

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	455043		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 26 01 988.5		16 Enero 1976		Alemania

24 OCT. 1977

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D 285/12 / A01N 9/12		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para la preparaci3n de derivados de 5-alcoholureido-1,3,4-tiadiazol-2-il-sulfonil-ac3ticos".

71	SOLICITANTE (S)
	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1 Berlin 65, M3llerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14 (ALEMANIA).

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Friedrich Arndt y Dr. Ludwig N3sslein

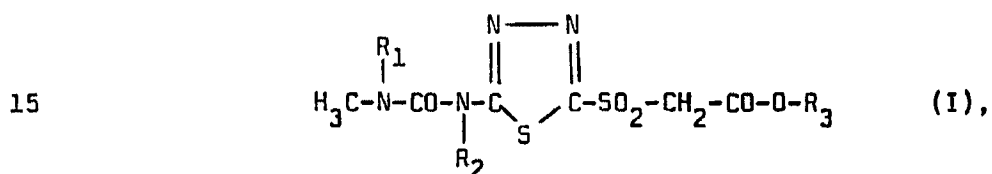
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	Carlos Fern3ndez Candelas

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácidos 5-alcoholureido-1,3,4-tiadiazol-2-il-sulfonil-acéticos, para la obtención de agentes herbicidas.

5 Los ácidos (5-alcoholureido-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-carboxílicos y sus derivados ya han sido propuestos en forma general como agentes herbicidas (memoria de patente alemana 1.817.949), pero sin mencionar derivados de ácido acético. Ensayos realizados han mostrado que derivados
10 de ácido tioacético de esta clase de compuestos no poseen ninguna propiedad herbicida.

Se ha encontrado ahora que compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento, de la fórmula general



en la que R_1 y R_2 significan en cada caso hidrógeno o un radical alcoholo y R_3 significa hidrógeno, un radical alcoholo, un equivalente metálico monovalente, un grupo amonio o un grupo alcoholamonio, influyen sobre el crecimiento de las plantas y pueden ser utilizados como agentes -
20 desfoliantes, desecantes, de destrucción de hierbas y especialmente de represión de malas hierbas.

De estos derivados, se distinguen por sobresalientes efectos herbicidas especialmente aquellos en los -

cuales en la fórmula general R_1 y R_2 significan en cada caso hidrógeno o metilo, R_3 significa hidrógeno, alcoholo $C_1 - C_4$, un equivalente metálico monovalente, un grupo amonio o un grupo alcoholamónio.

5 Como radicales alcoholo entran en consideración por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, isobutilo y butilo terciario, y como grupos alcoholamónio entran en consideración trietilamónio, tris-(2-hidroxiétil)-amónio, tetrametilamónio y tetrabutí-
10 lamónio.

 Como el equivalente metálico monovalente hay que entender por otro lado Na, K, Ca/2, Mg/2, NH_4 y otros.

 A este respecto hay que hacer observar que los compuestos en que R tiene el significado de un equivalente metálico, de un grupo amonio o de un grupo alcoholamónio, se presentan predominantemente en forma ionógena. Los com-
15 puestos de acuerdo con el invento pueden ser empleados por ejemplo como herbicidas totales para destruir una flora de pantano y arbustos o como herbicidas selectivos en culti-
20 vos agrícolas.

 Son apropiados, por ejemplo, para reprimir males hierbas monocotiledóneas, tales como Poa, Eleusine indi-
ca, Setaria, Echinochloa, Digitaria, Avena fatua, Alopecurus, Sorghum halepense y dicotiledóneas, tales como Stella-
25 ria, Senecio, Matricaria, Lamium, Centaurea, Amaranthus, Galium, Chrysanthemum, Ipomea, Polygonum, Xanthium.

 Como cultivos agrícolas, en los cuales se puede

efectuar una aplicación de los compuestos de manera ventajosa, se pueden mencionar, por ejemplo, avena, cebada, trigo, arroz, maíz, cacahuates, guisantes, patatas y otros.

5 Además de su buen efecto amplio y su elevada selectividad hay que hacer resaltar especialmente el buen efecto contra hierbas perjudiciales, especialmente contra especies de mijo, cuya represión es muy difícil según el estado actual de la técnica. Las sustancias activas de acuerdo con el invento se caracterizan a este respecto por un efecto superior en comparación con sustancias activas conocidas con sentido de efecto análogo. Para reprimir malas hierbas de semillas se necesitan en general cantidades empleadas relativamente bajas de aproximadamente 0,3 a 1,5 kg de sustancia activa/hectárea.

10 Los compuestos obtenidos por el procedimiento según el invento pueden ser utilizados sólo, o en mezclas entre ellos o con otras sustancias activas. Eventualmente se pueden añadir otros agentes desfoliantes, de protección de las plantas o pesticidas, dependiendo de la finalidad deseada.

20 Una activación del efecto y de la velocidad del efecto puede lograrse, por ejemplo, mediante aditivos acrecentadores del efecto, tales como disolventes orgánicos, agentes humectantes y aceites. Esto permite disminuir la cantidad empleada de la sustancia activa propiamente dicha.

Convenientemente, las sustancias activas caracterizadas o sus mezclas se utilizan en forma de preparados, tales como polvos, agentes para espolvorear, granulados, soluciones, emulsiones o suspensiones, con adición de sustancias de vehículo o diluyentes líquidas y/o sólidas, y eventualmente de agentes humectantes, adhesivos, emulgentes y/o auxiliares de dispersión.

Sustancias de vehículo líquidas apropiadas son, por ejemplo, agua, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, ciclohexanona, isoforona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, y además fracciones de aceites minerales.

Como sustancias de vehículo sólidas son apropiadas tierras minerales, por ejemplo Tonsil, sílice, talco, caolín, arcilla de atapulgita, piedra caliza, ácido silícico y productos vegetales, por ejemplo harinas.

Como sustancias tensioactivas se pueden mencionar: por ejemplo, ligninsulfonato de calcio, polioxietileno-alcoholifeniléteres, ácidos naftalenosulfónicos y sus sales, ácidos fenolsulfónicos y sus sales, condensados de formaldehído, alcohol graso-sulfatos así como ácidos bencenosulfónicos sustituidos y sus sales.

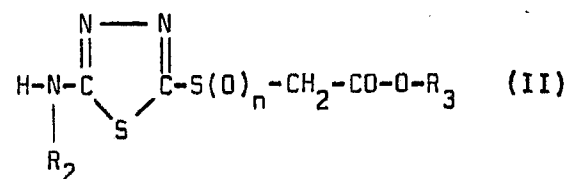
La proporción de la o de las sustancias activas en los diferentes preparados puede variar dentro de amplios límites. Por ejemplo, los agentes contienen aproximadamente 10 a 80% en peso de sustancias activas, aproximadamente 90 a 20% en peso de sustancias de vehículo lí -

quidas o sólidas, así como eventualmente hasta 20% en peso de sustancias tensioactivas.

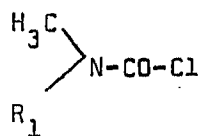
La aplicación de los agentes puede efectuarse de modo usual, por ejemplo con agua como vehículo en cantidades de caldo de rociado de aproximadamente 100 a 1.000 litros/hectárea. Una utilización de los agentes en el procedimiento denominado de volumen "bajo" y "ultrabajo" también es posible, igual que su aplicación en forma de los denominados microgranulados.

Si se considera una ampliación del espectro de efecto o la destrucción de una flora de pantano, también se pueden añadir otros herbicidas.

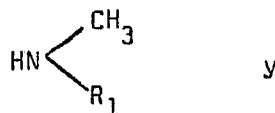
Los compuestos según el invento pueden ser preparados, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general



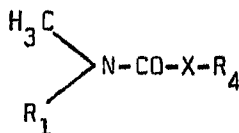
a) con cloruros de carbamoilo de la fórmula



b) con fosgeno y aminas de las fórmulas

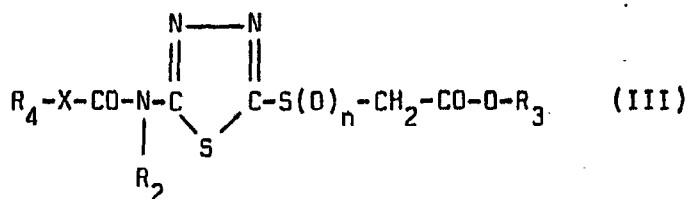


c) con ésteres de ácidos carbámicos de la fórmula general

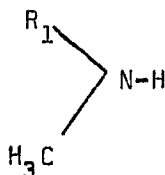


o

d) cuando $\text{R}_1 = \text{H}$, con metilisocianato $\text{CH}_3\text{-NCO}$, eventualmente utilizando un disolvente y en presencia de un agente fijador de ácidos, o haciendo reaccionar ésteres de ácidos carbámicos de la fórmula general



con una alcoholamina de la fórmula general



10

y tratando los productos de reacción eventualmente con agentes oxidantes, en donde R_1 y R_2 representan en cada caso hidrógeno o un radical alcoholo, R_3 representa hidrógeno, un radical alcoholo, un equivalente metálico monovalente, un grupo amonio o un grupo alcoholamonio, R_4 representa un radical alcoholo o fenilo, X representa oxígeno o azufre y n representa 0 ó 2.

Los productos de partida para la preparación de

los compuestos según el invento son en sí conocidos o pueden ser preparados según procedimientos en sí conocidos.

En el caso de procedimientos en los cuales se forma ácido clorhídrico, se añaden para su fijación bases orgánicas, tales como aminas terciarias, por ejemplo trietilamina o N,N-dimetilanilina, bases de piridina o bases inorgánicas apropiadas, tales como óxidos, hidróxidos y carbonatos de los metales alcalinos y alcalino-térreos.

La reacción de los participantes en la misma se efectúa entre -20° y 100°C , pero en general a la temperatura ambiente.

Para la síntesis de los compuestos según el invento se emplean los participantes en la reacción en cantidades aproximadamente equimolares. Medios de reacción apropiados son disolventes inertes con respecto a los reaccionantes. Como tales se mencionarán los siguientes: hidrocarburos alifáticos y aromáticos, tales como éter de petróleo, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y etilenos halogenados, compuestos del tipo de éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano y dioxano, cetonas tales como acetona, metilisobutilcetona e isoforona, ésteres, tales como los ésteres metílico y etílico de ácido acético, amidas de ácido, tales como dimetilformamida y hexametiltriamida de ácido fosfórico, nitrilos de ácidos carboxílicos, tales como acetonitrilo y muchos otros.

Como oxidantes se pueden utilizar los de naturaleza orgánica o inorgánica. Como agentes inorgánicos son apropiados, por ejemplo, cloro o permanganato de potasio, o ácido crómico y sus sales, o ácido nítrico, o peróxido de hidrógeno. Como agentes oxidantes orgánicos son apropiados hidroperóxidos tales como peróxido de butilo terciario, o perácidos tales como ácido meta-cloroperbenzoico, etc. o N-halógenoamidas de ácido tales como N-bromosuccinimida u otros. Por 1 mol de compuesto con agrupación tio se emplean para ello convenientemente - cuatro equivalentes de oxidación o un exceso de esto en el margen de temperaturas entre 0° y 100°C.

Como medios de reacción se utilizan disolventes orgánicos apropiados para ello, tales como ácidos - carboxílicos, por ejemplo ácido fórmico y ácido acético, éteres, por ejemplo dioxano, cetonas, como por ejemplo acetona, amidas de ácidos por ejemplo dimetilformamida, nitrilos, por ejemplo acetonitrilo u otros, bien sea por sí solos o en mezcla con agua.

Los ácidos (5-metilureido-1,3,4-tiadiazol-2-il-sulfonil)-acéticos libres son obtenidos convenientemente por hidrólisis de los ésteres en un medio alcalino y por subsiguiente adición de ácidos minerales. La neutralización usual con bases orgánicas o inorgánicas conduce a - las correspondientes sales.

Los siguientes ejemplos explican la preparación de los compuestos según el invento.

Ester butílico terciario de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3,3-trimetilureido-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil γ -acético

36,5 g de éster butílico terciario de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3,3-trimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-iltio γ -acético
 5 de punto de fusión 76-78°C son disueltos en 130 ml de ácido acético glacial y 20 ml de agua. En esta solución se incorporan a 40°C en porciones 20,55 g de permanganato de potasio, se continúa agitando durante 30 minutos más y, finalmente, en la mezcla enfriada a 0°C se reduce el di-
 10 óxido de manganeso precipitado mediante adición gota a gota de una solución de 20,9 g de metabisulfito de sodio en 100 ml de agua. El aceite separado es recogido en cloruro de metileno, la fase orgánica es lavada dos veces con agua, secada con sulfato de magnesio y concentrada en vacío hasta sequedad. Quedan como residuo 34,4 g (85,9% de la teoría) de éster butílico terciario de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3,3-trimetilureido-1,3,4-tiadizaol-2-ilsulfonil γ -acético de punto de fusión 130-132°C. La sustancia, después de la -
 15 recristalización en etanol, funde a 144°C.

20 Acido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil γ -acético

15,4 g de éster metílico de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil γ -acético son suspendidos en una solución de 2 g de hidróxido de sodio en
 25 100 ml de agua y agitados a la temperatura ambiente durante 30 minutos, con lo cual el compuesto es eliminado por

disolución. Tras acidificar con ácido clorhídrico concen -
 trado la sustancia separada es filtrada con succión, lavada
 con agua y secada en vacío. De este modo se obtienen 14,6
 g (99% de la teoría) de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,
 5 4-tiadiazol-2-ilsulfonil γ -acético de punto de fusión -
 151°C. (con descomposición).

Acido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil γ -
 acético, sal de trietilamonio

A una suspensión de 5,6 g de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3-dime-
 10 tilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil γ -acético en 6 ml
 de agua se añaden gota a gota con agitación 2,7 ml de -
 trietilamina. Durante la adición gota a gota resulta una
 masa viscosa, que por lo tanto debe ser diluida con un po
 co de metanol. La mezcla de reacción es agitada durante 1
 15 hora más, lavada y secada en vacío. Rendimiento: 4,55 g
 (60,5% de la teoría) de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,
 4-tiadiazol-2-ilsulfonil γ -acético, sal de trietilamonio,
 de punto de fusión 177°C (con descomposición).

Ester metílico de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,4-tia
 20 diazol-2-ilsulfonil γ -acético

Una solución de 2,50 g de éster metílico de áci
 do (5-metilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il-sulfonil)-acético
 (punto de fusión 118°C) en 30 ml de tetrahidrofurano es
 mezclada con agitación con 0,9 ml de metilisocianato y -
 25 mantenida a 30°C durante la noche. Después de ello el di-
 solvente es separado por destilación en vacío y el resi -

duo remanente es recristalizado en etanol. De este modo se obtienen 1,10 g (35,9% de la teoría) de éster metílico de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético de punto de fusión 157°C.

- 5 De manera análoga se pueden preparar los siguientes derivados de ácido acético según el invento.

	Nombre del compuesto	Constante física
10	Acido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético	Punto de fusión:151°C con descomposición
	Acido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético, sal de trietilamonio	Punto de fusión:177°C con descomposición
15	Ester metílico de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético	Punto de fusión:157°C
	Ester metílico de ácido $\sqrt{5}$ -(3-metilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético	Punto de fusión:184°C
20	Acido $\sqrt{5}$ -(3-metilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético	Punto de fusión:154°C con descomposición
	Ester etílico de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético	Punto de fusión:136°C
25	Ester metílico de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3,3-trimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético	Punto de fusión:96°C
	Acido $\sqrt{5}$ -(1,3,3-trimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético	Punto de fusión:133°C con descomposición
30	Acido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético, sal potásica	Punto de fusión:145°C con descomposición
35	Acido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético, sal sódica	Punto de fusión:147°C con descomposición

	Nombre del compuesto	Constante física
	Acido $\sqrt{5}$ -(1,3,3-trimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético	Punto de fusión: 56°C
5	Ester butílico terciario de ácido $\sqrt{5}$ -(1,3-dimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético	Punto de fusión: 112°C
10	Acido $\sqrt{5}$ -(1,3,3-trimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético, sal potásica	Punto de fusión: 110°C
	Acido $\sqrt{5}$ -(1,3,3-trimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil $\sqrt{7}$ -acético, sal amónica	Punto de fusión: 108°C con descomposición

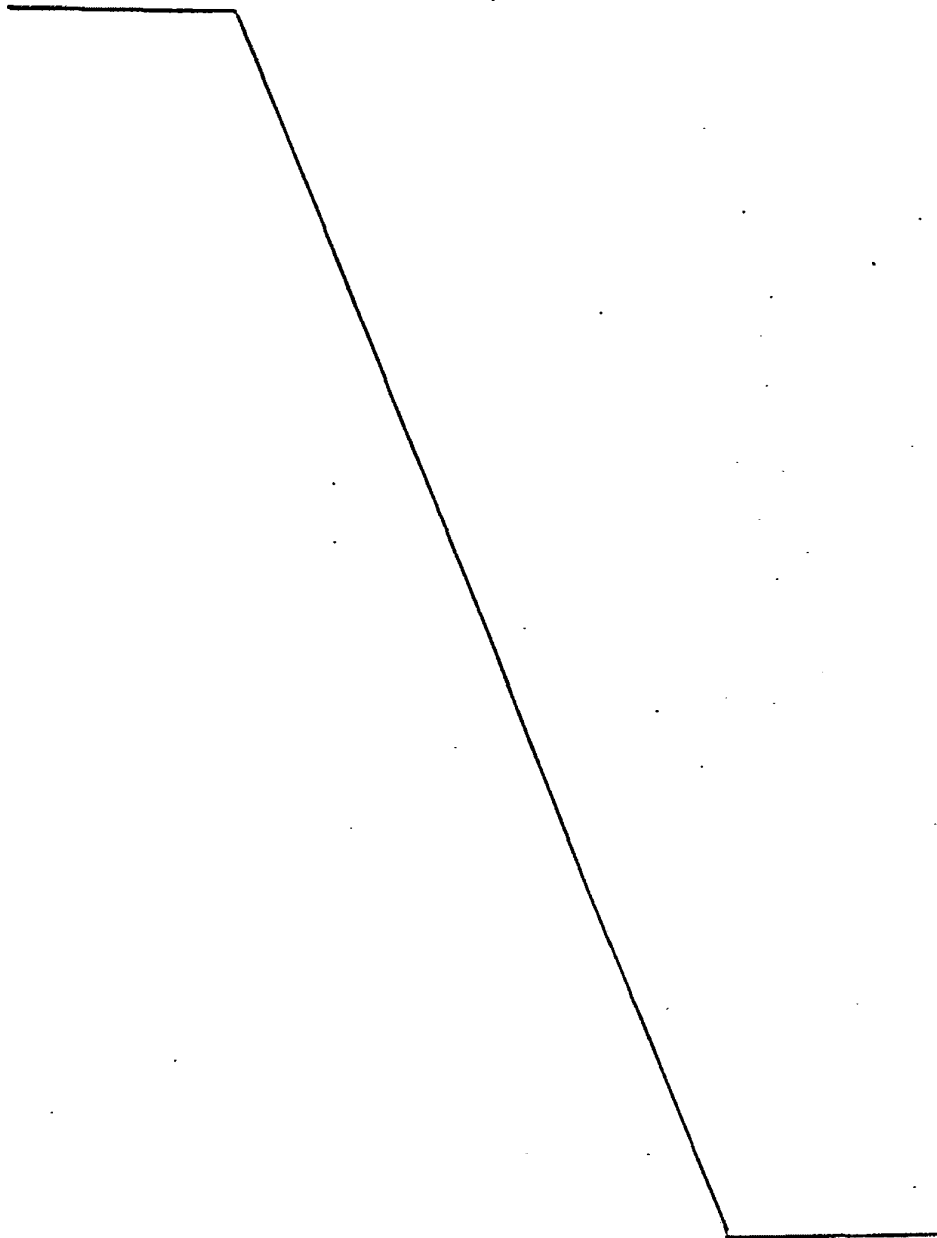
Los compuestos de acuerdo con el invento consti-
 15 tuyen cuerpos cristalinos incoloros e inodoros, que son -
 bien solubles tanto en agua como también en disolventes or-
 gánicos tales como hidrocarburos, hidrocarburos halogena-
 dos, éteres, cetonas, alcoholes, ácidos carboxílicos, éste
 res, amidas de ácidos carboxílicos y nitrilos de ácidos -
 20 carboxílicos.

El efecto herbicida de los compuestos de acuerdo
 con el invento se deduce de los siguientes ejemplos de en-
 sayos.

EJEMPLO 1

25 En un invernadero se trataron las plantas mencio-
 nadas, antes del brote, con los agentes mencionados en una
 cantidad empleada de 1 kg de sustancia activa/hectáreas. Los
 agentes, para este fin, fueron aplicados sobre la tierra -
 uniformemente como suspensión acuosa en cantidad de 500 li

tros/hectárea. Los resultados tres semanas después del -
tratamiento muestran que los agentes de acuerdo con el -
invento eran mejor activos como herbicidas y manifestaban
mayor selectividad que el compuesto comparativo.



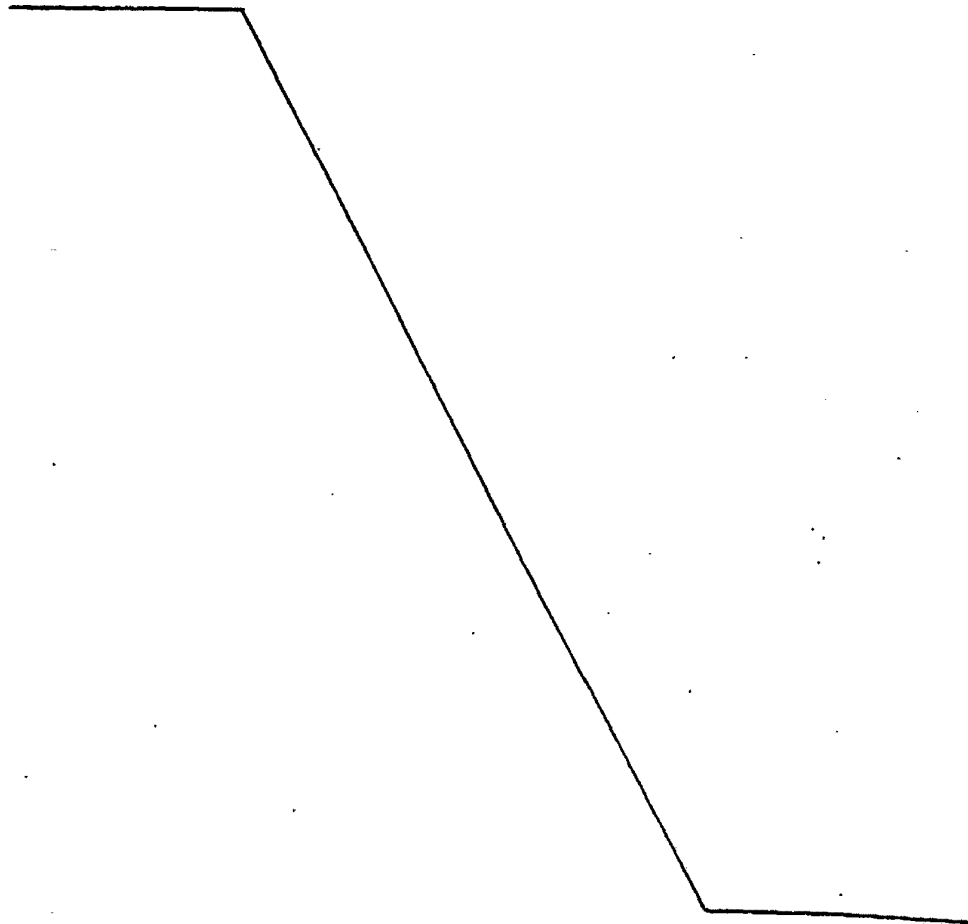
Compuestos de acuerdo con el invento		Cacahueta	Echinochloa c.g.	Sorghum h.	Setaria	Digitaria	Poa	Alopecurus	Avena fatua	Galium
Acido /5-(1,3,3-trimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil /-acético	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acido /5-(1,3,3-trimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil /-acético, sal potásica	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acido /5-(1,1,3-trimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil /-acético, sal amónica	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<u>Agente comparativo</u>										
1,1,3-trimetil-3-(5-n-butilsulfonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-urea	8	5	4	1	5	0	2	6	2	

0 = totalmente destruido

10= no dañado

EJEMPLO 2

En un invernadero, las plantas mencionadas fueron tratadas, después del brote, con los agentes mencionados en una cantidad empleada de 1 kg de sustancia activa/ hectárea. Los agentes, para este fin, fueron rociados como suspensión acuosa uniformemente sobre las plantas en cantidad de 500 litros/hectárea. También en este caso, 3 semanas después del tratamiento, los agentes según el invento muestran un mejor efecto y una mejor selectividad que el agente comparativo.



Compuestos de acuerdo con el invento

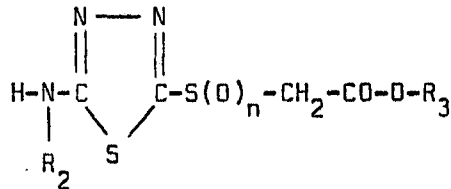
Acido $\sqrt{5}$ -(1,3,3-trimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil γ -acético	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acido $\sqrt{5}$ -(1,3,3-trimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil γ -acético, sal potásica	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acido $\sqrt{5}$ -(1,1,1,3-trimetilureido)-1,3,4-tiadiazol-2-ilsulfonil γ -acético, sal amónica	8	0	0	0	0	0	2	1	0	0
Agente comparativo										
1,1,3-trimetil-3-(5-n-butilsulfonil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-urea	5	2	3	0	4	0	2	0	0	0

Cacahuete
 Echinochloa c.g.
 Sorghum h.
 Setaria
 Digitaria
 Poa
 Alopecurus
 Avena fatua
 Galium

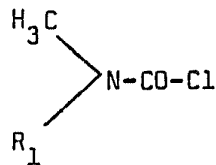
0 = totalmente destruido
 10 = no dañado

- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácidos 5-alcoholureido-1,3,4-tiadiazol-2-il-sulfonil-acéticos, caracterizado porque se hacen reaccionar -
5 compuestos de la fórmula general

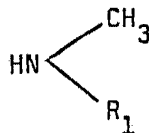
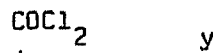


a) con cloruros de carbamoilo de la fórmula

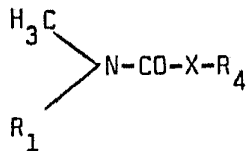


b) con fosgeno y aminas de las fórmulas

10

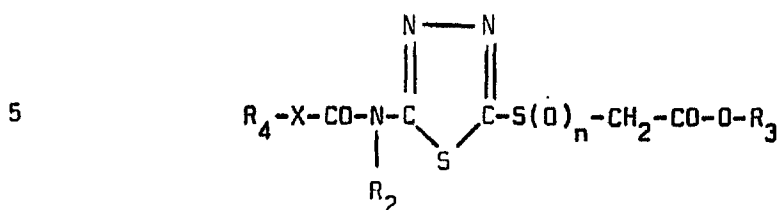


c) con ésteres de ácidos carbámicos de la fórmula general

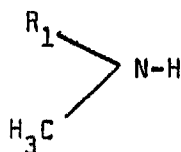


o

d) cuando $R_1 = H$, con metilisocianato CH_3-NCO , eventualmente utilizando un disolvente y en presencia de un agente de fijación de ácidos, o se hacen reaccionar ésteres de ácidos carbámicos de la fórmula general



con una alcoholamina de la fórmula general



y los productos de reacción se tratan eventualmente con agentes oxidantes, en donde R_1 y R_2 representan en cada caso hidrógeno o un radical alcoholo, R_3 representa hidrógeno, un radical alcoholo, un equivalente metálico monovalente, un grupo amonio o un grupo alcoholamio, R_4 representa un radical alcoholo o fenilo, X representa oxígeno o azufre y n representa 0 ó 2.

10

15 2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDOS 5-ALCOHILUREIDO-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL-SULFONIL-ACETICOS".

Tal como se describe y reivindica en la presen

te Memoria Descriptiva, que consta de diecinueve hojas es
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, **1** ENE. 1977

CARLOS FERNÁNDEZ BARCELÁN
P.P.

