



Inf. Ref: CO7D // ADIN

35420

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana 46206. Estados Unidos.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
UN COMPUESTO DE S-TRIAZOLO- $\overline{\text{3,4-b}}$
BENZOTIAZOL.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 449.141 del 7-3-74

p.p.

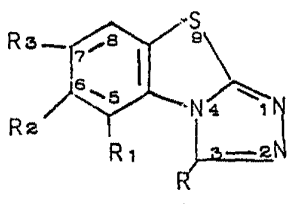


1 Se emplean ciertos s-triazolo[3,4-b]benzotiazoles
sustituídos (referidos en la presente a continuación como
"compuestos de triazolobenzotiazol"), para el control de
patógenos de las plantas, incluyendo organismos fúngicos y
5 organismos bacterianos. De esta manera, los compuestos de
triazolobenzotiazol pueden emplearse para el control de
organismos tales como la agalla corona, el añublo del arroz,
el tizón de la hoja, el mildew polvoriento, la antracnosis
y similares. Los compuestos son particularmente adecuados
10 para el control de organismos fúngicos y dan resultados
particularmente buenos en el control del añublo del arroz.
La Patente Belga No. 789.918 describe su preparación median-
te ciclodeshidratación de compuestos de 2-acilhidrazinoben-
zotiazol con ácido polifosfórico.

15 Un propósito de esta invención es proporcionar un
procedimiento novedoso para la preparación de compuestos
de triazolobenzotiazol, útiles como fungicidas de las plan-
tas y, además proveer nuevos compuestos de 1-acil-4-(o-
halogenofenil) tiosemicarbazida y compuestos de 4-(o-halo-
20 genofenil)-1,2,4-triazol-3-tiol intermediarios, los cuales
se utilizan en la preparación de dichos compuestos de
triazolobenzotiazol.

25 Esta invención se refiere a un procedimiento novedo-
so para la preparación de compuestos de s-triazolo[3,4-b]-
benzotiazol representados por la fórmula

30

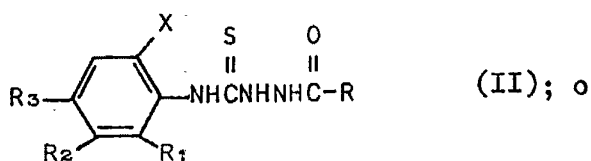


(I)

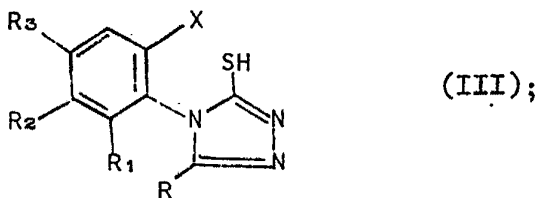


1 el cual comprende hacer reaccionar por lo menos un equiva-
lente molar de una base en un solvente de amida, sustancial-
mente anhidro, a una temperatura de aproximadamente 60°C. a
aproximadamente 200°C. con

5 (a) un compuesto de 1-acil-4-(o-halogenofenil)-tiose-
micarbazida de la fórmula



15 (b) un compuesto de 4-(o-halogenofenil)-1,2,4-tria-
zol-3-tiol de la fórmula



25 y recuperar el producto;

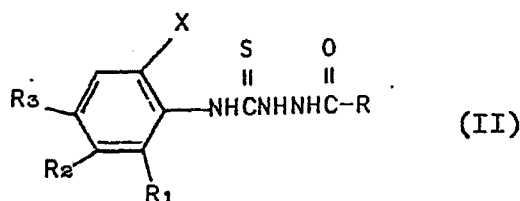
30 en donde, en las fórmulas anteriores, R es hidrógeno,
alquilo de C₁-C₁₁, ciclopropilo o trifluorometilo; R₁ es
hidrógeno, bromo, cloro o flúor; R₂ y R₃ son independien-
te mente hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, bromo,
cloro, flúor o trifluorometilo, con la limitación de que



1 por lo menos uno de R_2 y R_3 es hidrógeno; X es bromo, cloro o flúor; y sujeto a la limitación adicional de que cuando R_1 es halógeno, R es diferente a hidrógeno y R_2 es hidrógeno.

5 El término "alquilo de C_1-C_{11} " representa grupos alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 11 átomos de carbono. Son ejemplos de tales grupos alquilo de cadena recta metilo, propilo, pentilo, hexilo, octilo y decilo. Son ejemplos de los grupos alquilo de cadena ramificada, isopropilo, t-butilo, isopentilo, neopentilo, isohexilo, 3-
10 metilpentilo, 2,3,5-trimetilhexilo y 2,5-dimetil-4-etilheptano. El término "alquilo de C_1-C_3 " incluye metilo, etilo, propilo e isopropilo. El término "alcoxi de C_1-C_3 " representa grupos éter tales como metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi. En donde se emplea el término "halógeno" éste se refiere únicamente a bromo, cloro y flúor.

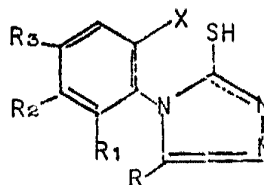
15 Además, esta invención está relacionada con la preparación de intermediarios útiles, los compuestos de 1-acil-4-(o-halogenofenil)-3-tiosemicarbazida, representados por la fórmula



30 y los compuestos de 4-(o-halogenofenil)-5-sustituido-1,2,4-triazol-3-tiol, representados por la fórmula



1



(III)

5

en donde R, R₁, R₂, R₃, y X son según se definió en la presente con anterioridad. Estos compuestos intermediarios novedosos se utilizan en el procedimiento de la presente invención, mediante reacción con un equivalente molar de una base en un solvente de amida sustancialmente anhidro.

10

La totalidad de los intermediarios y materiales de partida requeridos en el procedimiento presente, se preparan mediante métodos conocidos en la técnica. Los compuestos de 1-acilhidrazina representados por la fórmula

15

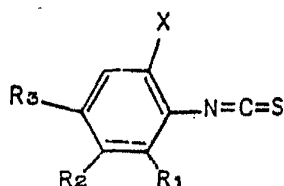


se preparan haciendo reaccionar hidrazina con los derivados de ácido apropiados, tales como el éster, el anhídrido o el cloruro de ácido. [Ver Reacciones Orgánicas, Vol. 3, N.Y. Wiley, 1946, páginas 366-369].

20

Los compuestos de o-halogenofenilisotiocianato representados por la fórmula

25



(V)

30



1

se preparan haciendo reaccionar las o-halogenoanilinas apropiadas con cloruro de dimetilaminotiocarbamoilo en un solvente aromático [ver J. Org. Chem., 30, 2465(1965)].

5

Los compuestos de 1-acil-4-(o-halogenofenil)-3-tiosemicarbazida intermediarios, se preparan haciendo reaccionar los materiales de partida mencionados con anterioridad, en un solvente aprótico a temperaturas elevadas. Las tiosemicarbazidas a su vez, se convierten en los compuestos de triazolotiol, mediante reacción con una base acuosa, según se describe en Ind. J. Chem. 5(9), 397 (1967); Chem. Abst. 68, 59501w (1968). Se delinea a continuación la secuencia de reacción que conduce a los compuestos de triazolotiol.

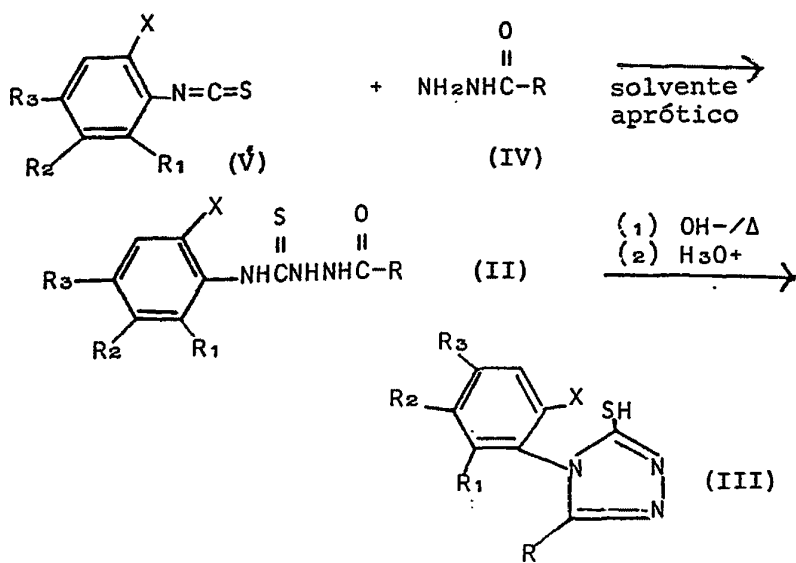
10

15

20

25

30





1 Después de la formación de la tiosemicarbazida inicial, se
efectúa una ciclización intramolecular doble para producir
el benzotiazol: (1) una ciclodeshidratación para proporcio-
5 nar el triazolotiol y (2) un desplazamiento del halógeno,
aromático, para proveer el compuesto de benzotiazol desea-
do. La ciclodeshidratación provee un 4-(o-halogenofenil)-1,
2,4-triazol-3-tiol que está sujeto al desplazamiento del
halógeno aromático, mediante el anión tiol generado en
presencia de una base para proveer el compuesto de triazo-
10 lobenzotiazol de la presente.

En la reacción de desplazamiento del halógeno median-
te el anión tiol, R_1 es equivalente a X, cuando ambos son
bromo, cloro o flúor. Uno de R_1 o X se desplaza para pro-
veer un 5-bromo-, 5-cloro- ó 5-fluorotriazolobenzotiazol.
15 Cuando R_1 y X son separadamente bromo, cloro o flúor, se
obtienen mezclas de 5-cloro-, 5-bromo- y 5-fluorotriazolo-
benzotiazoles. Dichas mezclas son separables mediante mé-
todos tales como cristalización fraccionada o cromatogra-
fía. El procedimiento opera cuando R_1 o X es yodo; sin
20 embargo, los materiales de partida de o-yodofenilisotiocia-
nato requeridos son menos fácilmente disponibles. Son más
difíciles de preparar y hacen menos económico al procedi-
miento.

En general, parece que los sustituyentes fenilo
25 electronegativos facilitan el desplazamiento del halógeno,
según se hace evidente por los rendimientos de producto
elevados y los tiempos de reacción cortos. Los sustituyen-
tes que donan electrones tales como el metilo, tienden
a retardar el desplazamiento del halógeno, dando como re-
30 sultado tiempos de reacción incrementados y la generación



de productos secundarios diméricos.

Los compuestos de 1-acil-4-(o-halogenofenil)-3-tiosemicarbazida (Compuesto II), se preparan haciendo reaccionar equivalentes molares de una acilhidrazina (Compuesto IV) y un o-halogenofenilisotiocianato (Compuesto V) en un disolvente aprótico sustancialmente anhidro, a una temperatura de aproximadamente 60°C. a aproximadamente 100°C. durante aproximadamente 24 horas. Un disolvente aprótico, sustancialmente anhidro, se refiere a un tipo de disolvente que no ofrece ni acepta protones, sino que pudiera posiblemente contener aún cantidades residuales de agua. Son ejemplos de los disolventes apróticos empleados, el benceno, el dicloroetano, el dioxano, el Ester dimetílico de etilenglicol, el tetrahidrofurano (THF), y similares. El THF es un disolvente preferido para la preparación de los compuestos de tiosemicarbazida. El producto de tiosemicarbazida se recupera mediante evaporación del disolvente y se purifica mediante métodos convencionales.

Los compuestos de 4-(o-halogenofenil)-5-sustituido-1,2,4-triazol-3-tiol, se preparan de los compuestos de tiosemicarbazida correspondientes mediante ciclodeshidratación con un equivalente molar de un hidróxido de metal alcalino en un medio acuoso o de carbinol de C₁-C₃ diluido. Son ejemplos de disolventes de carbinol adecuados, metanol, etanol, propanol e isopropanol. Las condiciones de ciclodeshidratación preferidas son hidróxido de sodio acuoso y una temperatura de baño de vapor. Si se desea, la sal triazolotiol puede obtenerse mediante evaporación del disolvente, y calentarse en un disolvente de amida para proveer los compuestos de triazolobenzotiazol. Usualmente, sin embargo,



1

la mezcla básica se acidifica y el compuesto de triazolotiol insoluble se recupera para emplearse en el procedimiento.

5

Se notará que no es necesario aislar las tiosemicarbazidas o los triazolotioles intermediarios para realizar el procedimiento.

10

Los disolventes que pueden emplearse en el procedimiento presente, son disolventes de amida terciaria, comúnmente utilizados que son no reactivos con los materiales de partida y el producto. Puede utilizarse un disolvente de amida terciaria sustancialmente anhidro. El término "sustancialmente anhidro" significa que puede tolerarse en el disolvente la presencia de pequeñas cantidades de agua. En términos generales, el disolvente de amida puede "secarse" in situ utilizando de uno a diez por ciento de exceso de base para reaccionar con el agua residual. Son ejemplos de los disolventes de amida que se emplean, N,N-dibutilacetamida, dimetilacetamida (DMAC), dimetilformamida (DMF) y N-metil-2-pirrolidona. Los disolventes de amida superiores son efectivos debido a sus temperaturas de ebullición más elevadas. Por razones de disponibilidad y de facilidad de separación, la DMAC y la DMF son los disolventes preferidos.

15

20

25

30

En general, cualquier base que sea lo suficientemente fuerte para generar un anión triazolotiol, se emplea adecuadamente en el procedimiento de la presente. Aunque es suficiente un equivalente molar de la base, la base sirve para una función doble. Esta participa (1) en la formación del triazolotiol y (2) en el desplazamiento intramolecular del halógeno mediante el anión tiol. Además, de los alquilo litios, tales como metil litio y butil litio, las bases ade-



1975

1 cuadas incluyen los alcóxidos, amidas, carbonatos, hidruros
e hidróxidos de los metales alcalinos. Entre éstos se en-
cuentran el etóxido de litio, el t-butóxido de potasio, y
el metilato de sodio. Pueden utilizarse los carbonatos
5 e hidróxidos de litio, de sodio, de potasio, de cesio y
de rubidio. Las bases preferidas que pueden emplearse en
el procedimiento de esta invención, son amida de litio,
amida de sodio, amida de potasio, hidruro de sodio e hidru-
ro de potasio.

10 El procedimiento se realiza a una escala de tempera-
tura de aproximadamente 60°C. a aproximadamente 200°C.
Cuando el procedimiento se realiza con los compuestos de
acilhidrazina y de isotiocianato, se emplea un período de
inducción a una temperatura de aproximadamente 60°C. a apro-
15 ximadamente 100°C durante aproximadamente 24 horas, para
generar el intermediario de 1-acil-4-(o-halogenofenil)-3-
tiosemicarbazida, in situ. Después del período de inducción,
se agrega un equivalente molar de hidruro de sodio preferi-
do, y la reacción se termina a una temperatura de aproxima-
20 damente 160°C., la temperatura de ebullición del disolven-
te preferido de DMF. Cuando el compuesto de tiosemicarbazi-
da o de triazolotiol se emplea en el procedimiento, éste
se disuelve en la DMF, se agrega un equivalente molar del
hidruro de sodio preferido, y la mezcla de reacción se lle-
25 va a la temperatura de reflujo durante un período de tiem-
po suficiente para completar la reacción. En términos gene-
rales, el procedimiento se completa en el transcurso de 24
horas o menos, a una temperatura entre 60°C, y 100°C. El
desplazamiento del halógeno mediante el anión tiol está
30 influenciado por la naturaleza de los grupos sustituyentes



MAR. 1975

1

5

10

15

20

25

30

fenilo. Cuando R_2 y R_3 son grupos que donan electrones tales como alquilo de C_1-C_3 , se retarda el desplazamiento del halógeno, requiriéndose por lo tanto tiempos de reacción prolongados.

Todos los compuestos de triazolebenzotiazol provistos por esta invención, son útiles para el control de patógenos, de plantas, particularmente del añublo del arroz.

Son ilustrativos de los compuestos de 1-acil-4-(o-halogenofenil)-3-tio-semicarbazida (Compuesto II) que pueden emplearse en el procedimiento de esta invención, los siguientes:

- 4-(2-clorofenil)-1-formil-3-tiosemicarbazida
- 1-acetil-4-(2-clorofenil)-3-tiosemicarbazida
- 1-acetil-4-(2-cloro-5-metilfenil)-3-tiosemicarbazida.
- 1-acetil-4-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-3-tiosemicarbazida
- 1-acetil-4-(2-cloro-4-metilfenil)-3-tiosemicarbazida.
- 1-acetil-4-(2,5-diclorofenil)-3-tiosemicarbazida
- 4-(2-clorofenil)-1-heptanoil-3-tiosemicarbazida
- 1-acetil-4-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-tiosemicarbazida
- 1-butil-4-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-3-tiosemicarbazida
- 4-(2-clorofenil)-1-ciclopropancarbonil-3-tio-semicarbazida
- 1-ciclopropancarbonil-4-(2,6-diclorofenil)-3-tiosemicarbazida
- 4-(2-clorofenil)-1-trifluoroacetil-3-tiosemicarbazida
- 4-(2,6-dicloro-4-propoxifenil-1-trifluoroacetil-3-tiosemicarbazida
- 4-(2-cloro-5-etoxifenil)-1-propionil-3-tiosemicarbazida



- 1 zida
4-(2-bromo-6-fluoro-5-metilfenil)-1-valeril-3-tiose-
micarbazida
- 5 zida
1-isobutiril-4-(2,4,6-triclorofenil)-3-tiosemicarba-
zida
4-(2-cloro-6-fluorofenil)-1-decanoil-3-tiosemicarba-
zida
4-(2-bromo-6-fluoro-5-metoxifenil)-1-butiril-3-
tiosemicarbazida
- 10 4-(2,6-dicloro-4-trifluorofenil)-1-trifluoroacetil-3-
tiosemicarbazida
4-(2-cloro-6-fluoro-5-trifluorometil)-1-ciclopropan-
carbonil-3-tiosemicarbazida.
- 15 Son ilustrativos de los compuestos de 4-(o-halogeno-
fenil)-5-sustituido-1,2,4-triazol-3-tiol (Compuesto III)
que pueden emplearse en el procedimiento de esta invención,
los siguientes:
- 20 4-(2-clorofenil)-1,2,4-triazol-3-tiol
4-(2-clorofenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol
4-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-5-metil-1,2,4-tria-
zol-3-tiol
4-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol
4-(2-cloro-4-metilfenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol
4-(2,6-diclorofenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol
- 25 4-(2-cloro-5-metilfenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-
tiol
4-(2-cloro-5-metoxifenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-
tiol
- 30 5-propil-4-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-1,2,4-
triazol-3-tiol



1

4-(2-clorofenil)-5-ciclopropil-1,2,4-triazol-3-tiol

5-ciclopropil-4-(2,6-diclorofenil)-1,2,4-triazol

3 tiol

4-(2-clorofenil)-5-trifluorometil-1,2,4-triazol

3-tiol

5

4-(2,6-dicloro-4-propoxifenil)-5-trifluorometil-1,2,

4-triazol-3-tiol

4-(2-cloro-5-etoxifenil)-5-etil-1,2,4-triazol-3-tiol

4-(2-bromo-6-fluoro-5-metilfenil)-5-butil-1,2,4 tria-

zol-3-tiol.

10

5-isopropil-4-(2,4,6-triclorofenil)-1,2,4-triazol-

3-tiol

4-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-nonil-1,2,4-triazol-3-

tiol

15

4-(2-bromo-6-fluoro-5-metoxifenil)-5-propil-1,2,4-

triazol-3-tiol

4-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-5-trifluorome-
til-1,2,4-triazol-3-tiol

4-(2-cloro-6-fluoro-5-trifluorometilfenil)-5-ciclo-
propil-1,2,4-triazol-3-tiol

20

Son ilustrativos de los compuestos de triazoloben-
zotiazol(Compuesto I) que se proveen mediante esta inven-
ción, los siguientes:

s-triazolo[3,4-b]benzotiazol

25

3-metil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol

7-cloro-3-metil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol

5-cloro-3-metil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol

3,7-dimetil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol

3-heptil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol

30

3-metil-5-trifluorometil-s-triazolo[3,4-b]benzotia-



zol

1

3,6-dimetil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol

6-metoxi-3-metil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol

3-propil-6-trifluorometil-s-triazolo[3,4-b]benzo-

5

tiazol

3-ciclopropil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol

5-cloro-3-ciclopropil-s-triazolo[3,4-b] benzotia-

zol

3-trifluorometil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol

10

5-cloro-7-propoxi-3-trifluorometil-s-triazolo-
[3,4-b]benzotiazol

3-etil-6-etoxi-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol

5-fluoro-6-metil-3-butil-s-triazolo[3,4-b] benzo-
tiazol.

15

5,7-dicloro-3-isopropil-s-triazolo[3,4-b] benzo-
tiazol

5-fluoro-3-nonil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol

5-fluoro-6-metoxi-3-propil-s-triazolo[3,4-b]benzo-
tiazol

20

5-cloro-3,7-bis(trifluorometil)-s-triazolo[3,4-b]-
benzotiazol

3-ciclopropil-5-fluoro-6-trifluorometil-s-triazolo-
benzotiazol

25

Los siguientes ejemplos ilustran ulteriormente la
preparación de los materiales de partida, de los intermedia-
rios y de los compuestos de la presente invención.

(I) Preparación de tiosemicarbazidas, materiales de partida

Ejemplo A

30

Se pusieron a reflujo durante 7 horas, 50 g. (0,33
moles) de 2-fluorofenilisotiocianato y 20 g. (0,33 moles)



1975

1 de formilhidrazina, en 500 ml. de tetrahidrofurano (THF).
La mezcla de reacción se dejó enfriar, y el producto inso-
luble se recogió mediante filtración. El producto crudo se
lavó con agua, se filtró y se secó. El rendimiento fue de
5 10 g. de 1-formil-4-(2-fluorofenil)-3-tiosemicarbazida, p.f.
de aproximadamente 148-149°C.

Análisis: $C_8H_8FN_3OS$ PM 213
Calc: C, 45,06; H, 3,78; N, 19,71
Encontrado: C, 44,86; H, 3,55; N, 19,44

Ejemplo B

10 Se pusieron a reflujo durante 7 horas, 0,1 moles,
18,3 g. de 2-cloro-5-metil-fenilisotiocianato y 11,0 g.
(0,15 moles) de acetilhidrazina en 500 ml. de THF. Después
de enfriamiento, el producto insoluble se recogió mediante
15 filtración. El producto crudo se recogió por filtración.
El producto crudo se lavó con agua, se filtró y se secó.
El rendimiento fue de 25 g. de 1-acetil-4-(2-cloro-5-metil-
fenil)-3-tiosemicarbazida, p.f. aproximadamente 145-157°C.

Análisis: $C_{16}H_{12}ClN_3OS$ PM 257
20 Calc: C, 46,60; H, 4,69; N, 16,30
Encontrado: C, 46,86; H, 4,92; N, 16,58

Ejemplo C

25 Se prepararon las siguientes 1-acetil-4-sustituidas
(o-halogenofenil)-3-tiosemicarbazidas a partir de acetil-
hidrazina y los o-halogenofenilisotiocianatos apropiados
mediante el método del Ejemplo B:

1-acetil-4-(2-clorofenil)-3-tiosemicarbazida, p.f.
aproximadamente 152-153°C.

Análisis: $C_9H_{10}ClN_3OS$ PM 243
30 Calc. C, 44,35; H, 4,14; N, 17,24



1975

1

Encontrado: C. 46,23; H. 4,28; N. 17,64
1-acetil-4-(2-cloro-4-metilfenil)-3-tiosemicarbazida,
p.f. aproximadamente 157-159°C.

5

Análisis: $C_{10}H_{12}ClN_3SO$ PM 257
Calc: C. 46,60; H.4,69; N. 16,30
Encontrado: C. 46,37; H.4,67; N. 16,50
1-acetil-4-(2,4-diclorofenil)-3-tiosemicarbazida,
p.f. aproximadamente 145°C.-147°C.

10

Análisis: $C_9H_9Cl_2N_3SO$ PM 278
Calc: C. 38,86; H. 3,26; N. 15,11
Encontrado: C. 39,02; H, 3,39; N.15,02
1-acetil-4-(2,6-diclorofenil)-3-tiosemicarbazida,
p.f. aproximadamente 157-159°C.

15

Análisis: $C_9H_9Cl_2N_3SO \cdot H_2O$ PM 296
Calc: C. 36,48; H. 3,71; N. 14,19
Encontrado: C. 36,49; H. 3,84; N.14,67
1-acetil-4-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-3-tiose-
micarbazida, p.f. aproximadamente 155-156°C.

20

Análisis: $C_{10}H_9ClF_3N_3SO$ PM 311
Calc.: C. 38,53; H. 2,91 N. 13,48
Encontrado: C. 38,86; H. 3,21; N. 13,83
1-formil-4-(2-clorofenil)-3-tiosemicarbazida,
1-formil-4-(2-cloro-6-metilfenil)-3-tiosemicarbazida.
1-heptil-4-(2-clorofenil)-3-tiosemicarbazida.
1-acetil-4-(2,5-diclorofenil)-3-tiosemicarbazida.

25

(II) Preparación de triazoles, materiales de partida

Ejemplo D

30

Se disolvieron 1,1 g. (20 mmoles) de hidróxido de potasio, en 50 ml. de agua. Se disolvió 1-formil-4-(2-fluorofenil) tiosemicarbazida, 3,5 g. (16,5 mmoles), en la solu-



1 ción básica, calentando sobre el baño de vapor hasta que se
completó la solución. El calentamiento se continuó durante
1 hora. La mezcla de reacción enfriada se vertió en una so-
lución diluída de ácido clorhídrico. El producto insoluble
5 se recuperó de la solución ácida mediante filtración. El
producto se lavó con agua, se recogió y se secó. El rendi-
miento fue de 2,5 g. de 4-(2-fluorofenil)-1,2,4-triazol-
3-tiol. p.f. aproximadamente 166-167°C.

Análisis: $C_8H_6FN_3S$ P.M. 196

10 Calc.: C. 49,22; H. 3,10; N, 21,53

Encontrado: C. 49,09; H. 3,13; N. 21,37

Ejemplo E

15 Se prepararon los siguientes 4-(2-halogenofenil)-
1,2,4-triazol-3-tioles a partir de las tiosemicarbazidas
apropiadamente sustituidas, mediante ciclización en una
base acuosa o alcohólica, mediante el método del ejemplo D:

4-(2-clorofenil)-1,2,4-triazol-3-tiol, p.f. aproxi-
madamente 195-196°C.

Análisis: $C_8H_6ClN_3S$ PM 211,5

20 Calc. C. 45,39; H. 2,96; N.19,85

Encontrado: C. 45,48; H. 3,10; N. 19,70

4-(2-clorofenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol, p.f.
aproximadamente 217-219°C.

Análisis: $C_9H_8ClN_3S$ PM 225

25 Calc. C. 47,89; H. 3,57; N. 18,62

Encontrado: C. 47,73; H. 3,64; N. 18,39

4-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol,
p.f. aproximadamente 248-253°C.

Análisis: $C_9H_7Cl_2N_3S$ PM 260

30 Calc: C. 41,55; H, 2,71; N.16,15



MAR. 1975

1
5
10
15
20
25
30

Encontrado: C. 41,57; H. 2,81; N. 16,37
4-(2-cloro-4-metilfenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol, p.f. aproximadamente 243-244°C.

Análisis: $C_{10}H_{10}ClN_3S$ PM 239
Calc: C. 50,10; H.4,20; N.17,53

Encontrado: C. 50,23; H.4,24; N.17,73
4-(2-cloro-5-metilfenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol. p.f. aproximadamente 229-231°C.

Análisis: $C_{10}H_{10}ClN_3S$ PM 239
Calc: C. 50,10; H.4,20; N.17,53

Encontrado: C. 49,98; H. 4,27; N.17,40
4-(2,6-diclorofenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol, p.f. aproximadamente 240-242°C.

Análisis: $C_9H_7Cl_2N_3S$ PM 260
Calc: C. 41,55; H. 2,71; N. 16,15

Encontrado: C. 41,32; H. 2,80; N. 15,98
4-(2-cloro-6-metilfenil)-1,2,4-triazol-3-tiol, p.f.aproximadamente 237°C.-240°C.

Análisis: $C_9H_8ClN_3$ PM 225
Calc: C. 48,00; H. 3,55; N. 18,66

Encontrado: C. 48,00; H. 3,32; N. 18,62
4-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol, p.f. aproximadamente 208-209°C.

Análisis: $C_{10}H_7ClF_3NS$ PM 293
Calc: C. 40,90; H. 2,40; N. 14,31

Encontrado: C. 40,95; H. 2,42; N. 14,27
4-(2-clorofenil)-5-heptil-1,2,4-triazol-3-tiol, pf aproximadamente 150-157°C.

Análisis: $C_{15}H_{20}ClN_3S$ PM 309
Calc: C. 58,14; H. 6,51; N. 13,56



Encontrado: C. 57,95; H. 6,33; N. 13,79

4-(2,5-diclorofenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol,
p.f. aproximadamente 248-250°C.

Análisis: $C_9H_7Cl_2N_3S$ PM 260

Calc: C. 41,55; H. 2,71; N. 16,15

Encontrado: C. 41,85; H. 3,00; N. 16,40

(III) Preparación de triazolobenzotiazoles, productos
finales.

Ejemplo 1

Se disolvieron cinco gramos (30,0 mmoles) de o-cloro-
fenilisotiocianato en 50 ml. de DMF seca. Se agregó gota a
gota, rápidamente, a la mezcla de reacción agitada, una
solución de 1,8 g. (30,0 mmoles) de formilhidrazina, en 50
ml. de DMF seca. La temperatura de la reacción se elevó a
aproximadamente 45°C. La temperatura se mantuvo entre 60°C.
y 100°C. durante 24 horas. Se agregaron a la mezcla de
reacción 30 milimoles, 1.5 g. de hidruro de sodio como una
suspensión de aceite mineral al 50%. La reacción se comple-
tó calentando a la temperatura de reflujo (160°C) durante
aproximadamente 185 horas. La mezcla enfriada se vertió
en agua. La mezcla acuosa se extrajo con n-hexano para
separar aceite mineral. El producto se extrajo con aceta-
to de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó (agua)
se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío a un aceite residual.
El aceite se cubrió con éter seco y el producto cristalizó
por reposo. El rendimiento del s-triazolo[3,4-b]benzotiazol
p.f. de aproximadamente 175-176°C., fue de 200 mg. (10 por
ciento).

Análisis: $C_8H_5N_3S$ PM 175

Calc: C. 54,85; H. 2,88; N. 23,98



Encontrado: C. 54,56; H. 2,94; N. 23,79

1 Cuando se sustituyeron el o-halogenofenilisotiocianato y la hidrazina apropiados por la formilhidrazina y el o-clorofenilisotiocianato en el procedimiento anterior, se obtuvieron los siguientes productos:

5 3-metil-s-triazolo [3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 153-154°C.

7-cloro-3-metil-s-triazolo [3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 185-188°C.

10 6-cloro-3-metil-s-triazolo [3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 264-266°C.

5-cloro-3-metil-s-triazolo [3,4-b]benzotiazol que funde a aproximadamente 186-188°C.

15 3,7-dimetil-s-triazolo [3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 176-177°C.

3,6-dimetil-s-triazolo [3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 203-207°C.

3-metil-6-trifluorometil-s-triazolo [3,4-b]-benzotiazol, que funde a aproximadamente 181-183°C.

20 3-heptil-s-triazolo [3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 82-84°C.

Ejemplo 2

25 Se disolvieron 10 mmoles, 2,4 g. de 1-acetil-4-(2-clorofenil) tiosemicarbazida, en 50 ml. de dimetilformamida, (DMF) bajo nitrógeno. Se agregó a la mezcla de reacción un equivalente, 0,5 g. (10 mmoles), de hidruro de sodio, como una dispersión de aceite mineral al 50%. Después de poner a reflujo durante 126 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla acuosa se extrajo con hexano para separar el aceite mineral, extrayéndose después con

30



MAR. 1975

1 cloroformo. El extracto clorofórmico se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío para producir 400 mg. (20 por ciento) de 3-metil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 153-154°C.

5 Análisis: $C_9H_7N_3S$ PM 189
 Calc: C. 57,12; H.3,73; N. 22,21
 Encontrado: C. 56,84; H.3,79; N. 22,23

10 Cuando la 1-acil-4-(o-halogenofenil)tiosemicarbazida apropiada se sustituyó por la 1-acetil-4-(2-clorofenil)-tiosemicarbazida en el procedimiento anterior, se obtuvieron los siguientes productos:

 s-triazolo[3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 175-176°C.

15 7-cloro-3-metil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 185-188°C.

 6-cloro-3-metil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 264-266°C.

 5-cloro-3-metil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol que funde a aproximadamente 186-188°C.

20 3,7-dimetil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 176-177°C.

 3,6-dimetil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 203-207°C.

25 3-metil-6-trifluorometil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 181-183°C.

 3-heptil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 82-84°C.

Ejemplo 3

30 Se disolvieron 5 g. (19 mmoles) de 4-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol en 100 ml. de DMF. Se



1 agregó en porciones 1 g. (20 mmoles) de hidruro de sodio,
como una dispersión en aceite mineral al 50%, a la mezcla
de reacción agitada. La mezcla se puso a reflujo durante
24 horas, y después se depositó en 60 ml. de agua. La mez-
5 cla acuosa se extrajo con n-hexano para separar el aceite
mineral. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo
toda la noche, por medio de un extractor de líquido-líquido.
El acetato de etilo se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío a
un residuo. El residuo se lavó con tolueno, y el producto
10 cristalino se recogió mediante filtración. El rendimiento
fué de 1,9 g. (45 por ciento) de 7-cloro-3-metil-s-triazolo
 $\left[\begin{array}{c} \text{3,4-b} \end{array} \right]$ benzotiazol, p.f. aproximadamente 186-188°C. Se re-
cuperó una segunda cosecha, 1,6 g., p.f. aproximadamente
185-188°C. de la fase acuosa.

15 Análisis: $C_9H_6ClN_3S$ PM 224
Calc: C. 48,33; H.2,70; N. 18,79
Encontrado: C. 48,32; H. 2,89; N.18,96

 Cuando el 4-(o-halogenofenil)-5-sustituido -1,2,4-
triazol-3-tiol apropiado se sustituyó por el 4-(2,4-diclo-
20 rofenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol en el procedimiento
anterior, se obtuvieron los siguientes productos:

 3-metil-s-triazolo $\left[\begin{array}{c} \text{3,4-b} \end{array} \right]$ benzotiazol, que funde
a aproximadamente 153-154°C.

 s-triazolo $\left[\begin{array}{c} \text{3,4-b} \end{array} \right]$ benzotiazol, que funde a aproxi-
25 madamente 175-176°C.

 6-cloro-3-metil-s-triazolo $\left[\begin{array}{c} \text{3,4-b} \end{array} \right]$ benzotiazol, que
funde a aproximadamente 264-266°C.

 5-cloro-3-metil-s-triazolo $\left[\begin{array}{c} \text{3,4-b} \end{array} \right]$ benzotiazol, que
funde a aproximadamente 186-188°C.

30 3,7-dimetil-s-triazolo $\left[\begin{array}{c} \text{3,4-b} \end{array} \right]$ benzotiazol, que funde



1 a aproximadamente 176-177°C.

3.6-dimetil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 203-207°C.

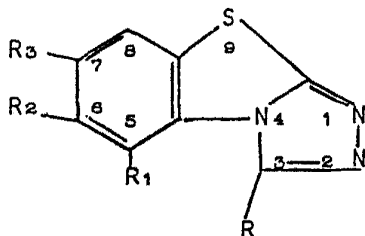
5 3-metil-6-trifluorometil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 181-183°C.

3-heptil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol, que funde a aproximadamente 82-84°C.

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

10 REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de s-triazolo-[3,4-b]benzotiazol de la fórmula



20 (I)

en donde R es hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₁, ciclopropilo o trifluorometilo;

R₁ es hidrógeno, bromo, cloro o flúor;

25 R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, bromo, cloro, flúor o trifluorometilo con la limitación de que por lo menos uno de R₂ y R₃ es hidrógeno; y

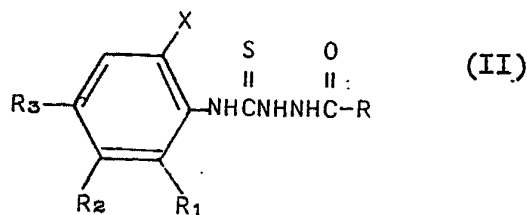
sujeto a la limitación adicional de que cuando R₁ es halógeno, R es diferente de hidrógeno y R₂ es hidrógeno;



MAR 1976

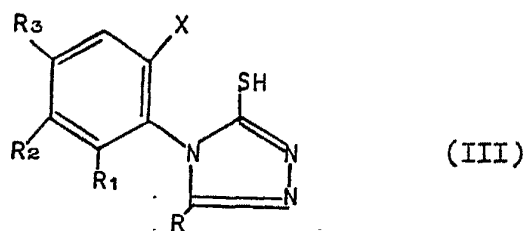
que se caracteriza por hacer reaccionar un equivalente molar de una base en un disolvente de amida sustancialmente anhidra a una temperatura de aproximadamente 60°C. a aproximadamente 200°C. con

a) un compuesto de 1-acil-4-(o-halogenofenil)-3-tiosemicarbazida de la fórmula



en donde X es bromo, cloro o flúor; R, R₁, R₂ y R₃ son según se definió anteriormente; o

b) un compuesto de 4-(o-halogenofenil)-1,2,4-triazol-3-tiol de la fórmula



en donde X es bromo, cloro o flúor; R, R₁, R₂ y R₃ son según se definió anteriormente.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 (a) en donde el s-triazolo- \int 3,4-b \int benzotiazol se prepara a partir de 4-(2-clorofenil)-1-formil-3-tiosemicarbazida

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 (a) en



MAR. 1975

1

donde el 3-metil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 1-acetil-4-(2-clorofenil)-3-tiosemicarbazida.

5

4.- Procedimiento según la reivindicación 1 (a) en donde el 3-metil-7-cloro-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 1-acetil-4-(2,4-diclorofenil)-3-tiosemicarbazida.

10

5.- Procedimiento según la reivindicación 1 (a) en donde el 3-metil-5-cloro-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 1-acetil-4-(2,6-diclorofenil)-3-tiosemicarbazida.

15

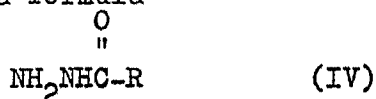
6.- Procedimiento según la reivindicación 1 (a) en donde el 3,6-dimetil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 1-acetil-4-(2-cloro-5-metilfenil)-3-tiosemicarbazida.

20

7.- Procedimiento según la reivindicación 1 (a) en donde el 3-metil-6-trifluorometil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 1-acetil-4-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-3-tiosemicarbazida.

25

8.- Procedimiento según la reivindicación 1 (a) en donde el compuesto de 1-acil-4-(o-halogenofenil)-3-tiosemicarbazida se prepara in situ, antes de la adición de una base, mediante calentamiento a una temperatura de aproximadamente 60°C. a aproximadamente 100°C. durante aproximadamente 24 horas; equivalentes molares de un compuesto de acilhidrazina de la fórmula

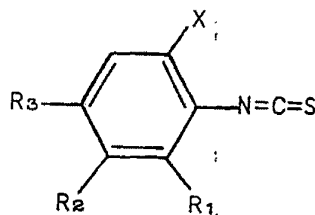


y un compuesto de o-halogenofenilisotiocianato de la fórmula

30



MAR. 1975



1

5

en donde R, R₁, R₂, R₃ y X son según se definió en la reivindicación 1.

10

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, en donde el s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 1-formilhidrazina y 2-clorofenilisotiocianato.

15

10.- Procedimiento según la reivindicación 8, en donde el 3-metil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 1-acetilhidrazina y 2-clorofenilisotiocianato.

11.- Procedimiento según la reivindicación 8, en donde el 3-metil-7-cloro-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 1-acetil-hidrazina y 2,4-diclorofenilisotiocianato.

20

12.-Procedimiento según la reivindicación 8, en donde el 3-metil-5-cloro-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 1-acetil-hidrazina y 2,6-diclorofenilisotiocianato.

25

13.- Procedimiento según la reivindicación 8, en donde el 3,6-dimetil-s-triazolo-[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 1-acetil-hidrazina y 2-cloro-5-metilfenilisotiocianato.

14.- Procedimiento según la reivindicación 8, en donde el 3-metil-6-trifluorometil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 1-acetilhidrazina y 2-cloro-5-trifluorometil-fenilisotiocianato.

15.- Procedimiento según la reivindicación 1(b) en

[Handwritten signature]
30



MAR. 1976

1

donde el s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 4-(2-clorofenil)-1,2,4-triazol-3-tiol.

5

16.- Procedimiento según la reivindicación 1 (b) en donde el 3-metil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 4-(2-clorofenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol.

10

17.- Procedimiento según la reivindicación 1 (b) en donde el 3-metil-7-cloro-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 4-(2,4-diclorofenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol.

18.- Procedimiento según la reivindicación 1 (b), en donde el 3-metil-5-cloro-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 4-(2,6-diclorofenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol.

15

19.- Procedimiento según la reivindicación 1(b) en donde el 3,6-dimetil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 4-(2-cloro-5-metilfenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol.

20

20.- Procedimiento según la reivindicación 1(b) en donde el 3-metil-6-trifluorometil-s-triazolo[3,4-b]benzotiazol se prepara a partir de 4-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiol.

25

21.- Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la base es hidruro de sodio y el disolvente de amida es dimetilformamida.

22.- Procedimiento según la reivindicación 8, en donde la base es hidruro de sodio y el disolvente de amida es dimetilformamida.

23.- Se reivindica por ultimo como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO



DE S-TRIAZOLO-3,4-b/BENZOTIAZOL.

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintiocho páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 7 de Marzo de 1.975
BERNARDO UNGRIA.

p.p.

10

15

20

25

30