



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 927114

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 02.11.79 (21) 28423/9/23-04

(23) Приоритет - (32) 03.11./8

(31) P2848330.9 (33) ФРГ

(51) М. Кл.³

С 07 D 285/06

Опубликовано 07.05.82 Бюллетень № 17

(53) УДК 547.794.

Дата опубликования описания 07.05.82

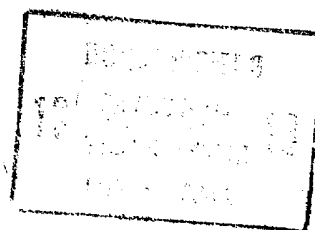
.3(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранец
Ханс-Рудольф Крюгер
(ФРГ)

(71) Заявитель

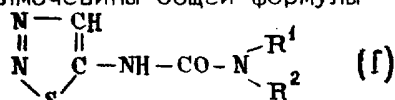
Иностранная фирма
"Шеринг АГ"
(ФРГ)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-
-ТИАДИАЗОЛ-5-ИЛ-МОЧЕВИНЫ

1

Изобретение относится к способу
получения производных 1,2,3-тиадиа-
зол-5-илмочевины общей формулы



где R^1 - водород, низший алкил;
 R^2 - низший алкил, циклоалкил
 $\text{C}_5 - \text{C}_6$, одно-или двукратно-
замещенный низшим алкилом
и/или галогеном, и/или
алкокси, и/или трифтормети-
лом, и/или нитрогруппой фе-
нил, замещенный низшим алки-
лом или галогеном пиридил,
замещенный низшим алкилом
пиримидил, $\text{R}^1 + \text{R}^2$ вместе
с соседним атомом азота об-
разуют морфолино-пиперидино-
или пирролидиногруппу, кото-
рые используются в качестве
средств защиты растений.

Известен способ получения производ-
ных 1,2,3-тиадиазол-5-ил-мочевины об-
щей формулы I, заключающийся в том,

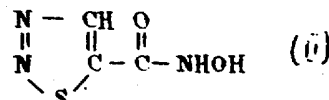
2

что 5-амино-1,2,3-тиадиазол подвер-
гают взаимодействию с соответствую-
щими изоцианатами [1].

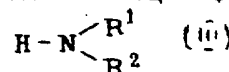
Недостатком известного способа
является использование 5-амино-
-1,2,3-тиадиазола, который получают
в несколько стадий, кроме того, его
использование не совсем безопасно.

Целью изобретения является упро-
щение технологии процесса.

Поставленная цель достигается
способом получения производных 1,2,3-
-тиадиазол-5-ил-мочевины общей форму-
лы I, взаимодействием 1,2,3-тиадиа-
зол-5-карбогидроксамовой кислоты
формулы



с раствором хлорида п-толуолсульфо-
кислоты в органическом растворителе
в присутствии связывающего кислоту
средства и с амином общей формулы



где R^1 и R^2 имеют указанные значения.

Предпочтительно процесс проводить при температуре от -20° до 100°C , лучше от 0 до 50°C .

1,2,3-Тиадиазол-5-карбогидроксамовую кислоту формулы II можно получить следующими, уже известными способами:

а) взаимодействием эфира 1,2,3-тиадиазол-5-карбоновой кислоты с гидроксилмином в присутствии неорганических оснований, таких как окиси, гидроокиси, или карбонатов и алколюлятов щелочных и щелочноземельных металлов, растворенных в полярных органических растворителях:

б) галогенид 1,2,3-тиадиазол-5-карбоновой кислоты подвергают взаимодействию с гидроксилмином, растворенным в инертном растворителе, в присутствии связывающих кислоту средств.

Предлагаемый способ характеризуется легко доступными исходными веществами и делает возможным технически простое и безопасное получение целевых продуктов.

При этом большим техническим преимуществом является то, что из реакционной смеси не нужно выделять ни ацилированное производное карбогидроксамовой кислоты, ни образующийся при перегруппировке Лоссеня 1,2,3-тиадиазол-5-ил-изоцианат. При одностадийном способе можно многократно превращать производное карбогидроксамовой кислоты общей формулы II с галогенидом кислоты и амином в присутствии уловителя кислоты.

Преимуществом также является то, что можно использовать сырую карбогидроксамовую кислоту или ее соли, а также их неочищенные растворы.

Большим преимуществом является то, что при этом способе проведения реакции, описанной в экспериментальной части, образуется целевой продукт способа и вообще не образуются, как это можно было бы ожидать, амид кислоты, используемой для ацилирования карбогидроксамовой кислоты. Кроме того, чрезвычайно высоки выходы реакций.

Превращение 1,2,3-тиадиазол-5-карбогидроксамовой кислоты формулы II, преимущественно в форме неочищенного продукта, в 1,2,3-тиадиазол-5-ил-мочевину формулы I осно-

вана на перегруппировке Лоссеня через стадию образования ацилированной карбогидроксамовой кислоты, которую, как правило, можно использовать не выделяя, а также через стадию 1,2,3-тиадиазол-5-ил-изоцианата, который также, как правило, не выделяют, и который лишь образуется в массе и затем вступает в последующую реакцию в амином.

Реакция протекает в интервале температур -20 – 100°C , преимущественно 0 – 50°C . Предлагаемый способ может, например, протекать за счет того, что неочищенный раствор гидроксамовой кислоты в смеси с эквимольным количеством галогенида кислоты смешивают в среде инертного растворителя со смесью эквимольных количеств амина и улавливателя кислоты в инертном растворителе; и превращают смесь гидроксамовая кислота/галогенид кислоты в начале с уловителем кислоты, и лишь затем с амином; прежде смесь гидроксамовая кислота/уловитель кислоты превращают с галогенидом кислоты и затем лишь с амином, или к смеси гидроксамовой кислоты, уловителя кислоты и амина добавляют галогенид кислоты. При использовании солей гидроксамовой кислоты отказываются от применения уловителя кислоты.

В качестве инертных к реагентам растворителей или суспендирующих агентов следует назвать следующие: алифатические и ароматические углеводороды, такие как циклогексан, гептан, лигроин, бензол, хлорбензол, толуол и ксилол, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран и диизопропиловый эфир, сложные эфиры, такие как уксусный и малоновый эфир, кетоны, такие как ацетон, метилизобутилкетон, изофорон и циклогексанон, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид, хлороформ и четыреххлористый углерод, амиды карбоновой кислоты, такие как диметилформамид, сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид.

В качестве акцепторов кислоты пригодны органические основания, например, такие как триэтиламин, N,N-диметиланилин и пиридиновые основания или неорганические основания, такие как окиси, гидроокиси и карбонаты щелочных и щелочноземельных металлов. Жидкие основания, такие

как пиридины, можно одновременно использовать в качестве растворителя.

После окончания реакции реакционную смесь обрабатывают известным способом, например, отфильтровывают неорганические соли и затем отгоняют используемый растворитель при нормальном или пониженном давлении, осаждают с водой или многократно отфильтровывают желаемый продукт реакции и затем вымывают неорганические соли водой.

Таким способом получают в чистой форме 1,2,3-тиадиазол-5-ил-мочевину с очень хорошим выходом, без применения последующих методов очистки.

При этом отпадает проблема разделения, которая возникает при реакции 5-амино-1,2,3-тиадиазола с изоцианатами в связи с образованием в качестве побочного продукта мочевины.

Пример 1. Получение 1-фенил-3-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)-мочевины из 1,2,3-тиадиазол-5-карбогидроксамовой кислоты.

В трехгорлой 500 мл круглодонной колбе с мешалкой, термометром и осушительной трубкой 14,5 г (0,1 моль) 1,2,3-тиадиазол-5-карбогидроксамовой кислоты суспендируют в 200 мл тетрагидрофурана и при 40°C смешивают с 19,0 г (0,1 моль) п-толуолсульфокислоты хлорида, растворенного в 50 мл тетрагидрофурана. К этому раствору в течение 10 мин прикапывают смесь 27,8 мл (0,2 моль) триэтиламина и 9,1 мл (0,1 моль) анилина в 50 мл тетрагидрофурана.

Температуру в колбе поддерживают в интервале 3-6°C. Образуется светло-желтая реакционная смесь. Перемешивают в течение 1 ч при 5°C и в течение 1 ч при комнатной температуре, при этом температура в колбе повышается вскоре до 28°C. После стояния в течение ночи смесь упаривают в вакууме при 40°C. Остаток смешивают с 800 мл ледяной воды, после растирания в течение короткого времени получают почти белые кристал-

лы, которые отсасывают, промывают водой и высушивают в вакууме при комнатной температуре до постоянного веса.

Выход 14,9 г, что составляет 67,7% от теоретического.

Температура плавления 208-210°C (с разложением).

Тонкослойная хроматография: растворитель - уксусный эфир, значения Rf 0,25.

Пример 2. Получение 1-фенил-3-(1,2,3-5-ил)-мочевины из 1,2,3-тиадиазол-5-карбогидроксамовой кислоты.

В трехгорлой 100 мл круглодонной колбе с мешалкой, термометром и осушительной трубкой суспендируют 1,45 г (0,01 моль) 1,2,3-тиадиазол-5-карбогидроксамовой кислоты в 20 мл тетрагидрофурана и затем перемешивают со смесью 2,8 мл (0,02 моль) триэтиламина и 0,91 мл (0,01 моль) анилина. К смеси прикапывают в течение 10 мин при 5°C раствор 1,9 г (0,01 моль) хлорида п-толуолсульфокислоты в 5 мл тетрагидрофурана. Перемешивают 1 ч при 5°C и 1 ч при комнатной температуре, при этом температура внутри колбы быстро повышается до 27°C. Смесь оставляют стоять на ночь и затем упаривают в вакууме при 40°C, остаток смешивают с 80 мл ледяной воды, кристаллы отсасывают, промывают водой и сушат в вакууме при комнатной температуре до постоянного веса.

Выход 1,5 г, что составляет 68,1% от теоретического.

Температура плавления 208-210°C (с разложением).

Аналогичным способом были получены следующие 1,2,3-тиадиазол-5-ил-мочевины, причем поддерживались молярные соотношения между 1,2,3-тиадиазол-5-карбогидроксамовой кислотой (0,1 моль), хлорангидридом п-толуолсульфокислоты (0,1 моль), триэтиламином (0,2 моль) и амином (0,1 моль). Ниже приводятся названия соединений, представленных в таблице

1-(4-Хлорфенил)-3-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)-мочевина	1
1-Циклогексил-3-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)-мочевина	2
1-(3-Хлорфенил)-3-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)-мочевина	3
1-(4-Метилфенил)-3-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)-мочевина	4
1-(3-Метилфенил)-3-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)-мочевина	5
1-(3,4-Дихлорфенил)-3-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)-мочевина	6
1-Метил-3-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)-мочевина	7
1,1-Диметил-3-(1,2,3-тиадиазол-5-ил)-мочевина	8

1-(1,2,3-Тиадiazол-5-ил)-3-(3-трифторметилфенил)-мочевина	9
1-(4-Нитрофенил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	10
1-(2-Хлорфенил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	11
1-(2-Метилфенил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	12
1-(2-Нитрофенил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	13
1-(3-Нитрофенил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	14
1-Метил-1-фенил-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	15
1-Этил-1-фенил-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	16
1-Фенил-1-пропил-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	17
1-Бутил-1-фенил-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	18
1-Метил-1-(2-метилфенил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	19
1,1-Диэтил-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	20
5-(1-Пирролидилкарбониламино)-1,2,3-тиадiazол	21
1-(2-Метоксифенил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	22
5-(1-Пиперидилкарбониламино)-1,2,3-тиадiazол	23
5-(1-Морфолилкарбониламино)-1,2,3-тиадiazол	24
1-(2-Хлор-6-метилфенил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	25
1-(2-Изопропилфенил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	26
1-Циклопропил-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	27
1-Пропил-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	28
1-Бутил-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	29
1-Циклогексил-1-пропил-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	30
1-(1,2,3-Тиадiazол-5-ил)-3-(2-трифторметилфенил)-мочевина	31
1-Циклогексил-1-изопропил-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	32
1-(5-Хлор-2-пиридил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	33
1-(4-Метил-2-пиридил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	34
1-(4-Метил-2-пиримидил)-2-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	35
1-(4-Пиридил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	36
1-(3-Пиридил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	37
1-(2-Пиримидил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	38
1-(3-Метил-2-пиридил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	39
1-(5-Метил-2-пиридил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	40
1-(6-Метил-2-пиридил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	41
1-(2-Пиридил)-3-(1,2,3-тиадiazол-5-ил)-мочевина	42

Соединение, №	Содержание, %			Выход, %	Температура разложения, °C
	C	H	N		
1	Вычислено	42,44	2,77	22,00	256
	Найдено	43,16	2,91	21,54	
2	То же	47,98	5,82	24,87	215
		48,54	6,85	24,80	
3	"	42,44	2,77	22,00	244
		42,87	3,01	21,51	
4	"	51,26	4,30	23,91	228
		50,40	4,65	23,81	
5	"	51,26	4,30	23,91	208
		51,44	4,64	23,74	
6	"	37,39	2,09	19,38	236
		37,70	2,40	19,39	
7	"	30,37	3,82	35,42	174
		29,72	4,29	36,06	
8	"	34,87	4,68	32,54	222
		35,20	4,92	32,21	

9

927114

10

Продолжение таблицы

Соединение №	Содержание, %				Выход, %	Температура раз- ложения, С
	С	Н		N		
9	"	41,66	2,45	19,44	19,0	234
10	"	41,42	2,71	19,41	66,0	262
11	"	40,75	2,66	26,40	15,0	237
		42,12	3,11	26,65	56,0	
	"	42,44	2,77	22,00	18,0	
		42,47	2,83	21,77	71,0	
12	"	51,27	4,30	23,91	17,2	197
		51,38	4,58	23,80	73,5	
13	"	40,75	2,66	26,40	15,4	229
		41,77	2,71	26,89	58,2	
14	"	40,75	2,66	26,40	15,9	252
		41,70	3,24	25,73	60,0	
15		51,26	4,30	23,91	19,0	184
		51,50	4,46	23,66	81,2	
16	"	53,20	4,87	22,56	19,2	200
		53,55	5,23	22,47	77,5	

927114

12

11

Продолжение таблицы

Соединение, №	Содержание, %				Выход	Температура раз- ложения, °С
	C	H	N			
17	"	54,94	5,38	21,36	17,2	190
18	"	54,76	5,57	21,42	65,7	198
	"	56,49	5,83	20,27	14,4	
	"	56,63	6,24	20,44	55,8	
19	"	53,20	4,87	22,56	16,2	215
20	"	53,55	5,19	22,30	65,2	189-92
	"	41,96	6,04	27,99	10,0	
	"	41,79	5,90	27,77	50,0	
21	"	42,39	5,09	28,27	9,2	262
22	"	42,29	5,09	28,06	46,5	245
	"	47,96	4,03	22,40	14,2	
	"	47,56	4,17	22,74	56,8	
23	"	45,24	5,70	26,41	11,0	246
24	"	45,50	5,90	26,25	51,9	255
	"	39,22	4,71	26,16	8,3	
	"	38,99	4,97	26,63	38,8	

13

927114

14

Соединение, №	Содержание, %				Выход, %	Температура раз- ложения, °C
	C	H	N			
25	"	44,67	3,38	20,86	13,9	210
26	"	44,64	3,49	20,60	51,7	184-86
27	"	54,92	5,38	21,37	17,3	202
		54,53	5,52	20,97	65,1	
		39,09	4,38	30,43	9,2	
		39,13	4,63	30,80	50,0	
28	"	38,67	5,41	30,10	10,1	140
		39,05	5,79	29,42	54,3	
29	"	41,97	6,04	27,99	10,1	140
		41,87	6,20	27,71	50,5	
30	"	53,68	7,52	20,89	11,3	180
		52,20	6,82	20,14	42,5	
31	"	41,64	2,45	19,45	20,2	225
		40,83	2,45	20,65	70,2	
32	"	53,68	7,52	20,88	17,6	255
		53,84	7,62	20,62	65,6	

15

927114

16

Продолжение таблицы

Соединение, №	Содержание, %			Выход, %	Температура раз- ложения, °C
	C	H	N		
33	"	37,56	2,37	16,3	255
		37,74	2,46	63,8	
34	"	45,93	3,86	14,2	233
		45,90	3,94	60,5	
35	"	40,65	3,41	15,9	235
		40,27	3,25	67,4	
36	"	43,41	3,19	18,2	215
		43,49	3,33	82,3	
37	"	43,41	3,19	12,2	218
		43,08	3,86	55,3	
38	"	37,82	2,72	10,3	> 270
		37,67	2,94	46,4	
39	"	45,93	3,86	13,2	234
		45,61	4,19	56,2	
40	"	45,93	3,86	15,4	230
		46,64	4,18	65,8	

17

927114

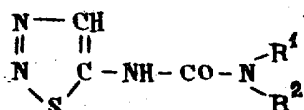
18

Продолжение таблицы

Соединение, №	Содержание, %				Выход, %	Температура раз- ложения, °C
	C	H	N			
41	"	45,93	3,86	29,78	16,1	234
		46,32	3,93	29,55	68,4	
42	"	43,41	3,19	31,67	16,4	227
		43,86	3,24	31,89	74,2	

Формула изобретения

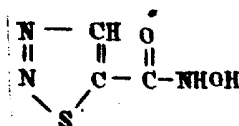
1. Способ получения производных 1,2,3-тиадиазол-5-ил-мочевины общей формулы I



где R¹ - водород, низший алкил;

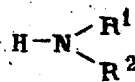
R² - низший алкил, циклоалкил C₅-C₆, одно-или двукратно замещенный низшим алкилом и/или галогеном, и/или алкокси, и/или трифторметилом, и/или нитрогруппой фенил, замещенный низшим алкилом или галогеном пиримидил, замещенный низшим алкилом пиримидил, R¹ + R² вместе с соседним атомом азота образуют морфолино-, пиперидино-или пирролидиногруппу; из производных 1,2,3-тиадиазола, отличающийся тем, что, с целью упрощения технологии процесса, в качестве производного 1,2,3-тиадиазола используют 1,2,3-тиади-

азол-5-карбогидроксамовую кислоту формулы



5

которую подвергают взаимодействию с раствором хлорида п-толуолсульфокислоты с органическим растворителем в присутствии связывающего кислоту средства и с амином общей формулы



10

где R¹ и R² имеют указанные значения.

15

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс проводят при температуре от -20 до 100°С, предпочтительно от 0 до 50°С.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Заявка ФРГ № 2214632, кл. 07 d 91/54, опублик. 1975 (прототип).

Составитель Т. Раевская

Редактор О. Половка

Техред З. Фанта

Корректор С. Шекмар

Заказ 3012/49

Тираж 448

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4