

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

15 MAR 1978

10 ES	11 NUMERO	12 A1
	40137	
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES:	42 FECHA	43 PAIS
41 NUMERO		
P 26 36 994.8	13 Agosto 1976	Alemania

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

54 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para la preparaci3n de 5-amino-1,2,3-tiadiazol"

71 SOLICITANTE (S)

Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1000 Berlin 65, M3llerstrasse 170-178 y en 4619 Bergkamen,
Waldstrasse 14 (Alemania)

72 INVENTOR (ES)

Dr. Hans Kr3ger

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

Carlos Fern3ndez Candelas

El invento concierne a un nuevo procedimiento para la preparación de 5-amino-1,2,3-tiadiazol.

Ya se conocen dos procedimientos para la preparación de 5-amino-1,2,3-tiadiazol.

5 Uno de los procedimientos se basa en una reacción de diazometano con acilisotiocianato (J. Goerdeler y G. Gnad, Ber. 99, 1618, 1966). A causa de la explosividad y toxicidad del diazometano y de los pequeños rendimientos, que son de aproximadamente 32%, este procedimiento
10 no es apropiado para una preparación a escala técnica de 5-amino-1,2,3-tiadiazol.

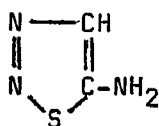
El otro procedimiento, en una sucesión de reacciones de siete etapas, introduce el grupo amino, por medio de una síntesis denominada de Gabriel, es decir en
15 forma de un grupo protector de amino (radical ftalimido), en el anillo de tiadiazol (D. L. Pain y R. Slack, J. Chem. Soc. 5166-76, 1965). Tampoco este procedimiento es apropiado para una preparación a escala técnica de 5-amino-1,2,3-tiadiazol, ya que a causa de las siete etapas de reacción
20 necesarias es muy costoso y sólo conduce al pequeño rendimiento de aproximadamente 35%, siendo otras grandes desventajas la hidrazida de ácido ftálico, no utilizable ulteriormente, que resulta en este procedimiento, el gran consumo de volumen y el gran consumo de energía.

25 Por lo tanto es misión del presente invento desarrollar un procedimiento que permita una preparación sin problemas de 5-amino-1,2,3-tiadiazol con sólo pocas etapas y con un elevado rendimiento, y que sea apropiado para --

una preparación a escala técnica de esta sustancia.

Esta misión se resuelve de acuerdo con el invento por medio de un procedimiento para la preparación de 5-amino-1,2,3-tiadiazol de la fórmula

5



I,

el cual está caracterizado porque se hacen reaccionar halogenoacetaldehidos de la fórmula general



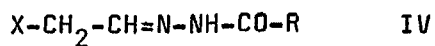
o sus acetales, eventualmente en presencia de ácidos minerales, con derivados hidrazínicos de la fórmula general

10



preferiblemente en un medio acuoso o en mezcla con disolventes orgánicos para formar acilhidrazonas de la fórmula general

15



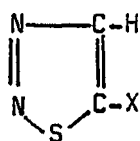
éstas se llevan a reacción después de ello con cloruro -
de tionilo de la fórmula



V

para formar 5-halogeno-1,2,3-tiadiazoles de la fórmula

5



VI

que se hacen reaccionar luego con amoníaco, eventualmente
disueltos en disolventes orgánicos y en presencia de cata
lizadores, preferiblemente de un ácido mineral o de un -
ácido de Lewis, para formar el deseado 5-amino-1,2,3-tia
10 diazol, representando X un átomo de halógeno y R un radi
cal alcoxi, preferiblemente un radical alcoxi C₁-C₄ un --
grupo amino o un grupo alcoholamino, preferiblemente un -
grupo alcoholamino C₁-C₄.

15 Formas ventajosas de realización de este proce
dimiento consisten en que

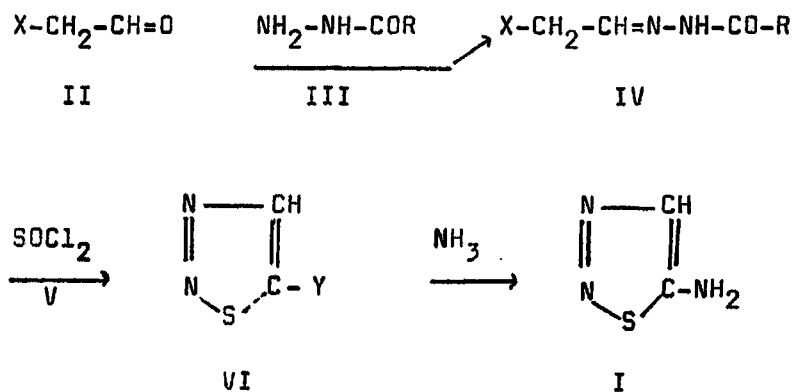
a) reacción de los halogenoacetaldehidos de la
fórmula II con los derivados hidrazínicos de la fórmula -
III se lleva a cabo a temperaturas de -20°C hasta 50°C,
preferiblemente de 0°C hasta 20°C;

20 b) la reacción de las acilhidrazonas de la fór
mula IV con cloruro de tionilo de la fórmula V se efectúa
a temperaturas de -20°C hasta 100°C, preferiblemente de -

-50°C hasta 50°C;

c) la reacción de los 5-halógeno-1,2,3-tiadiazoles de la fórmula VI con amoníaco se efectúa a temperaturas de -70°C hasta 120°C y a una presión de 1 hasta 10 --
5 atmósferas, preferiblemente a 1 atmósfera.

El procedimiento según el invento puede ser representado por el siguiente esquema de reacciones



10 El procedimiento hace uso de la producción primaria, lograda por primera vez, del sistema de 1,2,3-tiadiazol y de la introducción de la función amino mediante reemplazamiento de un átomo de halógeno por amoníaco.

15 Para ello se necesitan ventajosamente sólo tres etapas de síntesis, que parten de productos químicos de partida baratos.

Este pequeño número de etapas, la utilización de productos químicos de partida usuales, y el elegante transcurso de la síntesis convierten al procedimiento según el
20 invento en un nuevo método, que marca nuevos rumbos y que ciertamente apenas puede ser superado.

Los rendimientos, además de ello, son sorprendentemente muy elevados, conduciendo la segunda etapa a rendimientos ya relativamente elevados de aproximadamente 65% y mayores, y transcurriendo las etapas primera y tercera incluso casi cuantitativamente, por lo que resultan rendimientos globales de aproximadamente 50 a 60% a lo largo de todo el transcurso del procedimiento.

La síntesis de las acilhidrazonas de la fórmula IV se efectúa partiendo de halogenoacetaldehidos de la fórmula II por reacción con derivados hidrazínicos de la fórmula III, preferiblemente en medio acuoso. Los halogenoacetaldehidos son empleados preferiblemente en forma de sus soluciones acuosas. En la práctica, el componente hidrazínico es añadido en porciones, en forma diluida o también diluido con un disolvente, tal como por ejemplo agua o un alcohol C_1-C_4 , a la solución del aldehído diluida con agua o con alcohol. La adición de los reaccionantes se puede llevar a cabo también en orden de sucesión inverso. La reacción se efectúa entre $-20^{\circ}C$ y $50^{\circ}C$, preferiblemente entre $0^{\circ}C$ y $20^{\circ}C$.

Después de haberse efectuado la reacción, los productos sólidos de la reacción son aislados por filtración, mediante extracción por congelación o mediante eliminación del disolvente, en forma de cristales incoloros. Estos pueden ser recristalizados fácilmente en disolventes orgánicos apropiados tales como cetonas, alcoholes, nitrilos, ésteres, éteres e hidrocarburos clorados, tales como por ejemplo acetona, acetonitrilo, metanol, etanol, acetona

to de etilo y cloroformo, y son estables a la temperatura ambiente; no obstante, pueden ser hechos reaccionar ulteriormente en estado seco, por lo general sin recristalizar.

5 El grado de pureza de los productos de reacción puede ser aumentado, si las soluciones comerciales diluidas de halogenoacetaldehidos son filtradas a través de Celite.

Las acilhidrazonas de la fórmula IV pueden ser preparadas también a partir de los correspondientes halogenoacetaldehidoacetales. Para ello, el acetal es dispuesto previamente en un medio acuoso, eventualmente en mezcla con disolventes orgánicos, tales como alcoholes o ésteres, tales como por ejemplo metanol, etanol o tetrahydrofurano, y se agregan a esto ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. El desdoblamiento de acetal se efectúa en breve tiempo a temperaturas entre 0°C y 100°C, en general a la temperatura de ebullición del disolvente. Después de un tiempo de ebullición de 15 minutos la mezcla de reacción es enfriada a la temperatura ambiente y es mezclada con el componente hidrazínico en forma diluida con disolventes o no diluida. La adición de los reaccionantes puede efectuarse también en orden de sucesión inverso.

25 Las acilhidrazonas de la fórmula general IV, formadas, pueden ser hechas reaccionar luego con cloruro de tionilo para formar 5-halogeno-1,2,3-tiadiazoles de la fórmula VI. La reacción se efectúa a temperaturas en-

tre -20°C y 100°C, preferiblemente entre -5°C y 50°C.

El tiempo de reacción, dependiendo de la temperatura de reacción, puede estar entre 1 hora y 20 horas.

5 Para la síntesis de los 5-halogeno-1,2,3-tiadiazoles, los participantes en la reacción pueden ser empleados en cantidades aproximadamente equimolares. No obstante, se puede utilizar el cloruro de tionilo también en un gran exceso, casi como disolvente.

10 Convenientemente, se emplean acilhidrazona y cloruro de tionilo, pero en la proporción molar de 1:3.

15 La reacción puede transcurrir también en presencia de disolventes inertes frente a los reaccionantes. Como tales se pueden mencionar hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, tales como éter de petróleo, pentano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno, éteres, tales como dietiléter, tetrahydrofurano, dioxano, etilenglicoldietiléter y dietilenglicoldietiléter, y ésteres tales como acetato de etilo.

20 Por lo general la acilhidrazona, eventualmente también disuelta o suspendida en un disolvente apropiado, es añadida en porciones al cloruro de tionilo eventualmente diluido con disolventes orgánicos, pero la adición de los reaccionantes puede efectuarse también en un orden de sucesión inverso.

25 El cloruro de hidrógeno que se forma durante la reacción puede ser eliminado continuamente desde el recipiente de reacción por medio de una corriente de gas inerte.

te.

Después de efectuada la reacción, la mezcla de reacción es tratada de modo en sí conocido.

Tras separar por destilación el disolvente y el
5 cloruro de tionilo en exceso, el residuo puede ser desti-
lado fraccionadamente; o bien se destruye el cloruro de -
tionilo en exceso con solución saturada de carbonato de -
sodio, con solución de bicarbonato de sodio o potasio, --
con solución de acetato de sodio, o con lejía de sosa y -
10 potasa, o directamente con agua, y luego se somete a la -
solución de reacción a una destilación con vapor de agua.

A causa de su elevada densidad, los 5-halógeno-
1,2,3,-tiadiazoles pueden ser eliminados con facilidad a
partir de los condensados con vapor de agua. Además de --
15 ello, la fase acuosa puede ser extraída con pentano, éter
o cloruro de metileno.

Los productos de reacción se obtienen en el ca-
so de la destilación con vapor de agua, en forma de líquu-
dos fácilmente volátiles y debilmente amarillentos, y en
20 el caso de la destilación fraccionada, en forma de líquu-
dos fácilmente volátiles e incoloros, que tienen la ten--
dencia de solidificar en forma cristalina en el refrige--
rante.

Los productos de reacción son sobresalientemen-
25 te solubles en disolventes orgánicos, tales como hidrocar-
buros, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, alcoho-
les, ésteres, amidas de ácidos carboxílicos y nitrilos de
ácidos carboxílicos. Su solubilidad en agua es pequeña.

Para la reacción ulterior no se necesita una --
nueva operación de purificación, ni siquiera en el caso --
de los productos brutos obtenidos por destilación con va-
por de agua. Los productos de reacción así obtenidos tien
5 den, dependiendo del grado de pureza a colorearse de oscu-
ro especialmente bajo influencia de la luz, pero apenas --
muestran ninguna pérdida de contenido, incluso en el caso
de almacenamiento y conservación durante largo tiempo.

Los 5-halógeno-1,2,3-tiadiazoles son transforma
10 dos luego con amoníaco en 5-amino-1,2,3-tiadiazol de la -
fórmula I. El amoníaco puede ser empleado en forma de di-
solventes orgánicos que contienen amoníaco, tales como me
tanol, etanol, benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano
o dioxano, pero de manera más práctica en estado licuado.
15 La reacción se efectúa a temperaturas entre -70°C y 120°C ,
pero preferiblemente a la temperatura de reflujo de la co
rrespondiente mezcla de reacción. La presión puede estar
entre 1 y 10 atmósferas, pero preferiblemente es de 1 at-
mósfera. Los participantes en la reacción pueden ser he--
20 chos reaccionar en cantidades equimolares, pero convenien
temente el amoníaco es empleado en exceso, preferiblemen
te de 1 a 20 equivalentes.

La reacción puede transcurrir en el sentido de
una reacción de adición-eliminación, también catalizada --
25 por un ácido o por un ácido de Lewis. Como ácidos de Lewis
se mencionarán a modo de ejemplo: HgCl_2 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, NH_4Cl ,
 NH_4Br , HgBr_2 , $(\text{CH}_3)_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$, SnCl_4 , BF_3 y ácido para-to
luenosulfónico hidratado.

Convenientemente, se procede añadiendo gota a gota el componente halogenado a temperaturas entre -60°C y -35°C a la presión normal en amoníaco líquido, y luego haciendo reaccionar durante 1 a 8 horas a la temperatura de reflujo.

Por lo general las sales amónicas resultantes durante la reacción catalizan el intercambio de cloro. -- Después de terminada la reacción el amoníaco en exceso es evaporado, y se separa de la sal amónica el 5-amino-1,2,3-tiadiazol resultante mediante extracción hasta agotamiento con un disolvente orgánico apropiado, tal como acetato de etilo, cloruro de metileno, acetona, metanol o etanol, o se recrystaliza directamente en agua.

De esta manera se obtiene 5-amino-1,2,3-tiadiazol en forma extraordinariamente pura y con rendimientos casi cuantitativos, y no se necesita ninguna subsiguiente operación de purificación para reacciones ulteriores.

Los siguientes ejemplos explican la realización del procedimiento según el invento.

EJEMPLOS

Ia - Preparación de éster etílico de ácido 2-cloroetilidaminocarbámico

550 g (3,5 moles) de una solución acuosa al 50% de cloroacetaldehido son diluidos con 3.000 ml de agua, - son mezclados con 10 g de Celite 545, para fijar la resina que se separa, y son filtrados a través de un filtro - de plieques en un matraz de fondo redondo de 6 litros de tres bocas o tubuladuras, con agitador y con termómetro.

Enfriando con hielo se incorpora con agitación en el espacio de 15 minutos una solución de 364 g (3,5 moles) de --
éster etílico de ácido hidrazinofórmico en 360 ml de agua.
La temperatura interior es mantenida entre 0°C y 5°C. Se
5 forma inmediatamente una papilla cristalina blanca y espesa. Se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 30 minutos; los cristales son filtrados con succión, -
son lavados a neutralidad con aproximadamente 6 litros de agua y son secados en vacío a 30°C, hasta obtener constan-
10 cia de peso.

Rendimiento: 525,98 g = 91,3% de la teoría. Punto de fusión 120-121°C.

El compuesto puede ser recristalizado en alcohol.

Análisis: Calculado: C 36,48% H 5,51% Cl 21,54% N 17,02%

15 Encontrado: C 36,91% H 5,46% Cl 21,37% N 16,93%

Ib - Preparación de éster etílico de ácido 2-cloroetiliden aminocarbámico

En una matraz de fondo redondo de 250 ml de tres bocas, con agitador, termómetro y refrigerante de reflujo,
20 se calientan a 90°C 60 ml de agua y 0,8 ml de ácido clorhídrico concentrado, se mezclan con 15,2 g de cloroacetaldehidodietilacetal y se agitan a 90°C hasta 100°C durante 15 minutos. Se enfría a 30°C y luego se añade gota a gota en el espacio de 10 minutos una solución de 12,5 g de éster
25 etílico de ácido hidrazinofórmico en 40 ml de agua. Se forma una papilla cristalina blanca. Después de continuar la agitación durante 15 minutos, se filtra con succión, se separa por lavado con 30 ml de hielo/agua, y se seca en -

vacío a la temperatura ambiente hasta obtener constancia de peso. Se obtienen cristales blancos.

Rendimiento: 14,4 g = 87,5% de la teoría. Punto de fusión: 120-121°C.

5 De manera análoga, pueden ser preparados los siguientes compuestos:

	<u>Nombre del compuesto</u>	<u>Constante física</u>
	Ester etílico de ácido 2-bromostilid ₂ denaminocarbámico	Punto de fusión: 126-127°C.
10	Ester metílico de ácido 2-cloroetilidenaminocarbámico	Punto de fusión: 129-130°C.
	Cloroacetaldehidosemicarbazona	Punto de fusión: 132-133°C.

II - Preparación de 5-cloro-1,2,3-tiadiazol

En un matraz de fondo redondo de 2 litros de tres bocas con agitador, termómetro, refrigerante de reflujo y evacuación de gases, se enfrían a 5°C 110 ml de cloruro de tionilo (1,5 moles) y en el espacio de 5 minutos se mezclan con 82,3 g de éster etílico de ácido 2-cloroetilidenaminocarbámico. La temperatura interior sube a 20°C. Se agita durante 15 minutos en un baño de hielo, y luego durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se forma, con desprendimiento de gases, una solución de reacción de color verde oscuro. Tras reposar durante 15 horas a la temperatura ambiente, la solución de reacción, ahora de color pardo, es descompuesta a una temperatura interior de 5°C hasta 20°C, lentamente, con 600 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio, y luego es destilada con vapor de agua. Se recoge 1 litro de producto destilado. El

clorotiadiazol se separa como líquido de color amarillo. Se separa y se extrae el producto destilado dos veces, cada vez con 200 ml de pentano. El producto bruto es secado, juntamente con los extremos en pentano, sobre $MgSO_4$, y --
5 es concentrado por evaporación en vacío a $40^{\circ}C$ y 200 mm.

Rendimiento: 46,0 g (como producto bruto, que - puede ser empleado sin destilar en la siguiente etapa).

La destilación del producto bruto proporciona -
39,1 g = 65,1% de la teoría, de punto de ebullición a 30
10 mm de Hg : $58-62^{\circ}C$ (punto de fusión aproximadamente $20^{\circ}C$)
de 5-cloro-1,2,3-tiadiazol.

Análisis: Calculado: C 19,92% H 0,84% Cl 29,41% N 23,24

Encontrado: C 20,14% H 1,01% Cl 31,00% N 23,22%

De manera análoga puede ser preparado 5-bromo-
15 1,2,3-tiadiazol de punto de ebullición: $61-64^{\circ}C$.

III - Preparación de 5-amino-1,2,3-tiadiazol

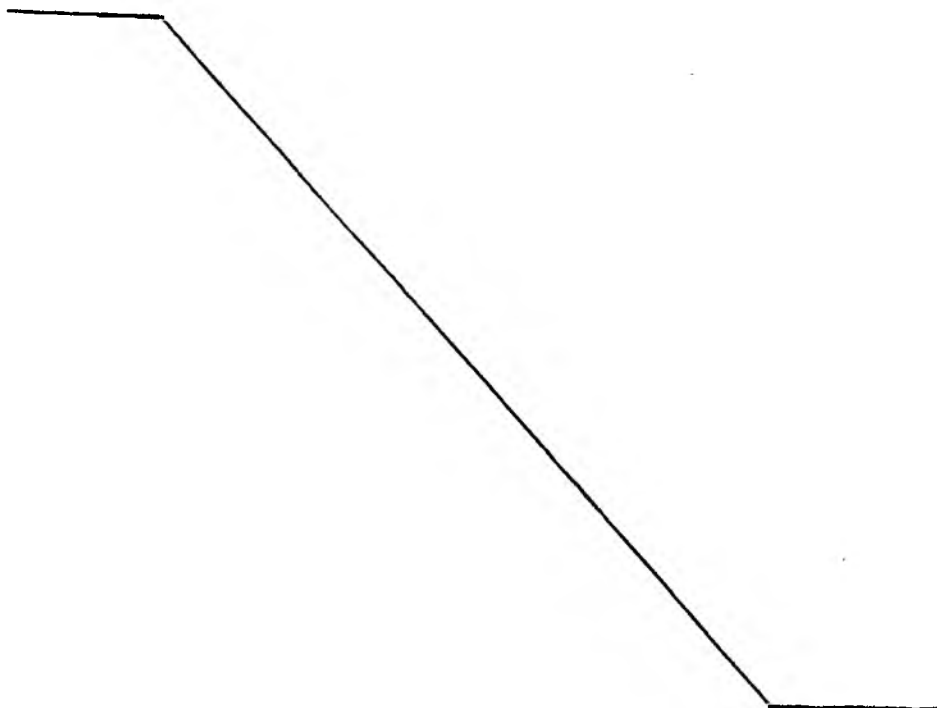
En un matraz de fondo redondo de 1 litro de tres bocas, con refrigerante con hielo seco, agitador magnético
20 y baño frigorífico con hielo seco/metanol, a una temperatura de $-75^{\circ}C$ se disponen previamente 200 ml de amoníaco concentrado y en el espacio de 5 minutos se mezclan con -
50 g (0,415 moles) de 5-cloro-1,2,3-tiadiazol. Se separan inmediatamente cristales amarillos. Se agita durante 3 ho-
25 ras sin baño frigorífico a reflujo; tras aproximadamente 1 hora se ha formado una solución amarilla casi transparente; luego se deja evaporar el amoníaco a la temperatura ambiente en el espacio de dos horas y media.

A continuación se seca durante media hora en el vacío de bomba de trompa de agua hasta la total eliminación del amoníaco. El residuo remanente del matraz es digerido agitando y poniendo en ebullición varias veces, en total con 900 ml de acetato de etilo; las soluciones en acetato de etilo son concentradas por evaporación en vacío a 40°C hasta la sequedad.

Rendimiento: 36,1 g = 85,9% de la teoría. Punto de fusión: 137-138°C.

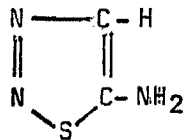
La sustancia es soluble en acetona a transparencia.

El producto del procedimiento puede encontrar utilización para la preparación de agentes de protección de plantas y de agentes pesticidas, por ejemplo para la preparación de 1,2,3-tiadiazolil-ureas eficaces como herbicidas.



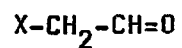
- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de 5-amino-1,2,3-tiadiazol de la fórmula



I,

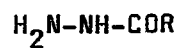
5 caracterizado porque se hacen reaccionar halogenoacetaldehidos de la fórmula general



II

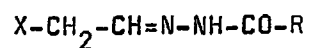
o sus acetales, eventualmente en presencia de ácidos minerales, con derivados hidrazínicos de la fórmula general

10



III

preferiblemente en medio acuoso o en mezcla con disolventes orgánicos, para formar acilhidrazonas de la fórmula general



IV

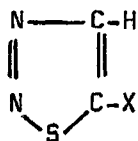
éstas se llevan a reacción después de ello con cloruro de tionilo de la fórmula



V

para formar 5-halogeno-1,2,3-tiadiazoles de la fórmula

5



VI

que luego se hacen reaccionar con amoníaco, eventualmente disueltos en disolventes orgánicos y en presencia de catalizadores, preferiblemente de un ácido mineral o de un ácido de Lewis, para formar el deseado 5-amino-1,2,3-tiadiazol, representando X un átomo de halógeno y R un radical alcoxi, preferiblemente un radical alcoxi C₁-C₄, un grupo amino o un grupo alcoholamino, preferiblemente un grupo alcoholamino C₁-C₄.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de los halogenoacetaldehidos de la fórmula II con los derivados hidrazínicos de la fórmula III se lleva a cabo a temperaturas de -20°C hasta 50°C, preferiblemente de 0°C hasta 20°C.

3.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción de las acil

hidrazonas de la fórmula IV con cloruro de tionilo de la fórmula V se efectúa a temperaturas de -20°C hasta 100°C , preferiblemente de -5°C hasta 50°C .

5 4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción de los 5-halogeno-1,2,3-tiadiazoles de la fórmula VI con amoníaco se efectúa a temperaturas de -70°C hasta 120°C y con una presión de 1 a 10 atmósferas, preferiblemente a 1 atmósferas.

10 5.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-AMINO-1,2,3-TIADIAZOL".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 AGO. 1977

Jandy
Jx

pe