

Invl. C. 0075//ABIN

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

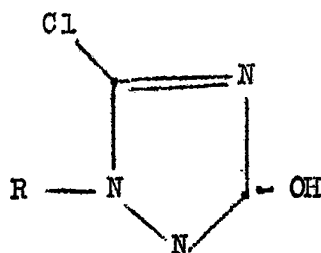
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-ALQUIL-3-HIDRO-
XI-5-CLORO-1,2,4-TRIAZOLES", a favor de la firma suiza
CIBA-GEIGY AG., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparación de 1-alkuil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-tria-
zoles de la fórmula

5.



(I)

en la que

R significa un grupo alquílico, lineal o
ramificado, con 1 a 5 átomos de carbono.

10.

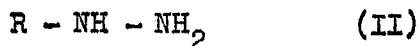
Los 1-alkuil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazoles

de la fórmula I anterior son productos intermediarios valiosos para la preparación de pesticidas. En particular por reacción con haluros de ésteres fosfóricos o tiofosfóricos son convertibles en ésteres de ácidos fosfórico

5. o respectivamente tiofosfórico que tienen excelente acción insecticida. Tales compuestos están descritos en la patente belga nº 792.452.

10. Se conoce la preparación de los 1-alkuil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazoles de la fórmula I partiendo de la hidracina, por conversión en semicarbácida, una semicarbazona correspondiente, hidrogenación de ésta para formar alkulsemicarbácida, cierre del anillo con éster de ácido ortofórmico, para formar 1-alkuil-3-hidroxi-1,2,4-triazol, y cloración consecutiva de éste en posición 5. Este procedimiento resulta muy complicado por
15. el gran número de pasos de proceso necesarios y tampoco puede satisfacer en el aspecto de los rendimientos que se consiguen.

20. Ahora se ha descubierto que es posible preparar de manera sencilla 1-alkuil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazoles de la fórmula I haciendo reaccionar primeramente una alkulhidracina de la fórmula II



en la que

25. R tiene el mismo significado que en la fórmula I, o una sal de una alkulhidracina de tal índole, con clorociano en presencia de un agente aceptor de ácido, para formar la 1-alkuil-1-ciano-hidracina respectiva, y ci-

clizando a continuación ésta con fosgeno, para obtener un 1-alquil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol de la fórmula I.

5. Como sales de una de las alquilhidracinas de la fórmula II empleadas como material de partida entran en cuenta, por ejemplo, el clorhidrato, el sulfato, el oxalato y el acetato.

10. En calidad de agentes aceptores de ácido son aptas las bases inorgánicas y las orgánicas, como, por ejemplo, los hidróxidos, bicarbonatos y carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, lo mismo que las aminas terciarias, como las trialquilaminas, las dialquilanilinas, las piridinas y las picolinas.

15. El procedimiento según este invento se realiza con ventaja en un disolvente inerte. Además, para la reacción con el clorociano y para el cierre del anillo con fosgeno pueden emplearse el mismo disolvente o disolventes diferentes. Disolventes apropiados son, por ejemplo, los hidrocarburos o halohidrocarburos alifáticos y aromáticos, como el hexano, el éter de petróleo, 20. el cloroformo, el cloruro de metileno, los etanos halogenados, el benceno, el tolueno, el xileno, éteres y compuestos etéreos, como el éter dialquílico, el 1,2-dimetoxietano, el dioxano, el tetrahidrofurano, amidas N,N-dialquiladas, como la dimetilformamida, sulfóxidos, 25. como el sulfóxido de dimetilo, nitrilos, como el acetónitrilo, cetonas, como la cetona y la metilcetona. Para la reacción de una alquilhidracina de la fórmula II con clorociano puede servir también de disolvente el agua o una mezcla de agua con un disolvente orgánico (por ejem-

plo, con un alcohol).

5. Es ventajoso efectuar la reacción de una alquilhidracina de la fórmula II con el clorociano en un alcano inferior halogenado (por ejemplo, en cloruro de metileno), cloroformo o un etano halogenado. Además, para esta reacción puede servir también de disolvente una mezcla de etanol y agua.

10. Para la ciclización de la l-alquil-l-cianohidracina con fosgeno han demostrado ser disolventes especialmente idóneos el cloruro de metileno y el dioxano. Si en la reacción de la alquilhidracina con el clorociano y en el cierre del anillo con el fosgeno se usa el mismo disolvente, es posible prescindir del aislamiento de la l-alquil-l-cianohidracina formada intermedariamente.
- 15.

20. La reacción de las alquilhidracinas de la fórmula II con el clorociano se realiza a temperaturas entre -20°C y 80°C , y preferentemente entre -5°C y 30°C . El cierre consecutivo del anillo de la l-alquil-l-cianohidracina con fosgeno puede efectuarse a temperaturas entre 0 y 180°C , preferentemente a temperatura de 20 a 130°C .

25. Según una modalidad preferida de realización del procedimiento de este invento, los l-alquil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazoles de la fórmula I se aíslan de la mezcla reaccional en forma de clorhidratos. De esta manera se obtienen productos especialmente puros.

Valiéndose del procedimiento propuesto por este invento es posible preparar los l-alquil-3-hidroxi-5-

5. -cloro-1,2,4-triazoles de la fórmula I partiendo de la hidracina en cuatro pasos de reacción, mientras que con el procedimiento conocido, citado al principio, se necesitan cinco pasos. Por otra parte, con el procedimiento de este invento se consiguen rendimientos más altos que con el procedimiento conocido.

El procedimiento de este invento se ilustra más detalladamente con los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1

10. a) 1-ciano-1-isopropilhidracina

15. A una solución de 221 g de clorhidrato de isopropilhidracina en 500 cc de agua se añaden consecutivamente 2000 cc de cloruro de metileno y 228 g de carbonato sódico. En el sistema bifásico así obtenido se introducen a 5 - 10^o C, en el curso de 40 minutos, 123 g de clorociano, lo que hace que se desprenda dióxido de carbono. Al cabo de unas 15 horas no se forma ya más dióxido de carbono. Se filtra la preparación, se separa la fase de cloruro de metileno y se extrae la capa acuosa una vez más con 200 cc de cloruro de metileno. Después de evaporar las fases de cloruro de metileno, se obtiene como residuo líquido la 1-ciano-1-isopropilhidracina bruta, que se purifica por 20. destilación. (Punto de ebullición: 100 - 101^o C/ 9 Torr).

25. b) 1-isopropil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol

Se introducen a 0 - 5^o C en el curso de 15 minutos 10 g de fosgeno en 100 cc de tolueno. En

- esta solución de 10 g de 1-ciano-1-isopropilhidracina en 20 cc de tolueno. Se hace pasar luego gas HCl durante 3 segundos y se aumenta la temperatura en el curso de una hora hasta 50° C. Al cabo de 5 horas a 50° C, se introducen 3 g de fosgeno y se mantiene la preparación a 50° C por una hora todavía. Después del enfriamiento se evapora la fase toluénica y se trata el residuo con agua-tolueno a 40 - 50° C. Se repite esta operación con la fase acuosa y se evaporan las fases toluénicas, que contienen triazol. El triazol bruto así obtenido se purifica por recristalización a partir de agua. Se obtiene así 1-isopropil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol, de punto de fusión 104-106° C.

15.

Ejemplo 2

1-isopropil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol,
clorhidrato

- A una solución de 25 g de fosgeno en 120 cc de dioxano se añade a gotas en el curso de 25 minutos una solución de 19,4 g de 1-ciano-1-isopropilhidracina en 30 cc de dioxano, mientras se mantiene la temperatura interna entre 10 y 15° C. Al cabo de 15 minutos se deja subir la temperatura hasta 25° C, con lo que empieza a precipitarse el clorhidrato de 1-isopropil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol formado. Algunas horas después se separa por filtración el precipitado y se lo seca. Se obtienen así 23 g de clorhidrato de 1-isopropil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol, de punto de fusión 138 - 142° C. Del filtrado se obtienen, por evaporación del disolvente en vacío,

otros 8 g de clorhidrato de 1-isopropil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol, Rendimiento total: 31 g, lo que corresponde al 79,5 % de la teoría.

Ejemplo 3

5. A una solución de clorhidrato de isopropilhidracina en una mezcla de 3 partes de agua y 1 parte de alcohol se hace pasar, a temperatura de 100° C, una cantidad equivalente de clorociano, mientras por adición de lejía de sosa cáustica y control con el medidor de pH se mantiene un intervalo de pH de 6,5 a 7. La reacción dura una hora. Durante ella se segrega un aceite amarillo, del que por extracción con éter se obtiene con un rendimiento del 90 % la 1-isopropil-ciano-hidracina, en forma de aceite. El producto bruto así obtenida puede emplearse directamente para la ulterior reacción con fosgeno para formar el 1-isopropil-3-hidroxi-1,2,4-triazol.
- 10.
- 15.

- La 1-isopropil-1-cianohidracina bruta puede purificarse por cromatografía en columna de gel de sílice de 60, 70 a 230 mallas (Merck). Después de la elución con éter se obtiene 1-isopropil-1-cianohidracina pura.
- 20.

- A una solución de 1-isopropil-1-cianohidracina en tolueno se hace pasar a 100° C una cantidad equivalente de fosgeno, lo que precipita una resina límpida, amarilla, que no entra en disolución ni aún en la ebullición consecutiva de la mezcla reaccional. Esta resina amarilla límpida está constituida en el 30 % por 1-isopropil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol. Para determinar el contenido de 1-isopropil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-tria-
- 25.

- zol se disuelve en dioxano, por ebullición, una muestra de la resina y se la cromatografía con tolueno-ácido acético glacial (4:1) sobre una placa lista DC (gel de sílice 60). El cromatograma se revela con yodo. El índice RF del 1-iso-propil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol auténtico, de punto de fusión 100-104^o C, presenta en iguales condiciones el mismo índice RF.

Ejemplo 4

- a) 1-secubutil-1-cianohidracina
10. En 300 g de hidrato de hidracina se instilan, mientras se refrigera con hielo, primeramente 460 g de metiletilcetona y a continuación 1200 g de ácido clomhídrico concentrado. Después de añadir a la solución clomhídrica obtenida de metiletilcetona
15. hidrazona 10 g de catalizador (5 % de platino sobre carbón), se la hidrogena con hidrógeno a la presión normal, para obtener 1-secubutilhidracina. Cuando se han absorbido 120 litros de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y, mientras se refrigera con hielo, se trata el filtrado con 680 g
20. de hidróxido sódico sólido. La mezcla que se obtiene después de añadir 1000 cc de cloruro de metileno se traslada a un matraz de sulfonación provisto de refrigerador, termómetro y agitador y, mientras se enfría con hielo y se agita, se introducen 365 g
25. de clorociano en el curso de 2 horas. Al cabo de 2 horas de removimiento, se separa por filtración la sal precipitada y se la lava con un poco de cloruro de metileno. Luego se separa la fase orgánica

- y se extrae la fase acuosa dos veces con 300 cc de cloruro de metileno. Se combinan las soluciones de cloruro de metileno y se evapora el cloruro de metileno en vacío. Por destilación del residuo oleoso se obtienen 417 g (62 % de la teoría) de 1-secubutil-1-cianohidracina (punto de ebullición 72° C/ 11 mm).
- 5.
- b) 1-secubutil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol
10. A una solución de 25 g de fosgeno en 120 cc de dioxano se añade a gotas, a la temperatura del ambiente y en el curso de 15 a 20 minutos, una solución de 22,6 g de 1-secubutil-1-cianohidracina en 30 cc de dioxano. Terminada la adición, se agrega 1 g de carbón activo y se calienta en reflujo la mezcla reaccional durante 3 horas. Después del enfriamiento hasta la temperatura del ambiente, se añaden 10 g de bicarbonato sódico. Al cabo de 15 horas se filtra en Hyflo la solución obtenida, para excluir las sales, y se concentra en vacío el filtrado, lo que deja 31,5 g de un aceite pardo. Después de añadirse a éste una solución de 8 g de hidróxido sódico en 50 cc de agua, se le calienta durante 15 minutos a 90° C. Tras el enfriamiento hasta la temperatura del ambiente, se extrae la mezcla con 75 cc de éter, se separa el éter y se neutraliza la fase acuosa con 100 cc de ácido clorhídrico 2 N, lo que hace que se segregue el 1-secubutil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol, primeramente en forma de aceite, que pronto cristaliza.
- 15.
- 20.
- 25.

Se obtiene 23 g (65,5 % de la teoría) de 1-secubutil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol, de punto de fusión 77-79° C.

5. De manera análoga se obtiene, partiendo de la metilhidracina, la 1-metil-1-ciano-hidracina, de punto de ebullición 73° C / 0,3 mm, y de ella, por reacción con fosgeno, el 1-metil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol, de punto de fusión 154° C (descomposición).

10.

Ejemplo 5

- 20 kg de una solución acuosa al 33 % de clorhidrato de isopropilhidracina que contiene 6,6 kg (60 moles) de clorhidrato de isopropilhidracina se tratan en agitación constante y mientras se refrigera con salmuera, con 25,5 kg de lejía de sosa cáustica al 30 % (lo que corresponde a 191 moles de NaOH), sin dejar que la temperatura interna sobrepase los 15° C. A continuación se añaden 25 kg de cloruro de metileno y se hacen entrar en el curso de 3 horas 3,9 kg (63 moles) de clorociano, mientras se mantiene siempre la temperatura interna a menos de 15° C. Luego se separa la fase acuosa y se la extrae dos veces con 30 kg de cloruro de metileno. Se combinan las soluciones de cloruro de metileno y se evapora éste en vacío. Se obtienen 5,7 g (96,5 % de la teoría) de 1-isopropil-1-cianohidracina bruta.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 6

A una solución, enfriada a 5° C, de 59 g de fosgeno en 180 cc de cloruro de metileno se añade a gotas en el curso de 5 horas una solución de 30 g de

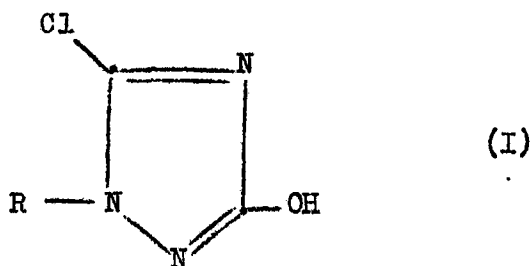
5. l-isopropil-1-cianohidracina en 45 cc de cloruro de metileno. Terminada la adición, se deja subir la temperatura hasta el nivel del ambiente y se agita por 24 horas, con lo cual se segrega en forma cristalina el l-isopropil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol, como clorhidrato. Se obtienen 33 g (53,2 % de la teoría) de clorhidrato de l-isopropil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol, de punto de fusión 138-142° C.

10. De las aguas madres, por sacudimiento con lejía sódica diluída y evaporación del cloruro de metileno, pueden obtenerse todavía 8,2 g (16,9 % de la teoría) de l-isopropil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol bruto, de punto de fusión 99-104° C.

REIVINDICACIONES

15. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 8088/74 del 13 de Junio de 1974 y 16244/74 del 6 de Diciembre de 1974.

20. 1. Procedimiento para la preparación de l-alquil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazoles de la fórmula



25. en la que
R significa un grupo alquílico, lineal o ra-

mificado, con 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado por hacerse reaccionar primeramente una alquilhidracina de la fórmula



5. en la que

R tiene el mismo significado que en la fórmula I,

o una sal de una alquilhidracina de tal índole, con clorociano, en presencia de un agente aceptor de ácido, para formar la 1-alquil-1-cianohidracina respectiva y ciclizarse ésta a continuación con fosgeno, para obtener un 1-alquil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazol de la fórmula I.

15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse, en calidad de sal de una alquilhidracina de la fórmula II, el clorhidrato, el sulfato, el oxalato o el acetato.

20. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse, en calidad de agente aceptor de ácido, un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, un bicarbonato o carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo o una amina terciaria.

25. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse las reacciones en presencia de un disolvente inerte.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción de la alquilhidracina de la fórmula II con clorociano en un alcano

inferior halogenado.

5. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción de la alquilhidracina de la fórmula II con clorociano en cloruro de metileno.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la ciclización de la 1-alquil-1-cianohidracina con fosgeno en cloruro de metileno o en dioxano.
10. 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción de la alquilhidracina de la fórmula II con clorociano a temperaturas entre -20°C y 80°C , y preferentemente entre -5°C y 30°C .
15. 9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse el cierre del anillo de la 1-alquil-1-cianohidracina con fosgeno a temperaturas entre 0 y 180°C , y preferentemente a temperatura de 20 a 130°C .
20. 10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por aislarse de la mezcla reaccional los 1-alquil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazoles de la fórmula I en forma de clorhidratos.
25. 11. Procedimiento para la preparación de 1-alquil-3-hidroxi-5-cloro-1,2,4-triazoles.

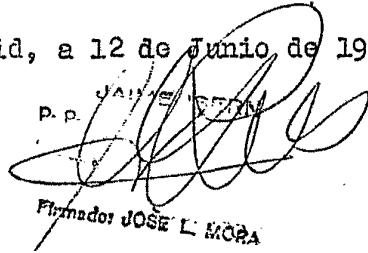
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de Junio de 1975

p.a.

p.p.

JUAN CARLOS I



Firmado: JOSÉ L. MORA