



cofd

43025

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, Indianapolis,
Indiana 46206, USA.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA PREPARAR
COMPUESTOS DE AMINOTIADIAZOL.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 399.679 del 21.9.73.

20 SEP 1977

1

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de compuestos de 2-amino-5-alkil-1,3,4-tiadiazol, haciendo reaccionar un ácido alifático y una tiosemicarbazida en un medio de ácido mineral que comprende de 15 a 35 por ciento de ácido sulfúrico y de 65 a 85 por ciento de ácido polifosfórico en peso.

5

Los compuestos de 2-amino-5-alkil-1,3,4-tiadiazol se preparan convencionalmente acilando una 4-alkiltiosemicarbazida y ciclodeshidratando el producto resultante.

10

La ciclodeshidratación se lleva a cabo usualmente en presencia de ácido polifosfórico o de ácido sulfúrico concentrado [ver M. Ohta y T. Higashijima, J. Pharm. Soc. Japon 72, 376 (1952), E. Haggarth J. Chem. Soc. 1163 (1949)]7.

15

Otros métodos bien documentados de ciclodeshidratación involucran el empleo de ácido polifosfórico, de pentacloruro de fósforo, o de cloruros de ácido como agentes catalíticos.

20

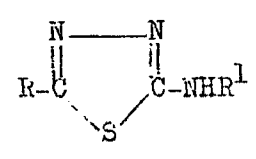
Es un propósito de esta invención emplear un medio de ácido mineral mixto para la ciclodeshidratación para proporcionar rendimientos mejorados de compuestos de 2-amino-5-alkil-1,3,4-tiadiazol.

25

Los compuestos proporcionados por esta invención se hacen reaccionar con alkylisocianatos para preparar 1-(5-alkil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,3-dialkyl ureas que son útiles como herbicidas.

30

Esta invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar un compuesto de 2-amino-5-alkil-1,3,4-tiadiazol representado por la fórmula





1 en donde R es alquilo de C₁-C₇ y R¹ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ haciendo reaccionar equivalentes molares de un ácido alifático representado por la fórmula RCOOH y una 4-alquil-3-tiosemicarbazida representada por la fórmula:



para proporcionar in situ una aciltiosemicarbazida intermediaria y ciclodeshidratando el intermediario en ácido mineral, la cual mejora comprende emplear un medio de ácido mineral mixto que comprende de 65 a 85 por ciento de ácido polifosfórico y de 15 a 35 por ciento de ácido sulfúrico en peso para acilación y ciclodeshidratación.

10 El término "alquilo de C₁-C₇" incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 3-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2-metil-2-butilo, neopentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, 4-metil-1-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-1-butilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo o 2-etil-2-butilo.

15 Se incluyen en la lista anterior, grupos ilustrativos para R¹ cuando éste representa "alquilo de C₁-C₆".

20 Los materiales de partida requeridos para el procedimiento son comercialmente disponibles o se preparan mediante métodos conocidos en el arte. Son representantes de ácidos alifáticos que pueden emplearse en el procedimiento, ácido acético, ácido propionico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido valérico, ácido

25

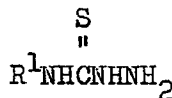
30



20 SEP 1974

1 hexanoico o ácido heptanóico.

Las tiosemicarbazidas requeridas representadas por la fórmula



5 en donde R¹ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆, son comercialmente disponibles o se preparan haciendo reaccionar un isotiocianato de la fórmula R¹-N=C=S, con hidrazina. Son representantes de tales tiosemicarbazidas, tiosemicarbazida, 4-metil-3-tiosemicarbazida, 4-etil-3-tiosemicarbazida, 4-propil-3-tiosemicarbazida, 4-isopropil-3-tiosemicarbazida, 4-butil-3-tiosemicarbazida, 4-t-butil-3-tiosemicarbazida, 4-pentil-3-tiosemicarbazida, 4-neopentil-3-tiosemicarbazida, o 4-hexil-3-tiosemicarbazida.

15 Se conoce en la técnica el empleo de ácido sulfúrico o de ácido polifosfórico solos para ciclodeshidratar 1-acil-4-alquiltiosemicarbazidas para producir compuestos de 2-amino-5-alquil-1,3,4-tiadiazol (ver la patente de los Estados Unidos nº 2799683). La presente invención emplea un medio de ácido mineral mixto que comprende de 15 a 35
20 por ciento de ácido sulfúrico y de 65 a 85 por ciento de ácido polifosfórico (APF) en peso para la ciclodeshidratación, para proporcionar rendimientos mejorados de compuestos 2-amino-5-alquil-1,2,4-tiadiazol que no se logran mediante el empleo de cualquier ácido solo.

25 Por ejemplo, cuando se prepara 2-t-butil-5-metil-amino-1,3,4-tiadiazol a partir de ácido piválico y 4-metil-3-tiosemicarbazida en ácido sulfúrico a una temperatura de ciclodeshidratación de 105°C el rendimiento es de aproximadamente 70 por ciento. Cuando se emplea APF para la ciclodeshidratación bajo condiciones similares, el rendimiento
30

20 SEP.



1

to del producto es de aproximadamente 80 por ciento. El rendimiento de 2-t-butil-5-metilamino-1,3,4-tiadiazol es de por lo menos 90 por ciento cuando se emplea la mezcla de ácido sulfúrico-ácido polifosfórico.

5

La escala preferida de la mezcla ácida es de 20 a 33% de ácido sulfúrico y de 67 a 80 por ciento de ácido polifosfórico. Se prefiere particularmente la mezcla de ácido que comprende 25 por ciento de ácido sulfúrico y 75 por ciento de APF con la cual se obtienen rendimientos máximos. Son adecuadas relaciones de ácidos más amplias pero son menos económicas. A medida que se incrementa el contenido de APF más allá de 80 por ciento, los rendimientos empiezan a disminuir aunque son aun significativamente más elevados que aquellos obtenidos con APF o ácido sulfúrico solo.

10

15

Los ácidos empleados son ácidos comerciales y el APF es el ácido polifosfórico ordinario que contiene de 82 a 86 por ciento de F_2O_5 . Los ácidos se mezclan íntimamente antes de la adición de los reactivos. El ácido polifosfórico es muy viscoso y los ácidos tienden a separarse en capas cuando se vierten juntos. Dicha formación de capas, si no se corrige producirá como resultado la descomposición de los reactivos o rendimientos inferiores de producto menos puro. La cantidad de mezcla de ácido no es crítica; sin embargo, se utiliza suficiente medio ácido mixto para obtener una mezcla agitable a la temperatura de ciclodeshidratación.

20

25

30

Preferiblemente, se agrega primero el reactivo de tiosemicarbazida a la mezcla de ácido fría y se agrega a la misma un equivalente molar del ácido alifático apropiado.

20 SEP 1955

1 do. Cuando se emplea adición en porciones, se agregan ali-
cuotas equivalentes molares de los reactivos en la forma
preferida.

5 Inicialmente la temperatura de la mezcla de ácido
se mantiene entre aproximadamente 10°C y 20°C durante la
adición de los reactivos para evitar la descomposición
de la tiosemicarbazida. En el frío, antes de la ciclodes-
hidratación, el ácido alifático y la tiosemicarbazida re-
accionan para producir una aciltiosemicarbazida in situ,
10 que sufre de ciclodeshidratación a temperaturas elevadas
para proporcionar la porción de tiadiazol. La ciclodeshi-
dratación se completa calentando la mezcla de reacción a
temperaturas entre aproximadamente 100°C y 120°C. La tem-
peratura de ciclodeshidratación preferida es de aproxima-
15 damente 105° a 110°C. en la cual ocurre la formación de
tiadiazol en aproximadamente 3 horas. El periodo de calen-
tamiento varía inversamente a la temperatura. Las tempera-
turas inferiores a aproximadamente 100°C usualmente requie-
ren de un periodo de reacción ineconómicamente prolongado
20 aún cuando la reacción tenga lugar a estas temperaturas
inferiores.

Después de que se completa la ciclodeshidratación
preferiblemente a 105°C la mezcla de reacción se diluye
con agua, la temperatura se hace descender y el ácido se
25 neutraliza para proporcionar la base libre de aminotiadia-
zol. Cualquier hidróxido de metal alcalino tal como el
hidróxido de sodio o de potasio es adecuado para propor-
cionar un pH de 6,8-7,3 en el cual precipita la base li-
bre. Se utiliza también convenientemente hidróxido de amo-
30 nio.



1

5

10

15

20

25

30

El producto de aminotiadiazol insoluble se recupera usualmente mediante métodos de filtración convencionales. Sin embargo, el producto puede tambien extraerse en una fase orgánica, preferiblemente un solvente de hidrocarburo aromático por conveniencia al llevar a cabo operaciones químicas ulteriores. Por ejemplo, después de que se completa la ciclodeshidratación, se agregan a la mezcla de reacción agua, y preferiblemente tolueno. La mezcla se neutraliza y la base libre de aminotiadiazol se extrae a la capa de tolueno. Las capas se separan y la solución de tolueno que contiene el producto se seca azeotrópicamente. Se agrega a la misma el isocianato apropiado y la mezcla se calienta de 1 a 2 horas a una temperatura de aproximadamente 85°C a 90°C, para proporcionar una 1-(5-alquiltiadiazolil)-1,3-dialquilurea, útil como herbicida. El término solvente de hidrocarburo aromático, según se utiliza en la presente, significa benceno y sus derivados alquilados tales como tolueno, o-clorotolueno y etilbenceno, así como tambien los diversos xilenos o-, m- y p-xileno.

Al llevar a cabo el procedimiento de la presente se enfria a aproximadamente 10°C una mezcla preferida que comprende 25 por ciento de ácido sulfúrico y 75 por ciento de ácido polifosfórico (APF). Se agrega la tiosemicarbazida apropiada a la mezcla de ácido frio, después de lo cual se agrega un equivalente molar del ácido alifático requerido, mientras que la temperatura de la mezcla de ácido se mantiene entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 20°C. Después de que se agregan los reactivos, la temperatura se eleva y la mezcla de reacción se mantiene



1 a aproximadamente 105°C durante aproximadamente 3 horas para
completar la ciclodeshidratación. Se agregan agua y un -
solvente de hidrocarburo y la mezcla de reacción se neu-
5 traliza con hidróxido de amonio al 28 por ciento, estando
el pH final en la escala de 6,8 a 7,3. Las capas se sepa-
ran y la solución que contiene la base libre de 2-alquil-
amino-5-alquil-1,3,4-tiadiazol se seca azeotrópicamente.

10 Son ilustrativos de los compuestos de 2-amino-5-
alquil-1,3,4-tiadiazol proporcionados por esta invención
los siguientes:

- 2-amino-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol
- 2-metilamino-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol
- 2-amino-5-s-butil-1,3,4-tiadiazol
- 5-s-butil-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol
- 15 2-amino-5-t-butil-1,3,4-tiadiazol
- 5-t-butil-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol
- 2-amino-5-t-pentil-1,3,4-tiadiazol
- 2-metilamino-5-t-pentil-1,3,4-tiadiazol
- 2-amino-5-(1-etilpropil)-1,3,4-tiadiazol
- 20 5-(1-etilpropil)-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol
- 2-amino-5-(1-metilbutil-1,3,4-tiadiazol
- 2-metilamino-5-(1-metilbutil)-1,3,4-tiadiazol
- 2-amino-5-(1-metilpentil)-1,3,4-tiadiazol
- 2-metilamino-5-(1-metilpentil)-1,3,4-tiadiazol
- 25 2-amino-5-(1,1-dimetilbutil)-1,3,4-tiadiazol
- 2-metilamino-5-(1,1-dimetilbutil)-1,3,4-tiadiazol
- 2-amino-5-(1-etilbutil)-1,3,4-tiadiazol
- 5-(1-etilbutil)-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol
- 2-amino-5-(1-metilhexil)-1,3,4-tiadiazol
- 30 2-metilamino-5-(1-metilhexil)-1,3,4-tiadiazol



- 1 2-amino-5-(1,1-dimetilpentil)-1,3,4-tiadiazol
- 2-metilamino-5-(1,1-dimetilpentil)-1,3,4-tiadiazol
- 2-amino-5-(1-etilpentil)-1,3,4-tiadiazol
- 5-(1-etilpentil)-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol
- 5 2-etilamino-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol
- 5-s-butil-2-propilamino-1,3,4-tiadiazol
- 5-t-butil-2-butilamino-1,3,4-tiadiazol
- 2-pentilamino-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol
- 2-hexilamino-5-s-butil-1,3,4-tiadiazol
- 10 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol
- 2-metilamino-5-metil-1,3,4-tiadiazol

EJEMPLO 1

Preparación de 5-etil-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol

15 Se preparó una mezcla de ácido mineral mezclando
 íntimamente 18 g de H₂SO₄ y 54 g de APF. La mezcla de áci
do se mantuvo a una temperatura entre 10 y 15°C mientras
se agregaron 21 g (0,2 moles) de 4-metil-3-tiosemicarba-
zida, despues de lo cual se agregaron 14,8 g (0,2 moles)
de ácido propiónico. La temperatura se dejó elevar exoter-
20 micamente, y la mezcla de ácido se mantuvo a una tempera-
tura entre 100 y 105°C durante 3 horas. Se agregaron agua
(50 ml) y tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se ajustó
a un pH de aproximadamente 7,0 mediante la adición de
110 ml de hidróxido de amonio al 28 por ciento. La capa
25 de tolueno que contiene el 2-metilamino-5-etil-1,3,4-
tiadiazol se separó y se secó mediante destilación azeo-
trópica para proporcionar 26,7 g. (rendimiento de 93 por
ciento) de 5-etil-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol, p.f. 84-
87°C despues de evaporación del tolueno al vacio.

EJEMPLO 2

30



1 Preparación de 5-isopropil-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol

5 Siguiendo el método del ejemplo 1, se hicieron reaccionar 21 g (0,2 moles) de 4-metil-3-tiosemicarbazida y 17,6 g (0,2 moles) de ácido isobutírico en 72 g de un medio de ácido mixto para proporcionar 26,7 g (rendimiento de 85 por ciento) de 5-isopropil-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol como un aceite.

EJEMPLO 3

10 Preparación de 5-t-butil-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol

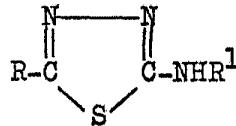
15 Se enfría a 10°C una mezcla de ácido polifosfórico 270 g y ácido sulfúrico 90 g. La temperatura se mantuvo entre 10°C y 20°C mediante enfriamiento, mientras se agregó 1 mol, 10,5 g de 4-metil-3-tiosemicarbazida, después de lo cual se agregó un mol, 102 g. de ácido pivalico. El enfriamiento se interrumpió después de que se completó la adición y la temperatura se elevó a 110°C de la reacción exotérmica. La mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente 105°C durante aproximadamente 3 horas para completar la ciclodeshidratación. Se agregaron 250 ml de agua y 250 ml de tolueno. La mezcla de reacción se neutralizó a un pH de 7,0 (75°C) con 525 ml de hidróxido de amonio. Las capas calientes se separaron y la solución de tolueno se secó mediante destilación azeotrópica. El tolueno se evaporó al vacío para proporcionar 159 g (93 por ciento de rendimiento) de 5-t-butil-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol, p.f. 25 79-82°C.

30 En resumen, la patente de invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento mejorado para preparar compuestos de aminotiadiazol de la fórmula:



en donde R es alquilo de C₁-C₇ y R¹ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆, haciendo reaccionar equivalentes molares de un ácido alifático y una 4-alquil-3-tiosemicarbazida en un medio de ácido mineral, caracterizado por emplear un medio de ácido mineral que comprende de 15 a 35 por ciento de ácido sulfúrico y de 65 a 85 por ciento de ácido polifosfórico.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque la preparación del aminotiadiazol se completa calentándola a una temperatura entre 100°C y 120°C.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el medio de ácido mineral comprende de 20 a 33 por ciento de ácido sulfúrico y de 67 a 80 por ciento de ácido polifosfórico.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el medio de ácido mineral comprende 25 por ciento de ácido sulfúrico y 75 por ciento de ácido polifosfórico.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el 2-amino-5-t-butil-1,3,4-tiadiazol se prepara a partir de ácido piválico y tiosemicarbazida.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el 5-t-butil-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol se prepara a partir de ácido piválico

129
30



1 y 4-metil-3-tiosemicarbazida.

5 7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el 2-amino-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol se prepara a partir de ácido isobutírico y tiosemicarbazida.

8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se prepara 2-metil amino-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol a partir de ácido isobutírico y 4-metil-3-tiosemicarbazida.

10 9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE AMI
NOTIADIAZOL.

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

Madrid, 20 setiembre 1.974

BERNARDO UNGRIA

P.P. *[Handwritten signature]*

20

25

[Handwritten signature]
30