

203738



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZO  
TIAZOL", a favor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE  
S.A., de Basilea (Suiza).

- . -

203738

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a la preparaci3n de  
nuevos derivados de benzotiazol y de sus sales, particular-  
mente, a la de los 2-monoalcooilamino-6-(dialcooilaminoalcoxi)-  
-benzotiazoles, en los cuales el radical "alcoxi" contiene  
5. de 2 a 5 6tomos de carbono. Los nuevos compuestos, as3 como  
sus sales, se caracterizan por su actividad fungicida.

El procedimiento seg3n el invento es caracterizado  
por el hecho de que se hace reaccionar un 2-monoalcooilamino  
-6-hidroxi-benzo-tiazol bajo la forma de una sal de metal al  
10. calino con un halogenuro de dialcooilaminoalcoilo, y que el  
2-monoalcooilamino-6-(dialcooilaminoalcoxi)-benzotiazol obteni  
do es transformado, eventualmente, en presencia de un disol  
vente o diluyente org6nico, tal como clorobenceno, toluol, xi  
lano, etc.

15. Los 2-monoalcooilamino-6-(dialcooilaminoalcoxi)-benzotia

203738



zoles pueden ser aislados de la mezcla reaccional, bajo la forma de las bases libres, eliminando el disolvente orgánico; o bajo la forma de sales, por ejemplo, los hidroccloruros o los hidrobromuros, introduciendo cloruro de hidrógeno, o bromuro de hidrógeno en la mezcla reaccional, Las bases libres forman fácilmente sales de ácidos orgánicos o inorgánicos.

5.

Los productos de partida, es decir, los 2-monoalcoila

mino-6-hidroxi-benzotiazoles, son fácilmente accesibles a partir de los correspondientes 2-monoalcoilamino-6-alcoxi-

10.

-benzotiazoles por hidrólisis de estos últimos en un disolvente apropiado, tal como el clorobenzol, mediante cloruro de aluminio. Los 2-monoalcoilamino-6-alcoxi-benzotiazoles, por su parte, pueden prepararse según métodos variados. Así

se puede condensar un p-alcoxifenil-isotiocianato con una monoalcoilamina para obtener la 1-(p-alcoxifenil)-3-alcoiltiourea; seguidamente es tratada esta última con bromo, siendo convertida en el 2-monoalcoilamino-6-alcoxi-benzotiazol

15.

deseado. Según otro modo de proceder, puede hacerse reaccionar una sal de metal alcalino del ácido 6-alcoxi-benzotiazol

20.

-2-sulfónico bajo presión con una monoalcoilamina, lo cual da directamente lugar a la formación del 2-monoalcoilamino-6-alcoxi-benzotiazol.

#### EJEMPLO 1.

2-n-butilamino-6-(beta-dietilaminoetoxi)-benzotiazol.

25.

23 g de 2-n-butilamino-6-hidroxi-benzotiazol son suspendidos en 250 cm<sup>3</sup> de clorobenzol; se adiciona 15 cm<sup>3</sup> de una solución de hidróxido sódico al 50 por ciento y se destila la mezcla hasta que el punto de ebullición alcanza 134°C.

Se agrega 100 cm<sup>3</sup> de clorobenzol y se hace enfriar la solución a 65°C. Seguidamente se añade una solución de 15 g de

30.



203738

5. 1-dietilamino-2-cloro-etano en 150 cm<sup>3</sup> de clorobenzol, haciendo hervir la mezcla bajo reflujo a 134°C. durante 3 1/2 horas. Después de haber enfriado a temperatura ambiente, se adiciona 100 cm<sup>3</sup> de agua y se agita durante media hora. La fase cloro bencénica es separada, secada sobre sulfato sódico, filtrada y concentrada en el vacío. El 2-n-butilamino-6-(beta-dietilaminoetoxi)-benzotiazol es obtenido en forma de un aceite que hierve a 216°C bajo una presión de 0,005 mm. Se obtiene una solución del dihidrocloruro por disolución de 1 g de la base libre en 14 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico N.
- 10.

EJEMPLO 2

2-isobutilamino-6-(beta-dietilaminoetoxi)-benzotiazol.

15. 18 g de 2-isobutilamino-6-hidroxi-benzotiazol son suspendidos en 350 cm<sup>3</sup> de clorobenzol. Se agrega 5 g de copos de hidróxido sódico y 15 cm<sup>3</sup> de agua; seguidamente se destila la mezcla hasta que el punto de ebullición va subiendo a 132°C. Entonces se adiciona 250 cm<sup>3</sup> de clorobenzol y se enfría el conjunto a 50°C. Seguidamente se añade una solución de 15 g de 1-dietilamino-2-cloro-etano en 150 cm<sup>3</sup> de clorobenzol, haciendo hervir la mezcla a 133°C. bajo reflujo durante 4 horas. Después de haber enfriado a 40°C. se añade 150 cm<sup>3</sup> de agua y se agita durante media hora. La fase clorobencénica es separada, secada sobre sulfato sódico, filtrada y concentrada en el vacío. El 1-isobutilamino-6-(beta-dietilaminoetoxi)-benzotiazol, así obtenido, hierve a 207°C bajo una presión de 0,05.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 3.

2-n-propilamino-6-(beta-dietilaminoetoxi)-benzotiazol.

30. 45 g de 2-n-propilamino-6-hidroxi-benzotiazol son suspendidos en 250 cm<sup>3</sup> de clorobenzol. Se agrega 10 g de copos

203738



5. de hidróxido sódico y 10 cm<sup>3</sup> de agua, destilando, seguidamente, la mezcla, hasta que el punto de ebullición alcanza 133<sup>o</sup>C. Luego se añade 100 cm<sup>3</sup> de clorobenzol, enfriando seguidamente la mezcla a 60<sup>o</sup>. 50 g. de 1-dietilamino-2-cloroetano y 175 cm<sup>3</sup> de clorobenzol son adicionados y la solución es mantenida en ebullición bajo reflujo a 133<sup>o</sup>C. durante 3 1/2 horas. Después de haber enfriado a temperatura ambiente, se añade 100 cm<sup>3</sup> de agua, agitando el conjunto durante media hora. La fase clorobencénica es separada, secada sobre sulfato sódico, filtrada y concentrada en el vacío. El 2-n-propilamino-6-(beta-dietilaminoetoxi)-benzotiazol, así obtenido, se presenta en forma de un aceite del punto de ebullición 206<sup>o</sup>C./0,03 mm.
- 10.

EJEMPLO 4.

15. 2-n-amilamino-6-(beta-dietilaminoetoxi)-benzotiazol.  
10 g de 2-n-amilano-6-hidroxi-benzotiazol son suspendidos en 220 cm<sup>3</sup> de clorobenzol. Se agrega 3 g de copos de hidróxido sódico y 10 cm<sup>3</sup> de agua y se destila la mezcla hasta que el punto de ebullición llegue a 130<sup>o</sup>C. Seguidamente se adiciona 150 cm<sup>3</sup> de clorobenzol y se enfría el conjunto a 45<sup>o</sup>C. Se añade una solución de 8 g. de 1-dietilamino-2-cloro-etano en 75 cm<sup>3</sup> de clorobenzol y se hace hervir la mezcla obtenida durante 4 horas a 130<sup>o</sup>C. La solución es enfriada a 40<sup>o</sup>C., adicionando luego 100 cm<sup>3</sup> de agua a la misma. Después de haber agitado durante media hora, se separa la capa de clorobenzol, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra en el vacío. El 2-n-amilamino-6-(beta-dietilaminoetoxi)-benzotiazol es obtenido en forma de un aceite que presenta un punto de ebullición de 206<sup>o</sup>C./0,06 mm.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 5.

30. 2-metilamino-6-(beta-dietilaminoetoxi)-benzotiazol.



281

203738

- Se suspende 56 g de 2-n-hexilamino-6-hidroxi-benzotiazol en 250 cm<sup>3</sup> de clorobenzol. Seguidamente se agrega 12 g de copos de hidróxido sódico y 12 cm<sup>3</sup> de agua, destilando luego el conjunto hasta que el punto de ebullición sube a 133°C. A la mezcla se adiciona 150 cm<sup>3</sup> de clorobenzol, enfriándola seguidamente a 50°C. Luego se añade una solución de 40 g. de 1-dietilamino-2-cloro-etano en 100 cm<sup>3</sup> de clorobenzol, haciendo hervir la mezcla durante 4 horas a 139°C. Después del enfriamiento a 40°C. se añade 150 cm<sup>3</sup> de agua, agitando durante media hora. La fase clorobencénica es separada de la capa acuosa, siendo esta última extraída mediante 150 cm<sup>3</sup> de clorobenzol. Las soluciones clorobencénicas reunidas son secadas sobre sulfato sódico. Después de la filtración es concentrada la solución en el vacío. El 2-n-hexilamino-6-(beta-dietilaminoetoxi)-benzotiazol obtenido así en forma de un aceite es destilado, para purificarlo, a 223-226°C. bajo una presión de 0,03 mm.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 7.

2-isoamilamino-6-(beta-dietilaminoetoxi)-benzotiazol.

20. 26 g de 2-isoamilamino-6-hidroxi-benzotiazol son disueltos en 250 cm<sup>3</sup> de clorobenzol, adicionando seguidamente 6 g de copos de hidróxido sódico y 6 cm<sup>3</sup> de agua. La mezcla es destilada hasta que el punto de ebullición alcanza 133°C., adicionando seguidamente 150 cm<sup>3</sup> de clorobenzol. La solución es
25. enfriada a 40°C., añadiendo luego una mezcla de 20 g de 1-dietilamino-2-cloro-etano en 70 cm<sup>3</sup> de clorobenzol. Se hace hervir el conjunto a 129°C. durante 4 horas. Después de haber enfriado a temperatura ambiente, se adiciona 150 cm<sup>3</sup> de agua, y se remueve durante media hora. La fase clorobencénica es filtrada y secada sobre sulfato sódico. El fil
- 30.

203738

28



trado seco es concentrado en el vacío para producir el 2-isoamilamino-6-(beta-dietilaminoetoxi)-benzotiazol que es obtenido en forma de un aceite que hierve a 203-206° C./0,01 mm.

El dihidrocloruro es preparado por disolución de 5 g. de esta base en 25 cm<sup>3</sup> de metanol, por adición de una solución de 2 g. de cloruro de hidrógeno en 20 cm<sup>3</sup> de metanol y por enfriamiento y dilución de la mezcla con 200 cm<sup>3</sup> de éter.

El dihidrocloruro así obtenido es recristalizado en isopropanol/éter. Funde a 197-199° C.

10. El dihidrobromuro del 2-isoamilamino-6-(beta-dietilamino-etoxi)-benzotiazol, así como los hidrohalegenuros de otros 2-monoalcoilamino-6-(dialcoilaminoalcoxi)-benzotiazoles descritos en los ejemplos anteriores pueden ser preparados de un modo análogo.

15. La invención, dentro de su esencialidad, podrá ser llevada a la práctica en otras variantes de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, construirse en cualquier forma y tamaño, empleando los materiales más adecuados a cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

#### N O T A

25. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente estadounidense nº 228.976, de fecha 29 de mayo de 1951, y se declaran como nuevas y de

203728

28



propia invención, las siguientes reivindicaciones:

5. 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzotiazol, y de sus sales, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un 2-monoalcooilamino-6-hidroxi-benzotiazol bajo forma de una sal de metal alcalino con un halógeno de dialcooilaminoalcoilo, y que el 2-monoalcooilamino-6-(dialcooilamino-alcoxi)-benzotiazol obtenido es transformado, eventualmente, en una sal.

10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que la reacción es efectuada en presencia de un disolvente orgánico, tal como el clorobenceno.

3ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de benzotiazol.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de siete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación reglamentaria.

Madrid, a 26 de mayo de 1952.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie.,  
SOCIETE ANONIME.

P.a.

GOVERN GENERAL