



ESPAÑA

5 AÑO 1978
Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que se refieren en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

(11) NUMERO	(10) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION	471958
	21.7.78

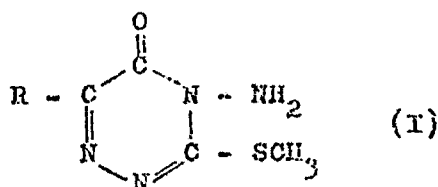
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 27 33 180.2-44		(32) FECHA 22.7.77	(33) PAIS Rep.Fed.A1.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A01N	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
(54) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZIN-5-ONA"			
(71) SOLICITANTE (S) DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHEIDEANSTALT VORMALS ROESSLER (7182 SB)			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt(Main), República Federal Alemana			
(72) INVENTOR (ES) Dr. Herbert Klenk, Dr. Werner Schwarze y Dr. Wolfgang Leuchtenberger			
(73) TITULAR (ES)			
(74) REPRESENTANTE D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 69.566)			

1 Objeto de la invención es un nuevo procedimiento
de preparación de la 3-metilmercapto-4-amino-6-ter-butil-
-1,2,4-triazin-5-ona, que es un conocido herbicida, y de la
3-metilmercapto-4-amino-6-(1-metil-ciclopropil)-1,2,4-tria-
5 zin-5-ona, que hasta ahora, no ha sido descrita y es activo
igualmente como herbicida selectivo.

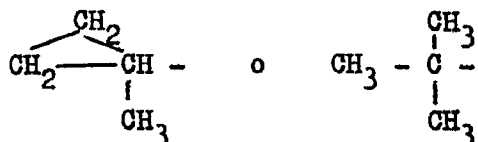
La 3-metilmercapto-4-amino-6-ter-butil-1,2,4-tria-
zin-5-ona puede ser preparada, por ejemplo, por el procedi-
miento publicado en la DOS 2.165.554, por reacción de cloru-
10 ro de pivaloilo con un isonitrilo, hidrólisis del cloruro
de imida formado para formar la amida de ácido α -cetocarbo-
xílico y reacción ulterior de la amida con tiocarbhidrazi-
da en un disolvente polar, eventualmente en presencia de un
catalizador ácido. Es desventajoso en tal caso el rodeo con
15 los isonitrilos, muy malolientes y además de ello muy ca-
ros. Además, el compuesto 3-mercáptico sólo puede obtenerse
con rendimientos de aproximadamente 60% ó 79%.

Se ha encontrado ahora que, evitando las desventa-
jas mencionadas, se pueden preparar derivados de 1,2,4-tria-
20 zin-5-ona de la fórmula general (I)



25

en la que R representa el radical



30

18078

1 si se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general
(II)



5 en la que R tiene el significado arriba indicado, con un al-
queno de la fórmula general (IV)

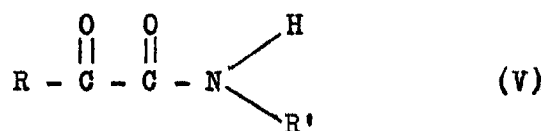


10

15

en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan un
átomo de hidrógeno o un radical alcohilo, y R^3 y R^4 son
iguales o diferentes y significan un radical alcohilo, pu-
diendo tener los radicales alcohilo en cada caso de 1 a 15
átomos de carbono, y representando preferentemente R^1 y R^2
un átomo de hidrógeno y R^3 y R^4 en cada caso un radical me-
tilo, para formar una amida de ácido α -cetocarboxílico de
la fórmula general (V)

20

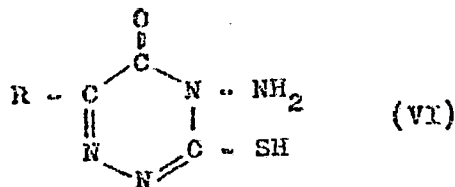


25

y se condensa ésta, eventualmente después de saponificación
previa para formar el ácido α -cetocarboxílico, con tiocar-
bohidrazida ($\text{H}_2\text{N.NH.CS.NH.NH}_2$) para formar un compuesto de
1,2,4-triazin-5-ona de la fórmula general (VI)

30

18078



y se somete a metilación el grupo mercapto.

La reacción de los cianuros de acilo de la fórmula general (II) con los alquenos de la fórmula general (IV) se efectúa en las condiciones de la reacción denominada de "Ritter" o de "Graf-Ritter" (JACS 70, 4045 (1948); JACS 70, 4048 (1948); Methodicum Chemicum, volumen 6, (1974)). Resulta enteramente sorprendente que los cianuros de acilo muy inestables puedan ser sometidos a esta reacción, porque más bien sería de esperar una separación de ácido cianhídrico por el tratamiento con ácido.

La reacción puede realizarse en ausencia de un disolvente, pero se efectúa de una manera conveniente en presencia de un disolvente orgánico, pudiendo emplearse, especialmente, ácido acético glacial o diclorometano. Otros disolventes utilizables son éteres superiores, tales como éter dibutílico o éter diisopropílico.

La temperatura de reacción puede variar entre amplios límites. Entran en consideración preferentemente temperaturas comprendidas entre -20° y $+50^{\circ}\text{C}$.

De manera conveniente, los participantes en la reacción se emplean en cantidades tales que por cada mol del cianuro de acilo se presentan cantidades superiores a las estequiométricas del alqueno. Por ejemplo, por cada mol de cianuro de acilo se pueden emplear de 1 a 20 moles, preferentemente de 1,5 a 2 moles del alqueno.

1 También el ácido se emplea, de manera conveniente, en cantidades ligeramente en exceso. Por ejemplo, se pueden emplear, por cada mol de cianuro de acilo, de 1 a 10 moles, preferentemente de 1,1 a 1,5 moles de ácido.

5 Como ácido se emplea preferentemente ácido sulfúrico, pero pueden emplearse también otros ácidos sulfónicos, tales como ácido bencenosulfónico.

10 Entre los alquenos de la fórmula (IV) se emplean, especialmente, 2-metil-buteno(2) y diisobuteno y, preferentemente, isobuteno.

15 Después de la hidrólisis de la mezcla de reacción, se pueden aislar de modo intermedio las amidas de ácidos cetocarboxílicos, de una manera en sí conocida, por ejemplo, por cristalización o por extracción con subsiguiente cristalización o destilación.

20 Los cianuros de acilo de la fórmula general II pueden obtenerse, de una manera en sí conocida, a partir de los halogenuros de ácidos carboxílicos, por reacción con cianuros metálicos (JACS 66, 2014 (1944), solicitudes de patente alemanas P 27 08 183,0 y P 27 08 182.9).

25 Las ter-alcoholamidas de ácidos α -cetocarboxílicos de la fórmula general (V) obtenidas en la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, pueden añadirse como tales directamente para la reacción ulterior con tiocarbhidrazida, en presencia de un disolvente polar, tal como alcoholes, agua, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etc., o mezclas de los mismos y, eventualmente, en presencia de un catalizador ácido, especialmente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en una cantidad que sea por lo menos equivalente a la de la amida. En tal caso, pueden man-

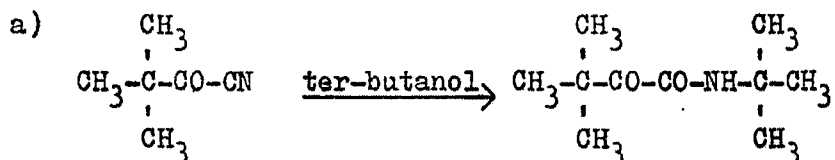
30
18078

1 tenerse temperaturas que se encuentren comprendidas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.

No obstante, también es posible transformar las ter-alcohilamidas de ácidos α -cetocarboxílicos de la fórmula general (V), primeramente en ácidos α -cetocarboxílicos libres, lo que puede efectuarse por métodos en sí conocidos y luego realizar el cierre de anillo con la tiocarbohidrazida, según el método descrito por A. Dornow (Ber. 97, 2173-79, 1964).

10 En ambos casos, se realiza seguidamente la metilación del átomo de azufre, de una manera en sí conocida, por ejemplo por tratamiento con un agente de metilación, tal como yoduro de metilo, bromuro de metilo o sulfato de dimetilo, en un medio básico.

15 Ejemplo 1

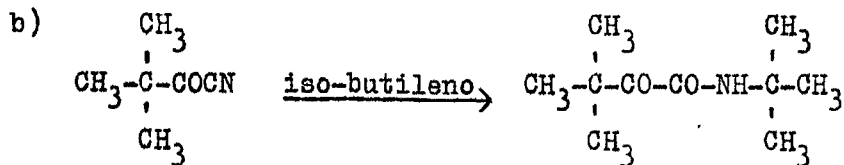


20 111 g (1,0 moles) de cianuro de pivaloilo se añaden a una mezcla de 148 g (2,0 moles) de ter-butanol y 50 ml de cloruro de metileno. Seguidamente, se añaden, gota a gota, agitando, a 0-5°C, 150 g de ácido sulfúrico al 98% y, a continuación, se aumenta la temperatura a 20°C. Se continúa la agitación durante 4 horas, se vierte la mezcla sobre 400 g de hielo y se agita durante 30 minutos. A continuación, se diluye con 300 ml de cloruro de metileno, se separa la fase orgánica y la solución en cloruro de metileno se concentra por evaporación. Queda un residuo blanco y cristalino, que se lava con aproximadamente 500 ml de agua, en

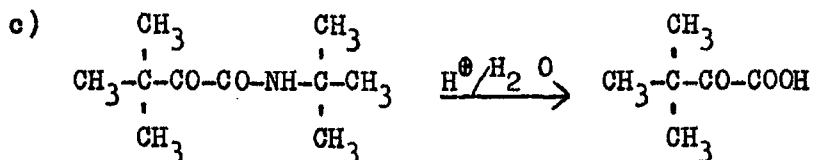
1 un embudo Buchner. Seguidamente, se seca el residuo. Quedan
133 g (72%) de N-ter-butilamida de ácido trimetilpirúvico,
de punto de fusión 63-65°C.

Análisis: calculado: C 64,38 H 10,34 N 7,56

5 hallado: 64,59 10,44 7,32



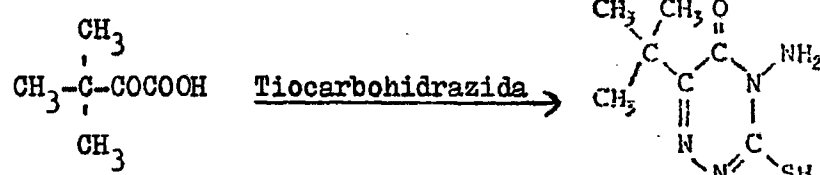
10 111 g (1,0 moles) de cianuro de pivaloilo se añaden a una mezcla de 150 ml de ácido acético glacial y 150 g de ácido sulfúrico al 100%. Seguidamente, se introducen, agitando, a 5-10°C, durante 1 hora, 112 g (2,0 moles) de isobutileno. A continuación, se aumenta la temperatura a 20°C y se continúa la agitación durante 2 horas. Después,
15 se añade gota a gota, enfriando ligeramente, una solución acuosa de NaOH aproximadamente 5 n, hasta que se alcanza un pH 8. Se continúa la agitación durante 30 minutos y se filtra con succión la N-ter-butilamida de ácido trimetilpirúvico precipitada. Quedan 172 g = 93%, referido al cianuro de ácido empleado. La amida tiene un punto de fusión de 63 a 65°C y es idéntica a la amida descrita en a).



25 185 g de N-ter-butilamida de ácido trimetilpirúvico se calientan a reflujo, durante 10 horas, en 1 litro de ácido clorhídrico 5 n. Después de enfriar, se extrae por agitación con cloruro de metileno y luego la fase en cloruro de metileno se extrae con solución diluida de NaOH. La solución acuosa alcalina se lleva nuevamente a pH 1 con áci

1 do clorhídrico concentrado y luego se extrae por agitación
 con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se
 concentra por evaporación. Quedan 97,5 (75% de la teoría)
 de ácido trimetilpirúvico en forma de aceite claro, que em
 5 pieza a cristalizar al cabo de algún tiempo.

d)



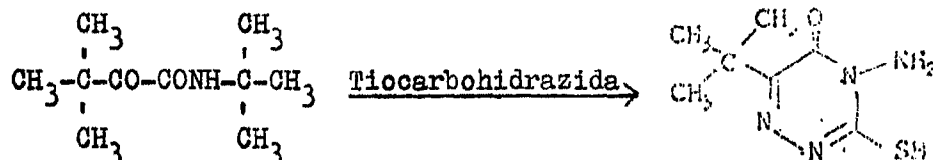
10

53 g (0,5 moles) de tiocarbohidrazida en 600 ml
 de agua se calientan a abullición. Mientras se agita, se
 añaden, gota a gota, 65 g (0,5 moles) de ácido trimetilpirú
 vico obtenido en c), en etanol, durante aproximadamente 2
 15 horas. Después, se calienta durante otras 4 horas a refluj
 o. Se deja enfriar y se separan los cristales por filtra
 ción con succión. De este modo se aíslan, después del seca
 do, 94 g (94% de la teoría) de 3-mercaptop-4-amino-6-ter-bu
 til-1,2,4-triazin-5-ona (punto de fusión 212 a 214°C).

20 c) Metilación de la 3-mercaptop-4-amino-6-ter-butil-1,2,4-
 -triazin-5-ona.

100 g del compuesto obtenido en d) se disuelven en
 una mezcla de 250 ml de NaOH 2 n y 250 ml de metanol y, des
 pués, se mezclan con 75 g de yoduro de metilo. Seguidamente,
 25 se continúa agitando la mezcla durante otras 4 horas a 20°C.
 El producto de reacción separado por cristalización, se fil
 tra con succión, se seca y se recrystaliza en benceno. Se
 obtienen 92 g (80% de la teoría) de la 3-metil-mercaptop-4-
 -amino-6-ter-butil-1,2,4-triazin-5-ona de punto de fusión
 30 126°C.

1

Ejemplo 2

5

10

15

A 53 g (0,5 moles) de tiocarbohidrazida en 500 ml de ácido clorhídrico 1 n, se añaden, gota a gota, agitando y calentando a reflujo, 92,5 g (0,5 moles) de la ter-butilamida de ácido trimetilpirúvico preparada según el ejemplo 1 a), en 200 ml de etanol. Seguidamente, se calienta durante 8 horas. Después de enfriar, se diluye de nuevo con 1 litro de agua y los cristales se separan por filtración con succión. Se aíslan 72 g (72% de la teoría) de la triazinona deseada (punto de fusión 209 a 213°C). La metilación se efectúa como se ha descrito en el ejemplo 1e).

Ejemplo 3

a) Preparación de la (1-metil-ciclopropil)-glioxil-ter-butilamida:

20

25

30

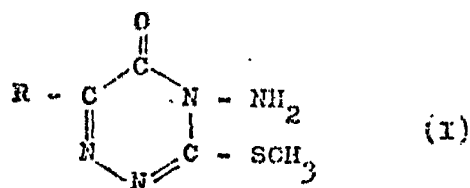
109 g de cianuro de ácido (1-metil-ciclopropil)-carboxílico (= 1 mol) se añaden a una mezcla de 130 g de ter-butanol y 130 ml de cloruro de metileno. Seguidamente, se añaden gota a gota, agitando, a 0-5°C, 100 g de ácido sulfúrico al 98%, se aumenta la temperatura a 20°C y se agita durante 4 horas. Después, se añaden 18 ml de agua y se agita nuevamente durante 30 minutos. Se diluye con 500 ml de CH₂Cl₂ y, enfriando, se ajusta a pH 6 con NaOH acuosa. Luego se concentra por evaporación la solución en CH₂Cl₂. Quedan 181 g (= 98,9%) de (1-metil-ciclopropil)-glioxil-ter-butilamida, punto de fusión 80°C.

18078

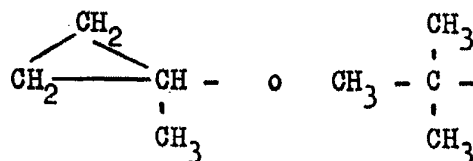
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 1,2,4-triazin-5-ona de la fórmula general (I)



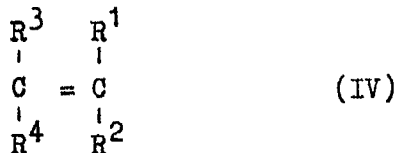
en la que R representa el radical



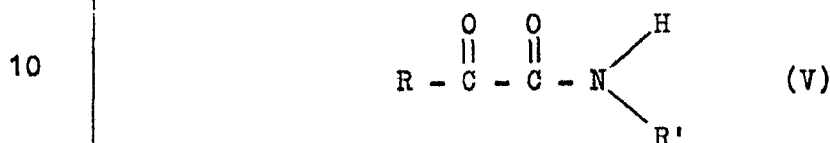
caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)



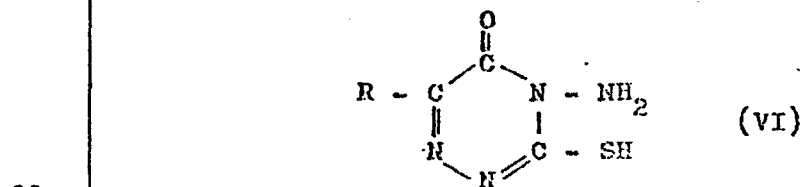
en la que R tiene los significados indicados arriba, con un alqueno de la fórmula general (IV)



1 en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y representan un
 átomo de hidrógeno o un radical alcohilo, y R^3 y R^4 son
 iguales o diferentes y representan un radical alcohilo, pu-
 diendo tener los radicales alcohilo en cada caso de 1 a 15
 5 átomos de carbono y pudiendo representar preferentemente,
 R^1 y R^2 un átomo de hidrógeno, y R^3 y R^4 en cada caso un ra-
 dical metilo, para formar una amida de ácido α -cetocarboxí-
 lico de la fórmula general (V)



y ésta, eventualmente después de saponificación previa para
 formar ácido α -cetocarboxílico, se condensa con tiocarbo-
 hidrazida ($H_2N.NH.CS.NH.NH_2$) para formar un compuesto de
 15 1,2,4-triazin-5-ona de la fórmula general (VI)



y se somete a metilación el grupo mercapto.

2ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-
 dos de 1,2,4-triazin-5-ona.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21.JUL.1978

P.A.

Oscar d. Elizaburu
Por Poderes



18078

F C M