

Clarke, Modet & C.^o

Agencia General de Patentes y Marcas



*Av. del Generalísimo, 50 -:- Teléfono * 457 28 50*

Madrid (16) España

420259

PATENTE DE INVENCION

=====
Ref: Le A 14 696-Sp.

C07D//C09B

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la producción de 2-aril-vic-triazoles.

=====

Solicitante:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

=====



420259

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 14 696-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la producción de 2-aril-vic-triazoles.

=====

Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

=====

Es conocido producir 2-aril-vic-triazoles por ciclización de α -oximinoarilhidrazonas [Chem.Reviews 46, 1-68 (1950)]. Esas ciclizaciones, con por ejemplo pentacloruro de fósforo, proceden con bajos rendimientos de hasta a lo sumo un 50 % de la teoría. La



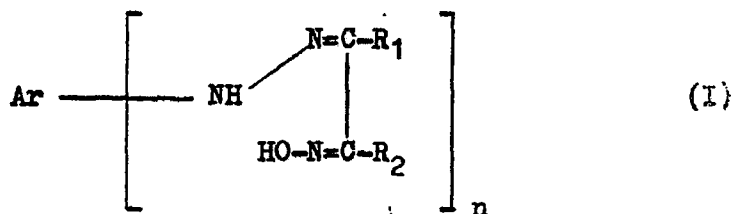
- clicos apropiados son tales de la serie de benceno, naftaleno, difenilo, difenilmetano, difeniletano, estilbeno, tolueno, piridina, triazol, imidazol, pirazol, cumarina o carboestirilo, que eventualmente pueden contener sustituyentes ulteriores, por ejemplo átomos de halógeno, grupos alquilo, alcoxi, hidroxilo, ciano, carboxilo, carbonamido, sulfuro, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo o arilsulfonilo, debiendo entenderse bajo grupos alquilo y alcoxi preferiblemente tales con 1 a 4 átomos de carbono. Grupos arilsulfonilo apropiados son los grupos fenilsulfonilo y toilsulfonilo. Compuestos de la fórmula I son conocidos, por ejemplo, de las Patentes publicadas no examinadas de la Rep. Fed. Alemana Nos. 1.670.969, 1.670.999, 1.594.845, 1.962.353, 2.037.854, 2.040.189 y 1.917.740, así como de las Patentes británicas Nos. 1.215.507, 1.108.841, 1.154.995 y 1.155.229.
- Un efecto particularmente manifiesto es encontrado con compuestos, en los cuales Ar representa el radical de un sistema de cumarina, R₁ un grupo alquilo y R₂ un grupo arilo.
- Bajo el concepto, "metales pesados" deben entenderse aquí preferiblemente los metales de transición, vale decir, los elementos de los grupos secundarios primero y octavo del sistema periódico de los elementos. De éstos son particularmente eficaces cobre metálico e iones de cobre.
- Bajo agentes de acción ciclizante, se entienden compuestos directamente acilantes y compuestos que bajo las condiciones de reacción forman un agente acilante.
- Al grupo de los agentes directamente acilantes pertenecen, por ejemplo: anhídridos de ácidos, isocianatos y halogenuros de acilo. Compuestos que recién bajo las condiciones de reacción forman un agente acilante, son por ejemplo:
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



preparación en estado puro del triazol a partir de la mezcla de reacción es dificultada considerablemente debido a productos secundarios en parte resinosos y de color.

5. Se ha tratado evitar esta dificultad por la ciclización en la masa fundida de úrea (Patente publicada no examinada de la Rep. Fed. Alemana No. 1.670.914). Ese procedimiento da mejores rendimientos que en la mayoría de los casos son de entre 60 % y 70 % de la teoría; en casos individuales hasta llega a lograrse un 85 % de la teoría. La desventaja de ese modo operativo es la poca amplitud de variación de las condiciones de reacción, con el resultado de que con ese método pueden prepararse tan solo relativamente pocos compuestos. Ese método falla particularmente en el caso de la ciclización de oximinohidrazonas que se derivan de dicetonas.

10. Sorprendentemente ahora se ha encontrado que se obtienen los vic-ariltiazoles con un rendimiento casi cuantitativo y en estado de elevada pureza, si α -oximino-arilhidrazonas de fórmula general I



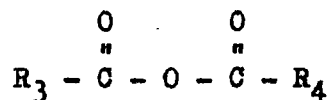
20. en la que Ar es un radical aromático-carbocíclico o aromático-heterocíclico, R_1 es un radical alifático o aromático, R_2 es hidrógeno, un radical alifático o aromático y n es el número 1 ó 2, se hacen reaccionar con por lo menos un equivalente molar de un agente de acción ciclizante, en presencia de metales pesados o sus iones.

25. Radicales aromático-carbocíclicos y aromático-heterocí



úreas y sales de los ácidos ciánico e isociánico.

Anhídridos de ácidos apropiados son los de fórmula



en la cual R_3 y R_4 independientemente uno de otro representan radicales alquilo C_1 a C_4 , alcoxi C_1 a C_4 y fenilo eventualmente sustituidos.

5.

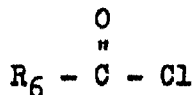
Isocianatos apropiados son los de fórmula



en la cual R_5 significa hidrógeno, alquilo C_1 a C_8 , cicloalquilo C_5 a C_7 , fenilo, fenilcarbonilo o fenilsulfonilo, pudiendo los grupos individuales estar sustituidos por halógeno, grupos alquilo C_1 a C_4 , alcoxi C_1 a C_4 o nitro.

10.

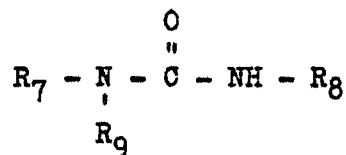
Halogenuros de acilo apropiados son los de fórmula



en la cual R_6 representa radicales alquilo C_1 a C_6 y fenilo eventualmente sustituidos o un grupo alquilamino C_1 a C_6 o fenilamino, pudiendo el radical fenilo estar sustituido por grupos alquilo C_1 a C_4 , alcoxi C_1 a C_4 o átomos de halógeno.

15.

Ureas apropiadas son las de fórmula



en la cual R_7 , R_8 y R_9 independientemente uno de otro representan hidrógeno y radicales alquilo C_1 a C_4 o fenilo even-



tualmente sustituidos.

Sales apropiadas de los ácidos isociánicos y ciánico son las sales alcalinas.

5. Como agentes ciclizantes son particularmente preferidos: ácido isociánico, los isocianatos de metilo, etilo, metoximetilo, ciclohexilo, fenilo, toliilo, nitrofenilo, benzoilo, y fenilsulfonilo; el diisocianato de toluileno, el éster metílico y el éster etílico de ácido pirocarbónico, el anhídrido acético, la N,N'-difetilúrea, la N,N'-dimetilúrea, la N,N-dimetilúrea, la monometilúrea y la úrea.
- 10.

- En la realización práctica del procedimiento según la invención, convenientemente se procede de tal manera que a la solución o suspensión de las α -oximino-arilhidrazonas de la fórmula I, se agregan 0,01 a 5 moles, preferiblemente 0,01 a 0,05 moles de un metal de transición o de una sal de un metal de transición, calculados sobre 1 mol de oximinohidrazona y subsiguientemente el agente ciclizante en una cantidad de por lo menos 1 mol, preferiblemente de 2 moles. La reacción puede ser llevada a cabo a temperaturas entre 0° y 150°C.
- 15.

20. Disolventes apropiados para la variante de isocianato, respectivamente de halogenuro de ácido carbámico, son por ejemplo:

- Formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, ϵ -caprolactama, piridina, picolinas, quinolina, trietilamina, dimetilbencilamina, metoxipropionitrilo.
- 25.

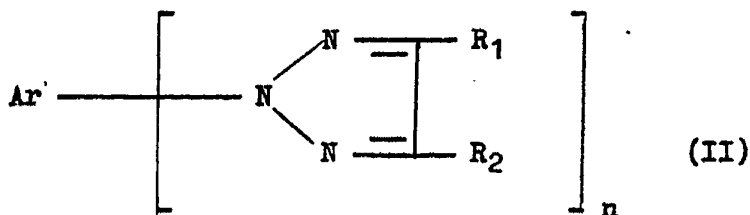
- Empleándose los demás agentes de ciclización, además de los mencionados disolventes, pueden encontrar aplicación también otros disolventes polares, por ejemplo: agua, alcoholes, glicoles y sus éteres, así como hidrocarburos, éteres, hidrocarburos clorados y cetonas. A título de ejemplo, sean
- 30.



mencionados xileno, clorobenceno, diclorobenceno, éter monometílico de glicol, ciclohexanona y acetato de éter monometílico de glicol.

5. La velocidad de reacción y el rendimiento pueden acelerarse por adición de pequeñas cantidades de compuestos de acción alcalina. Para ésto, entran en consideración particularmente los hidróxidos de álcali y los carbonatos de álcali que se aplican en cantidades de preferiblemente 0,01 a 0,1 equivalente molar por mol de α -oximino-arilhidrazona de la fórmula I.
- 10.

Los 2-aril-v-triazoles obtenibles por el procedimiento según la invención, que corresponden a la fórmula



15. en la cual Ar, R₁, R₂ y n tienen los significados arriba definidos, son en su mayor parte conocidos y constituyen varios agentes aclaradores ópticos y absorbedores de rayos ultravioletas, así como productos intermedios de agentes aclaradores y de colorantes.

20. Así, por ejemplo los compuestos de la fórmula (II), en los cuales Ar representa radicales de estilbena, cumarina, naftalimida y dióxido de dibencenotiofeno, son excelentes agentes aclaradores ópticos (Patentes británicas Nos. 1.168.416, 1.155.229, 1.154.995, 1.113.918 y 1.201.579. Patente norteamericana No. 3.459.744).



Tales compuestos, en los cuales Ar representa un radical p-tolilo ($n = 1$) o un radical difeniletano ($n = 2$), pueden transformarse según procedimientos conocidos en agentes aclaradores de estilbena (Véase, por ejemplo Patente norteamericana No. 3.351.592 y Patente francesa No. 1.480.699).

5.

Ariltriazales de la fórmula (II) que contienen grupos nitro, pueden ser transformados según procedimientos conocidos en correspondientes aminoariltriazales que constituyen valiosos materiales de partida para la producción de colorantes azóicos. (Patentes francesas Nos. 1.391.676 y 1.398.366).

10.

El 2-fenil-4-metil- ν -triazol es un agente absorbedor eficaz de rayos ultravioletas (Chem. Abstr. 57, 8100 d).

Ejemplo 1

158 g de N-(3-fenil-cumarinil-7)- α -oximino-propiofenonhidrazona se suspenden en 800 ml de éter monometílico de glicol; se agregan 5 g de sulfato de cobre $5 H_2O$ y 100 g de úrea y se calienta la mezcla durante 15 horas a la temperatura de reflujo (125-130°C). Bajo desarrollo lento de amoníaco y de ácido carbónico, la sustancia sólida se disuelve paulatinamente.

15.

20.

Luego se enfría hasta la temperatura ambiente, se separa por filtración la 3-fenil-7- \square 2-(4-fenil-5-metil)-1,2,3-triazolil \square -cumarina, se la lava con metanol y se la seca.

Se obtienen 146 g de cristales, correspondientes a un 96 % de la teoría, que después de la recristalización en éter monometílico de glicol, dan 114 g.

25.

Ejemplo 2

168 g de N-(3-fenil-cumarinil-7)- α -oximinopropiofenonhidrazona con un contenido al 95,8 %, se suspenden con 5 g de $CuSO_4 \cdot 6 H_2O$ en 100 ml de piridina. Se calienta la sus-

30.



5. pensión a 70-80°C y se le agregan gota a gota 48 g de isocianato de metilo. Bajo reacción exotérmica y bajo un fuerte desarrollo de CO₂, la mezcla de reacción se disuelve (desarrollo de gas: aproximadamente 10 litros). Se elimina el disolvente por destilación con vapor de agua y se cristaliza el residuo en éter monometílico de glicol. El rendimiento es mayor de un 95 % de la teoría.

Ejemplo 3

10. 44 g de N-[3-(4-cloro-pirazolil)-cumarinil-7]- α -oximinopropiofenonhidrazona se suspenden en 100 ml de dimetilformamida y se calienta la suspensión con 170 ml de anhídrido acético y 10 g de acetato de sodio en presencia de 20 g de CuSO₄ . 5 H₂O durante 5 horas con reflujo. Después del enfriamiento, se diluye el contenido del matraz con igual volumen de agua y se recogen por filtración a succión los cristales precipitados. Después de la recristalización en éter monometílico de glicol, se obtiene la 3-(4-cloropirazolil)-7-[2-(4-fenil-5-metil)-1,2,3-triazolil]-cumarina con un rendimiento al 80 %, en forma de cristales de color amarillo pálido.
- 20.

Se obtienen resultados similares, si se aplica la N-(3-fenil-cumarinil-7)- α -oximino-(4-fenil)-propiofenonhidrazona en lugar de la hidrazona mencionada en el Ejemplo 3.

Ejemplo 4

25. En una suspensión de 41 g de N-(3-fenil-cumarinil-7)- α -oximinopropiofenonhidrazona y de 3 g de CuSO₄ . 5 H₂O en 100 ml de dimetilformamida, a 70-80°C se instilan 18 g de éster dietílico de ácido pirocarbónico. Bajo enérgico desarrollo de CO₂, el compuesto de partida se disuelve. Después del enfriamiento y de la dilución con igual volumen de agua, se
- 30.



cristalizan 35 g de cristales de color amarillo pálido, que son un 95 % de la teoría.

Ejemplo 5

5. 41 g de N-(3-fenil-cumarinil-7)- α -oximinopropiofenon-hidrazona (al 95, 8 %) se calientan en 100 ml de piridina con 3 g de polvo de cobre a 70°C. En la suspensión se instilan 13,5 g de isocianato de metilo que reacciona exotérmicamente bajo desarrollo en parte violento de CO₂. Una vez producida la disolución, se separa por filtración en caliente el cobre en exceso y se agita la lejía madre hasta su estado frío. Los cristales precipitados son recogidos por succión y lavados con metanol sobre el filtro de succión. Se obtienen 32 g de 3-fenil-7- $\left[2-(4\text{-fenil-5-metil})-1,2,3\text{-triazolil}\right]$ -cumarina como cristales de color amarillo pálido, que son un 85 % de la teoría.
- 10.
- 15.

Ejemplo 6

20. 397 g de hidrazona obtenida a partir de 3-fenil-7-hidracino-cumarina y α -oximinopropiofenona se suspenden en 200 ml de éter monometílico de glicol y se calienta la suspensión con 20 g de carbonato de potasio, 10 g de polvo de cobre y 250 g de úrea a 125-130°C. Después de un calentamiento a la temperatura de ebullición con reflujo durante dos a dos horas y media, se produce la disolución del contenido del matraz que al cabo de 4 horas de reflujo es enfriado hasta 5°C. El cristalizado precipitado es recogido por succión, lavado con metanol y, después de la recristalización en éter monometílico de glicol, se obtienen, en forma de cristales de color amarillo pálido, 285 g de 3-fenil-7- $\left[2-(4\text{-fenil-5-metil})-1,2,3\text{-triazolil}\right]$ -cumarina.
- 25.



Ejemplo 7

- 70,6 g de la sal disódica del ácido 4,4'-bis-(α -oxi-
minoacetofenonhidrazona)-estilbeno-2,2'-disulfónico se calien
tan en 500 ml de dietilenglicol con 100 g de úrea y 2 g de
5. polvo de cobre. La reacción exotérmica comienza a aproxima-
damente 80 °C y sube rápidamente hasta 110 °C. Al cabo de 30
minutos queda terminado el desarrollo de gas. Se agita toda-
vía durante una hora a 110 °C, se vierte en 2 litros de agua
y se recoge por succión. Para la purificación, se disuelve
10. la pasta en bruto en 1800 ml de agua hirviente y se agregan
100 ml de lejía de sosa al 40 %, precipitándose la sal sódica
del ácido 4,4'-bis-(4-fenil-vic-triazolil)-estilbeno-2,2'-
disulfónico en forma de cristales de color amarillo claro.
Después del secamiento se obtienen 65 g del producto de ci-
15. clización que se disuelve claramente en agua con fluorescencia
azul clara de luz natural.

Ejemplo 8

- 39,7 g de N-(3-fenil-cumarinil-7)- α -oximinopropiofe-
nonhidrazona se calientan con 1 g de polvo de cobre y 20 g
20. de úrea en 100 ml de metoxipropionitrilo. Entre 130 y 150 °C
se disuelve la sustancia bajo desarrollo de gas en aproxima-
damente 20 minutos. Se separa por filtración a succión en
caliente el cobre no disuelto y se diluye el filtrado con
200 ml de metanol, se aísla el precipitado que se lava con
25. metanol hasta la salida clara del filtrado y que subsiguien-
temente se seca. Se obtienen 29,7 g de producto en bruto
que, después de la recristalización en ácido sulfúrico al
83 %, da 29,4 g de 3-fenil-7- \sphericalangle (4-metil-5-fenil)-1,2,3-triazo-
lil-(2) \sphericalangle -cumarina pura.

30. Si se procede como se ha indicado en el ejemplo prece

- 1420259



5. dente y si se emplean, en lugar del polvo de cobre, los catalizadores citados en la columna 1 de la siguiente tabla, se obtienen sin adición de una base los rendimientos indicados en la columna 3, mientras que en la columna 2 se especifican aquellos con adición de 0,075 moles de carbonato de potasio (anhidro) por mol de hidrazona.

Catalizador	Cantidad en moles por mol de hidrazona	2		3	
		rendimiento %		rendimiento %	
		en bruto	puro	en bruto	puro
sin	-	81	54	50	41
Cu SO ₄ · 5 H ₂ O	0,04	93	83,5	91	79
CuCl	0,10	89	78	86	74
CuCN	0,12	89	66	92	81
Cu-polvo de cobre	0,16	95	72,5	78,5	78
Cu-polvo de cobre	0,016	81	66	-	-
Cu + CuSO ₄ · 5 H ₂ O	0,08 + 0,02	93	77	93	82
NiCl ₂ · 6 H ₂ O	0,04	87	71	82	69
Cu + NiCl ₂ · 6H ₂ O	0,016+ 0,001	87	59	-	-

Ejemplo 9

10. En un vaso de sulfonación de una capacidad de 2 litros, se introducen 920 ml de éter monometílico de glicol, 46 g de acetato de sodio anhidro, 128 g de oximinopropiofenona con un contenido al 70,1 % y 182 g de 3-fenil-7-hidracinocumarina con un contenido al 69,2 % y se calienta la mezcla durante 2 horas a 95°C. Luego se agregan 30 g de K₂CO₃ y 500 ml de éter monometílico de glicol y se eliminan por destilación 800 ml de disolvente. Para la ciclización, la preparación ahora
- 15.



5. anhídrida se provee de 140 g de úrea y de una chapa de cobre que pesa 162,3 g y tiene un espesor de aproximadamente 1 mm, y se la calienta a 126-131^o C. Una vez producida la disolución, se enfría la preparación, se la diluye con 500 ml de metanol, se recoge por succión el precipitado y se lo lava con metanol y agua caliente. Se obtienen 115 g de 3-fenil-7-[4-metil-5-fenil)-1,2,3-triazolil-(2)]-cumarina. La reducción del peso de la chapa de cobre asciende a 0,6 g.

Ejemplo 10

10. En 140 ml de acetato de éter monometílico de glicol se mezclan 16,7 g de dimetilbencilamina, 0,2 g de polvo de cobre, 70 g de N-(3-fenil-cumarinil-7)- α -oximinopropiofenonhidrazona a 85^oC gota a gota con 36 g de anhídrido acético, se mantiene la mezcla a esta temperatura durante 3 horas y, después de la clarificación con tierra descolorante, se la enfría. Después de recoger por succión y después de lavar con metanol y agua, se obtienen 54 g de cristales. El mismo ensayo sin adición de cobre da un rendimiento de 38 g solamente.

15.

- N O T A -

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, presentadas en Alemania, con fechas y números siguientes: 6 de noviembre de 1.972, número P 22 54 300.6, y 1 de agosto de 1.973, número P 23 38 881.0, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento

25.

30.

RS



y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 2-ARIL-VIC-TRIAZOLES; caracterizándose por lo siguiente:

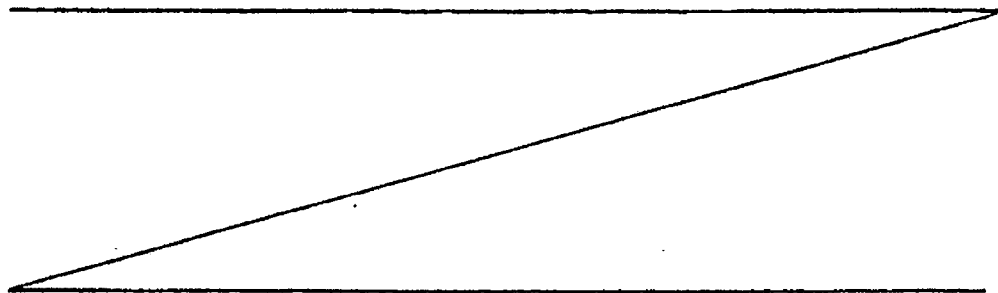
5. 1^a.- Procedimiento para la producción de 2-aril-vic-triazoles, a partir de α -oximino-arilhidrazonas con agentes de ciclización, caracterizado porque se aplican los agentes de ciclización en presencia de metales pesados o sus iones.

10. 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agentes de ciclización, se aplican compuestos del grupo de los anhídridos de ácidos, isocianatos, halogenuros de acilo, úreas y sales de los ácidos cianico e isocianico.

15. 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como metales pesados, se aplican elementos de los grupos secundarios primero y octavo del sistema periódico de los elementos.

20. 4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como metal pesado, se aplica cobre o sus iones.

5^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los agentes de acción ciclizante son aplicados en presencia de metales pesados o sus iones, así como de bases.



Re



6*.- Procedimiento para la producción de 2-aril-vic-triazoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

L. GARCIA FERRAS Y CIA. S. A.
p. p. Firmados L. Garcia Ferras
[Handwritten signature]

[Handwritten mark]