismas condiciones de reacción, es decir, por reacción de fosgeno en tolueno, de la 1-fenil-tiosemicarbazida, se forma un producto de reacción que no funde hasta los 270°C, al que se adjudicó la estructura de la 2-amino-4-fenil-1,3,4-tiadiazolona-(5) con un grupo amino sin sustituir. La realización ulterior de este ensayo demostró que este producto de reacción se compone de varios componentes y que la verdadera 2-amino-4-fenil-1,3,4-tiadiazolona-(5) de punto de fusión 152-153°C (véase ejemplo 2) no está contenida en cantidades demostrables. Hasta ahora, por lo tanto, no se ha logrado obtener una 2-amino-1,3,4-tiadiazolona-(5) sustituida en la posición 4 con un grupo amino sin sustituir.
- Para la obtención de la 2-amino-1,3,4-tiadiazolona-(5) sin sustituir en la posición 4 se han descrito dos procedimientos diferentes que se basan [Ber. dtsh. Chem. Ges. 29, 2506 (1896)] en que 1-carbamoil-tiosemicarbazida se calienta con ácido clorhídrico concentrado ó [J.C. em Soc. 1958, 1506] en que el éster etílico del ácido tiosemicarbazida-carboxílico se calienta con anhídrido acético y el producto de reacción se saponifica a continuación en forma ácida. Estos dos procedimientos



tos no se podían aplicar para la obtención de 2-amino-1,3,4-tiadiazolonas-(5), sustituidas en la posición 4.

Se ha descubierto ahora que se pueden obtener las 2-amino-1,3,4-tiadiazolonas-(5), sustituidas en la posición 4, de fórmula:

5.



10. en la que R significa un resto alquilo o alquenoilo con 1 - 8 átomos de carbono, que en caso dado está sustituido por alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenoilo, furilo o arilo, que a su vez puede estar sustituido por halógeno, alquilo, dialquilamino, alcoxi y/o haloalquilo; o por un resto cicloalquilo con 3 - 12 átomos de carbono ó por un resto arilo, en caso dado sustituido por alquilo, halógeno, haloalquilo, grupos nitro y/o alcoxi, en forma unitaria y con buenos rendimientos, si tiosemicarbazidas sustituidas en la posición 1 de fórmula:

15.



20. en la que R tiene el significado arriba indicado, se hacen reaccionar, a temperatura elevada, con fosgeno, en presencia de agua y, en caso dado, en presencia adicional de un disolvente orgánico inerte.

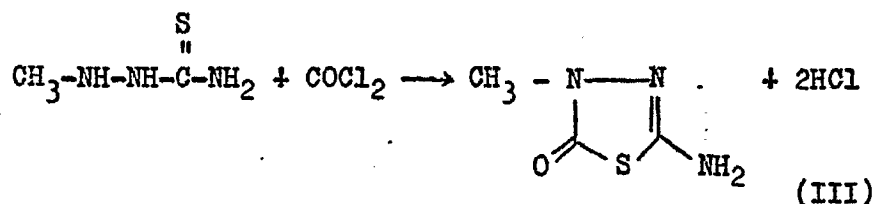
Es de considerar como extraordinariamente sorprendente que la reacción según la presente invención se desarrolla de forma ampliamente unitaria en la direc-

- 4 - 384870



ción indicada, mientras en la reacción análoga, en un disolvente orgánico, se obtienen otros productos.

Empleando fosgeno y 1-metil-tiosemicarbazida como compuestos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas:



- Las tiosemicarbazidas sustituidas en la posición 1, empleadas como productos de partida, están en general definidas por la fórmula (II). En la fórmula (II), R significa preferentemente restos alquilo con 1-8 átomos de carbono y restos alquenoilo con 2-4 átomos de carbono, que pueden ser de cadena recta o ramificada.
- Estos restos hidrocarburo pueden estar también sustituidos, preferentemente por grupos alcoxi con 1-4 átomos de carbono, o por grupos cicloalquilo o bien cicloalquenoilo, que se componen de 3 - 12 miembros de anillo y, además, pueden contener otros anillos condensados, o por furilo o por uno o varios grupos fenilo o naftilo, que además pueden estar sustituidos, en caso dado, por halógeno, grupos alquilo, dialquilemino y/o alcoxi, preferentemente, en cada caso, con 1-4 átomos de carbono en el resto alquilo y/o haloalquilo, preferentemente trifluorometilo, difluorclorometilo y similares. R puede significar además, preferentemente un resto cicloalquilo con 3-12 átomos de carbono en el anillo, así como un resto fe



nilo o naftilo que, a su vez, puede estar sustituido, preferentemente, por halógeno, alquilo y alcoxi, en cada caso con 1 - 4 átomos de carbono, así como por haloalquilo, especialmente trifluorometilo y difluorclorometilo y/o grupos nitro.

Como ejemplos de las tiosemicarbazidas sustituidas en la posición 1, a emplear según la presente invención, sean mencionados en detalle:

- 1-metil-tiosemicarbazida
- 10. 1-etil-tiosemicarbazida
- 1-propil-tiosemicarbazida
- 1-isopropil-tiosemicarbazida
- 1-butil-tiosemicarbazida
- 1-sec.butil-tiosemicarbazida
- 15. 1-(1,2,2-trimetil-propil)-tiosemicarbazida
- 1-(2-etil-hexil)-tiosemicarbazida
- 1-(2-etoxi-etil)-tiosemicarbazida
- 1-alil-tiosemicarbazida
- 1-buten-(2)-il-tiosemicarbazida
- 20. 1-(1-ciclopropil-etil)-tiosemicarbazida
- 1-ciclohexilmetil-tiosemicarbazida
- 1-ciclohexen-(3)-il-metil-tiosemicarbazida
- 1-bencil-tiosemicarbazida
- 1-(4-cloro-bencil)-tiosemicarbazida
- 25. 1-(2,4-diclorobencil)-tiosemicarbazida
- 1-(4-metil-bencil)-tiosemicarbazida
- 1-(4-butil-bencil)-tiosemicarbazida
- 1-(4-metoxi-bencil)-tiosemicarbazida
- 1-(4-dimetilamino-bencil)-tiosemicarbazida
- 30. 1-(4-trifluormetil-bencil)-tiosemicarbazida



- 1-(1-fenil-etil)-tiosemicarbazida
- 1-(2-fenil-etil)-tiosemicarbazida
- 1-(3-fenil-propil)-tiosemicarbazida
- 1-difenilmetil-tiosemicarbazida
- 5. 1-(1-naftil-(2)-etil)-tiosemicarbazida
- 1-furfuril-tiosemicarbazida
- 1-ciclopropil-tiosemicarbazida
- 1-ciclopentil-tiosemicarbazida
- 1-ciclohexil-tiosemicarbazida
- 10. 1-(4-metil-ciclohexil)-tiosemicarbazida
- 1-ciclododecil-tiosemicarbazida
- 1-tetrahidro-naftil-tiosemicarbazida
- 1-fenil-tiosemicarbazida
- 1-(4-metil-fenil)-tiosemicarbazida
- 15. 1-(4-cloro-fenil)-tiosemicarbazida
- 1-(3,4-dicloro-fenil)-tiosemicarbazida
- 1-(4-fluor-fenil)-tiosemicarbazida
- 1-(4-bromo-fenil)-tiosemicarbazida
- 1-(4-yodo-fenil)-tiosemicarbazida
- 20. 1-(4-trifluormetil-fenil)-tiosemicarbazida
- 1-(2-cloro-4-trifluormetil-fenil)-tiosemicarbazida
- 1-(2-nitro-fenil)-tiosemicarbazida
- 1-(2,4-dinitro-fenil)-tiosemicarbazida
- 1-(4-metoxi-fenil)-tiosemicarbazida
- 25. 1-naftil-(1)-tiosemicarbazida
- 1-naftil-(2)-tiosemicarbazida

Las tiosemicarbazidas utilizables como productos de partida son en parte conocidas, asi por ejemplo, las tiosemicarbazidas de fórmula (II) en las cuales R significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobuti

384870



- lo, sec.butilo, terc.butilo, ciclopentilo, bencilo, α -metil-bencilo o fenilo [Acta Chem. Scand. 22 1-50 (1968), Ann. 212, 325 (1882) y J. Chem. Sch. 1950, 1582-1584]. Las tiosemicarbazidas sustituidas en la
5. posición 1, aún desconocidas, se pueden obtener, por regla general, según métodos generalmente conocidos, por ejemplo, por reacción de hidrazinas monosustituidas con sales del ácido sulfocianico o por reducción de tio semicarbazonas con boranato de sodio.
10. Para la realización de la reacción entre las tiosemicarbazidas sustituidas en la posición 1 y fosgeno es de importancia decisiva la presencia de agua. Si la tiosemicarbazida posee suficiente solubilidad en agua, como mínimo en las temperaturas de trabajo empleadas, entonces se puede efectuar la reacción en agua solamente.
15. Con las tiosemicarbazidas de difícil solubilidad en agua se emplea ventajosamente un disolvente orgánico no miscible con agua y se trabaja así en sistema bifásico.
20. Como disolvente orgánico se emplean preferentemente aquellos que tienen un punto de ebullición que se encuentra por encima de las temperaturas de trabajo y que no se modifican apreciablemente por la influencia del ácido clorhídrico o el fosgeno. Preferentemente, se emplean por esta razón hidrocarburos, tales como fracciones de bencina de punto de ebullición elevado, benceno, tolueno, xileno ó hidrocarburos clorados, por ejemplo, tetracloruro de carbono, hexacloroetano, clorobenceno.
25. Como en el transcurso de la reacción se libera cloruro de hidrógeno y, por esta razón, en la fase acuosa
- 30.

- 8 - 384870



se forma ácido clorhídrico, se puede comenzar la reacción, en el sentido indicado, desde un principio también en un medio ácido mineral, por ejemplo, en ácido clorhídrico, en lugar de en agua.

5. Normalmente no se precisan ^{agentes}/auxiliares ulteriores para la realización de la reacción. A veces puede ser, sin embargo, conveniente, al trabajar en sistema bifásico, emplear pequeñas cantidades de emulsionante para lograr una mejor mezcla entre sí de las fases.

10. Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 25 y 100°C, preferentemente entre 60 y 90°C.

15. Por lo general se trabaja a presión normal. Las reacciones se pueden efectuar también en un recipiente cerrado, formándose entonces una presión determinada esencialmente por la presión del vapor del medio de reacción, el cloruro de hidrógeno liberado o bien el dióxido de carbono que se forma.

20. Para lograr un desarrollo ampliamente cuantitativo de la reacción se debe emplear, como mínimo, la cantidad de fosgeno equimolar referida a la tiosemicarbazida empleada. Como en el medio acuoso, sin embargo, se presenta también siempre una hidrólisis parcial del fosgeno a cloruro de hidrógeno y dióxido de carbono, se recomienda emplear el fosgeno en exceso, siendo, por regla general, suficiente un exceso de un 15 - 25 % de la cantidad estequiométrica.

25. La elaboración se efectúa en forma sencilla mediante filtración de los preparados de reacción enfriados. Al trabajar en sistema bifásico se puede aumentar
- 30.



el rendimiento frecuéntemente por evaporación de la fase orgánica separada.

Las 2-amino-1,3,4-tiadiazolonas-(5) sustituidas en la posición 4, de la presente invención, son valiosos productos intermedios para la obtención de agentes pesticidas. En parte poseen ellos mismos propiedades biocidas, por ejemplo, herbicidas, lo que se desprende de los ejemplos de aplicación descritos a continuación (véase la comprobación del 2-amino-4-fenil- ó bien 2-amino-4-ciclohexil-1,3,4-tiadiazolona-(5) en el ensayo de post-emergencia según el ejemplo A).

Así, las sustancias de la presente invención son especialmente adecuadas para destruir totalmente las malas hierbas de hojas anchas, tales como Sinapis, Chenopodium, Galinsoga y Stellaria. Sin embargo, también se dañan, casi hasta la destrucción, las plantas de cultivo dicotiledóneas, tales como la remolacha y el algodón. Por el contrario quedan totalmente indemnes en su crecimiento las plantas herbáceas, tales como el trigo, la avena y el mijo. Otras 2-amino-1,3,4-tiadiazolonas-(5) tienen un cuadro de acción similar, de manera que su empleo es posible como agente herbicida selectivo en el cultivo de plantas herbáceas, por ejemplo el trigo.

Ejemplo A

25. Ensayo de post-emergencia.

Disolvente: 5 partes en peso de acetona

Emulsivo: 1 parte en peso de alquilarilpoliciglicoléter.

Para la obtención de una preparación apropiada de sustancia activa, se mezcla una parte en peso de sustancia activa con la cantidad indicada de disolvente, se agre

384870²⁴



ga la cantidad indicada de emulsivo y a continuación se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

5. La preparación de sustancia activa es pulverizada sobre las plantas de ensayo que tienen una altura de aproximadamente 5 a 15 cm, hasta estar justamente húmedas como de rocío. Al cabo de tres semanas, se determina el grado de daños en las plantas y se clasifica con los índices 0 a 5, significando:

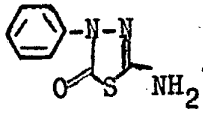
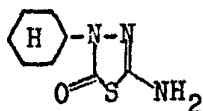
- 10. 0 ningún efecto,
- 1 manchas aisladas de leve quemadura,
- 2 daños marcados en las hojas,
- 3 hojas individuales y partes de tallo parcialmente muertas,
- 15. 4 planta parcialmente destruida,
- 5 planta totalmente muerta.

Las sustancias activas, las concentraciones de las sustancias activas y los resultados se desprenden de la tabla a continuación.

20.

T A B L A

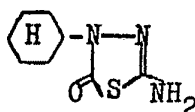
Ensayo de post-emergencia

Sustancia activa	Concentración de sustancia activa %	Chenopodium	Sinapis	Avena	Trigo	Judías
	0,2	4 - 5	4 - 5	2	1	2
	0,2	4	4 - 5	2	2	1



Ejemplo 1

384870



173 g (1 mol) de 1-ciclohexil-tiosemicarbazida se suspenden en 1250 cc de agua, Se calienta a 80°C y a esta temperatura se introducen, durante unas 3 horas en total, 125 g (= 1,25 moles) de fosgeno. Se enfría a 15°C se filtra con succión el producto de reacción y se seca a 100°C. Este ya está en forma cromatográficamente pura.

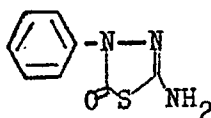
Rendimiento: 145 g (73 % de la teoría) de 4-ciclohexil-2-amino-1,3,4-tiadiazolona-(5), p.f. 185°C (butanol).

La 1-ciclohexil-tiosemicarbazida, necesaria como producto de partida, se obtiene como sigue:

171 g (1 mol) de ciclohexanon-tiosemicarbazida se disuelven en caliente en una mezcla de 350 cc de etanol y 20 cc de agua. Bajo el calor de ebullición se gotea la solución de 100 g de boranato de sodio en 200 cc de agua. La mezcla se hierve aún durante 3 horas bajo reflujo, después se enfría, se diluye con 300 cc de agua y se neutraliza con ácido clorhídrico. Los cristales separados se filtran con succión y se secan.

Rendimiento: 130 g (75 % de la teoría). p.f. 145-146°C (etanol).

Ejemplo 2



- 12
384870

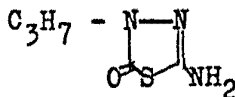


5. 167 g (1 mol) de 1-fenil-tiosemicarbazida se suspenden en una mezcla de 600 cc de agua y 600 cc de tolueno. Se calienta a 80°C y a esta temperatura se introducen, bajo fuerte agitación, 125 g (1,25 moles) de fosgeno. A continuación se enfría a 10-15° y el cristalizado se separa por filtración con succión. Este se seca a 100°C y después se recrystaliza en tolueno con lo que queda una parte insoluble.

10. Rendimiento: 91 g (47 % de la teoría) de 4-fenil-2-amino-1,3,4-tiadiazolona-(5). p.f. 152-153°C.

La 1-fenil-tiosemicarbazida necesaria como producto de partida es conocida [Ann. 212, 325 (1882)].

Ejemplo 3



15. 133 g (1 mol) de 1-propil-tiosemicarbazida se suspenden en 1 litro de agua de 80°. A esta temperatura se introducen, en el plazo de 3 horas, 125 g (1,25 moles) de fosgeno. El producto que se precipita después de enfriar, se filtra con succión y se desecha (éste tiene después de recrystalizar en etanol un punto de fusión de 200 - 202°C y, contrario al producto esperado, es soluble en álcalis, cantidad: 19 g). El filtrado se evapora en vacío y el residuo que queda se recrystaliza en poca agua.

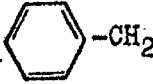

20. Rendimiento: 68,5 g (43 % de la teoría) de 4-propil-2-amino-1,3,4-tiadiazolona-(5). p.f. 79-80°C.

25. La 1-propil-tiosemicarbazida, necesaria como producto de partida, se obtiene análogamente al ejemplo 1.

- 13 - 384870

En forma análoga a los ejemplos 1 a 3 se pueden obtener las 2-amino-1,3,4-tiadiazolonas-(5) sustituidas en la posición 4 de fórmula general (i).

T A B L A

Ejemplo No.	R	Punto de fusión (°C)
4	C_2H_5	106 - 108
5	$(CH_3)_2CH$	138 - 139
6	$n-C_4H_9$	208 - 210
7		240 - 242
8		254 - 256

- N O T A -

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También

10.

se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 25 de octubre, bajo el número P 19 53 811.5, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENT

15.



- 15 -

384870

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas
entre 60 y 90°C.

5. 4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1,
2 y 3, caracterizado porque la reacción se efectúa en
un recipiente cerrado bajo su presión propia.

10. 5^a.- Procedimiento para la obtención de 2-amino-
1,3,4-tiadiazolonas-(5) sustituidas en la posición 4, tal
y como queda sustancialmente descrito en la presente Me-
moria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid 24 OCT. 1970

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACZBO Y MODET
p. p. Firmado A. GARCIA BRAVO

