



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 27.12.1968 (P 130 858)

Pierwszeństwo: 27.12.1967 dla zastrz.
2
Szwajcaria

Opublikowano: 20.05.1974

Kl. 12p, 9

MKP C07d 91/62

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: Agripat S. A., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych 1,3,4-tiadiazolilomoczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1,3,4-tiadiazolilomoczników o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę nadfluoroalkilową o 1 lub 2 atomach węgla, R_2 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_3 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przy czym co najmniej jeden z symboli R_2 i R_3 oznacza atom wodoru, R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony chlorem, bromem, grupą cyjanową, niższą grupą alkoksylową lub grupą alkilotio, rodnik alkenylowy lub alkinyłowy o 3 albo 4 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla, albo niższy rodnik alkoksylowy. Jako grupa nadfluorowa R_1 korzystnie występuje grupa trójfluorometylowa. Niższymi rodnikami alkilowymi R_2 , R_3 i R_4 są rodniki o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierające 1—4 atomów węgla, a zwłaszcza rodnik metylowy i etylowy.

Zgodnie z wynalazkiem, nowe 1,3,4-tiadiazolilomoczniki o wzorze 1 otrzymuje się w ten sposób, że 2-amino-1,3,4-tiadiazol o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z estrem kwasu chlorowcowęglowego w obecności czynnika wiążącego kwas i otrzymaną pochodną kwasu karbaminowego następnie poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie.

Nowe 1,3,4-tiadiazolilomoczniki o wzorze 1, w któ-

2

rym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, R_3 oznacza atom wodoru, a R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony chlorem, bromem lub niższą grupą alkoksylową lub alkilotio, albo rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla, zgodnie z odmianą sposobu według wynalazku wytwarza się poddając 2-amino-1,3,4-tiadiazol o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, reakcji z izocyjanianem o ogólnym wzorze 4, w którym R'_4 ma znaczenie podane wyżej dla symboli R_4 . Związki te przedstawia ogólny wzór 1a, w którym R_1 , R_2 i R'_4 mają wyżej podane znaczenie.

Jako estry kwasów chlorowcowęglowodorowych korzystnie stosuje się ester fenyłowy kwasu chlorowęglowego lub ester S-fenyłowy kwasu chlorotiwęglowego.

Jako aminy o wzorze 3 stosuje się na przykład takie aminy, jak metyloamina, dwumetyloamina, etyloamina, dwuetyloamina, izopropyloamina, n-butyloamina, II rz.-butyloamina, cyklopropyloamina, cyklopentyloamina, cykloheksyloamina, N-metylo-N-cykloheksyloamina, 1-cyjano-1-metyloetyloamina, 2-chloroetyloamina, 2-bromoetyloamina, 2-metoksyetyloamina, 2-etoksyetyloamina, 2-metylotioetyloamina, alliloamina, metyloalliloamina, N-metylo-N-alliloamina, N-metylo-N-1'-metylopropargiloamina, O-metylohydroksyloamina, O,N-dwumetylohydroksyloamina.

Jako czynniki wiążące kwas stosowane są zwięsz-

cza aminy trzeciorzędowe, np. trójalkiloaminy, zasady pirydynowe, zasady nieorganiczne, takie jak wodorotlenki i węglany metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych. Reakcję prowadzi się zwykle w temperaturze 0—150°C. Reakcję pochodnej kwasu karbaminowego, stanowiącej półprodukt, z pierwszorzędową lub drugorzędową aminą o wzorze 3, jak również reakcję 2-amino-1,3,4-tiadiazolu o wzorze 2 z izocyjanianem o wzorze 4 prowadzi się w temperaturze -40°—150°C, a zwłaszcza 0—100°C, przy czym tiadiazolilomoczniki otrzymuje się z dobrą wydajnością i o wysokim stopniu czystości. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są trwałe, rozpuszczalne w powszechnie stosowanych rozpuszczalnikach organicznych, jednak trudno rozpuszczalne w wodzie.

Reakcję według wynalazku prowadzi się w obecności rozpuszczalników lub rozcieńczalników obojętnych w stosunku do reagentów biorących udział w reakcji. Jako rozpuszczalniki stosuje się np. alifatyczne i aromatyczne węglowodory oraz chłorowcowęgłowodory, takie jak benzen, toluen, ksylen, chloroform, chlorowany etylen, N,N-dwualkilowane amidy, takie jak dwualkilformamid, etery i związki eteropodobne, wyższe ketony jak metyloetyloketon, nityle i inne.

Nowe 1,3,4-tiadiazolilomoczniki można również otrzymać przez reakcję 2-amino-1,3,4-tiadiazolu o wzorze 2, w którym R_2 oznacza wodór, z halogenkiem karbamoilu o wzorze 5, w którym R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, w obecności czynnika wiążącego kwas.

Nowe związki o wzorze 1 można wytwarzać również w ten sposób, że przez reakcję z fosgenem 2-amino-1,3,4-tiadiazol przeprowadza się w chlorek tiadiazolilokarbamoilu, który w przypadku gdy R_2 oznacza atom wodoru, pozostaje w równowadze z izocyjanianem i który następnie poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie.

Spośród 2-amino-1,3,4-tiadiazoli o wzorze 2, służących jako związki wyjściowe, znany był do tej pory jedynie 2-amino-5-trójfluorometylo-tiadiazol [J. Lalezari i współpracownicy, J. heterocycl. Chem. 3, str. 336—337 (1966)]. Nowe 2-aminotiadiazole o wzorze 2 mogą być otrzymywane z odpowiednich fluoroacylotiosemikarbazydów o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, przez reakcję cyklizacji z kwasem polifosforowym, metodą opisaną przez E. Hoggartha w czasopiśmie J. chem. Soc. 1949, str. 1163—1167. Fluoroacylotiosemikarbazydy o wzorze 6 są związkami nowymi. Otrzymuje się je w wyniku reakcji równomolowych ilości odpowiedniej alifatycznej pochodnej kwasu fluorokarbonowego, zwłaszcza bezwodnika, z tiosemikarbazydem, prowadzonej w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika. 4-alkilotiosemikarbazydy są związkami znanymi. Do wytwarzania 1,3,4-tiadiazoli mogą być stosowane fluoroacylotiosemikarbazydy również wytwarzane w warunkach reakcji.

Spośród fluoroacylotiosemikarbazydów stosuje się np. 1-trójfluoroacetylotiosemikarbazyd, 1-trójfluoroacetylo-4-metylo-tiosemikarbazyd, 1-trójfluoroacetylo-4-etylo-tiosemikarbazyd, 1-trójfluoroacety-

lo-4-izopropylotiosemikarbazyd, 1-trójfluoroacetylo-4-n-butylo-tiosemikarbazyd i 1-pentafluoropropionlotiosemikarbazyd.

Nowe 1,3,4-tiadiazolilomoczniki o wzorze 1 posiadają doskonałe właściwości chwastobójcze i mogą być stosowane do zwalczania chwastów jedno oraz dwuliściennych chwastów. W tym celu stosuje się je w ilości 0,1—35 kg/ha. W wysokim stężeniu związki te działają całkowicie chwastobójczo, natomiast przy niższych stężeniach, wynoszących 0,1—5 kg/ha, wykazują selektywne działanie chwastobójcze. Związki te działają chwastobójczo zarówno przed wzejściem roślin jak i po ich wzejściu, a równocześnie są nieszkodliwe dla roślin uprawnych, takich jak zboża itp.

Wynalazek jest dokładniej wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. Do kolby sulfonacyjnej wprowadza się 91,1 g tiosemikarbazydu i 125 g kwasu trójfluorooctowego, ogrzewa pod chłodnicą zwrotną do temperatury wrzenia (72°C) i mieszając dodaje powoli 1 kg kwasu polifosforowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się tak długo w temperaturze wrzenia kwasu trójfluorooctowego, dopóki nie nastąpi jego całkowite związanie. Następnie mieszaninę ogrzewa się powoli do temperatury 130°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 1 godziny, po czym ochładza do temperatury 80°C. Otrzymaną mieszaninę dodaje się powoli do około 3 litrów lodowatej wody i wytrąca produkt reakcji przez dodanie stężonego wodorotlenku sodowego, utrzymując pH 5-6. Surowy produkt przekrystalizowuje się z wodnego roztworu etanolu. Otrzymany 2-amino-5-trójfluorometylo-1,3,4-tiadiazol ma temperaturę topnienia 212—214°C.

6,75 g 2-amino-5-trójfluorometylo-1,3,4-tiadiazolu rozpuszcza się w temperaturze 50—60°C w 10 ml dwumetyloformamidu i do tak uzyskanego roztworu dodaje się 2,8 ml izocyjanianu metylu. Po zakończeniu reakcji wykrywalizowuje N-[5-trójfluorometylo-1,3,4-tiadiazolilo (2)]-N'-metylomocznik o temperaturze topnienia 186—189°C.

Przykład II. Do zawiesiny 27,3 g 4-metylotiosemikarbazydu w 300 ml eteru wkrapla się w temperaturze 0°C 46,8 g bezwodnika kwasu trójfluorooctowego i miesza się w ciągu 8 godzin w temperaturze pokojowej. Produkt reakcji wydzieła się w niskiej temperaturze i przemywa niewielką ilością zimnego eteru. Otrzymany 1-trójfluoroacetylo-4-metylotiosemikarbazyd ma temperaturę topnienia 163—164°C.

25 g 1-trójfluoroacetylo-4-metylotiosemikarbazydu dodaje się porcjami w ciągu 15 minut w temperaturze 80°C do 125 g kwasu polifosforowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 120°C i miesza w ciągu około 30 minut. Następnie mieszaninę ochładza się do temperatury około 70°C i wlewa do 500 ml mieszaniny lodu z wodą. Produkt wytrąca się przez dodanie stężonego wodnego roztworu amoniaku, następnie oddziela się go i przemywa wodą. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol/woda otrzymuje się 2-metyloamino-5-trójfluorometylo-1,3,4-tiadiazol o temperaturze topnienia 115—116°C.

12 g 2-metyloamino-5-trójfluorometylo-1,3,4-tia-

diazolu rozpuszcza się w temperaturze 50–60°C w 30 ml dwumetyloformamidu i dodaje 4 g izocyjanianu metylu. Po zakończeniu reakcji wykrystalizowuje N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N,N'-dwumetylomocznik o temperaturze topnienia 134°C.

Przykład III. Do zawiesiny 34 g 2-amino-5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolu w 300 ml acetonitrylu i 20 ml trójetiloaminy wkrapla się w temperaturze pokojowej 31,5 g estru fenyłowego kwasu chlorowęgłowego, po czym miesza się w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się 100 ml wody i ogrzewa w ciągu 15 minut na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu oddziela się krystaliczny osad i przekrystalizowuje go z metanolu. Otrzymuje się ester N-[trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-O-fenyłowy kwasu karbaminowego.

Do zawiesiny 14,5 g estru N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-O-fenyłowego kwasu karbaminowego w 300 ml benzenu wprowadza się w temperaturze 80°C gazową dwumetyloaminę tak długo, dopóki reakcja nie zostanie zakończona. Przebieg reakcji kontroluje się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Z mieszaniny reakcyjnej wykrystalizowuje N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N', N'-dwumetylomocznik o temperaturze topnienia 159–160°C. Ten sam związek można otrzymać, jeżeli zgodnie z przykładem III wytworzy się ester S-fenyłowy kwasu tiokarbaminowego i podda go reakcji w analogiczny sposób, jak opisano wyżej.

Sposobem opisanym w przykładach I–III otrzymuje się również inne 1,3,4-tiadiazolilomoczniki o wzorze 1, podane w tablicy 1.

Tablica 1

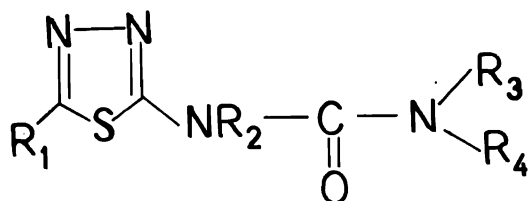
Nr kolejny	Nazwa związku	Temperatura topnienia w °C
1	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-etylomocznik	180–181
2	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-izopropylomocznik	158–161
3	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-n-butylo-mocznik	152–154
4	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-cykloheksylomocznik	175–177
5	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-cyklopropylomocznik	191–192
6	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N', N'-dwumetylomocznik	110–113
7	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-metoksy-N'-metylomocznik	108

8	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-metylo-N'-1'-metylopropargilomocznik	129
9	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-(alfa-cyano-alfa-metylo-etylo) — mocznik	171
10	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-beta-metoksyetylomocznik	169
11	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-beta-metylotioetylomocznik	132
12	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-allilomocznik	160
13	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-II rz.-butylomocznik	118
14	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N-metylo-N'-alfa-chloroetylomocznik	113
15	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N-metylo-N'-beta-metoksy-etylomocznik	70
16	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N-metylo-N'-n-butylo-mocznik	67
17	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N-metylo-N'-cykloheksylomocznik	111
18	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N-metylo-N'-cyklopropylomocznik	111
19	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N-etylo-N'-metylomocznik	128
20	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N-etylo-N'-izopropylomocznik	99
21	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N-etylo-N'-n-butylo-mocznik	61
22	N-[5-trójfliuorometylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N-N'-dwumetylomocznik	78
23	N-[5-pięciofluoroetylo-1,3,4-tiadiazolilo(2)]-N'-metylomocznik	157

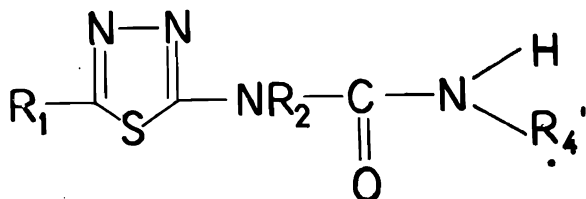
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 1,3,4-tiadiazolilomoczników o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę nadfluoroalkilową zawierającą 1 lub 2 atomy węgla, R₂ oznacza atom wodoru lub niż-

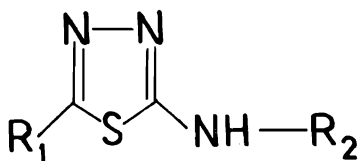
szy rodnik alkilowy, R_3 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przy czym co najmniej jeden z symboli R_2 i R_3 oznacza atom wodoru, R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony chlorem, bromem, grupą cyjanową lub niższą grupą alkoksylową albo grupą alkilotio, rodnik alkenylowy lub alkinyłowy zawierający 3 lub 4 atomy węgla, rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla lub niższy rodnik alkoksylowy, **znamienny tym**, że 2-amino-1,2,4-tiadiazol o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z estrem kwasu chlorowcowęglowego, w obecności czynnika wiążącego kwas i otrzymaną pochodną kwasu karbaminowego poddaje się reakcji z aminą o wzorze 3, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, przy czym reakcje te prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika.



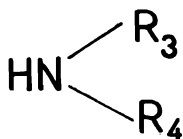
Wzór 1



Wzór 1a



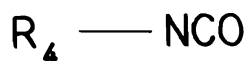
Wzór 2



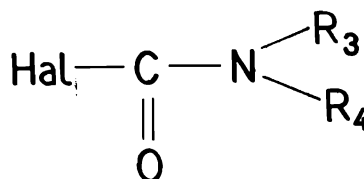
Wzór 3

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania 1,3,4-tiadiazolilomoczników o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, R_3 oznacza atom wodoru, a R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony chlorem, bromem, niższą grupą alkoksylową lub alkilotio, albo rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla, 2-amino-1,3,4-tiadiazol o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z izocyjanianem o ogólnym wzorze 4, w którym R_4 ma znaczenie podane wyżej dla R_4 , przy czym reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika.

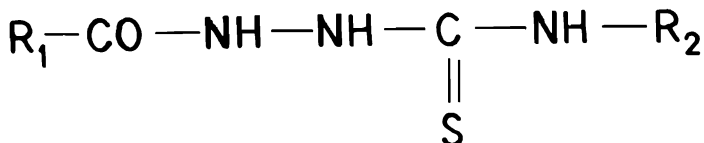
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako ester kwasu chlorowcowęglowego stosuje się ester fenyłowy kwasu chlorowcowęglowego lub ester S-fenyłowy kwasu chlorowcotiowęglowego.



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6