

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

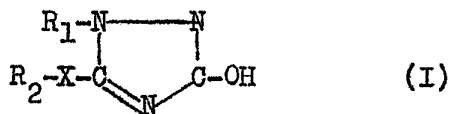
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
3-HIDROXI-1,2,4-TRIAZOL", a favor de la firma suiza
CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento
para la preparaci3n de derivados de 3-hidroxi-1,2,4-tria-
zol de la f3rmula I

5.



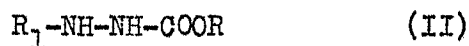
en la que

- R_1 significa un grupo alqu3lico con 1 a 6 3tomos
de carbono o un grupo cicloalqu3lico con 3 a
8 3tomos de carbono,
10. R_2 significa un grupo alqu3lico con 1 a 6 3tomos
de carbono, un grupo cicloalqu3lico con 3 a

- 8 átomos de carbono, un grupo alquénico con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alquínico con 3 a 6 átomos de carbono o un grupo bencílico, eventualmente substituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por halógeno, por trifluorometilo o por nitro, y
5. X significa oxígeno, azufre o un grupo $N-R_3$ (donde R_3 representa un grupo alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquénico con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alquínico con 3 a 6 átomos de carbono o bien, junto con el radical R_2 y el átomo de nitrógeno vecino, un anillo heterocíclico trigonal hasta heptagonal).
10. Los derivados de 3-hidroxi-1,2,4-triazol de la fórmula I son valiosos productos intermedios para la preparación de ésteres de ácido fosfórico que pueden emplearse como agentes antiparasitarios, y particularmente como insecticidas. Ésteres de ácido fosfórico de esta índole están descritos, por ejemplo, en las memorias de patente alemana 2.259.960, 2.259.974 y 2.330.089.
15. Es sabido que los 3-hidroxi-1,2,4-triazoles de la fórmula I 1,5-disubstituidos se preparan por reacción de una semicarbácida, substituida por el radical R_1 según
20. la definición que se ha dado antes, con éster de ácido ortofórmico, cloración consecutiva en posición 5 del
- 25.

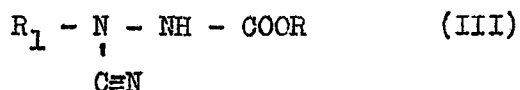
- 3-hidroxi-1,2,4-triazol substituido en posición 1 que se ha obtenido primeramente y cambio del átomo de cloro por el radical R_2-X (donde R_2 y X tienen el mismo significado que se les asigna en la fórmula I). Este procedimiento conocido no sólo requiere un gran número de etapas de reacción, sino que en el aspecto de los rendimientos alcanzables puede también no resultar satisfactorio. Las pérdidas de rendimiento aparecen fundamentalmente al realizarse la cloración del 3-hidroxi-1,2,4-triazol obtenido intermediariamente y al cambiarse por el grupo R_2X el cloro introducido.

- Ahora se ha descubierto que los derivados de 3-hidroxi-1,2,4-triazol de la fórmula I pueden prepararse de manera sencilla si se hace reaccionar primeramente un éster de ácido hidracincarboxílico de la fórmula II



en la que

- R_1 tiene el mismo significado que en la fórmula I y
- R significa un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono,
- con clorociano, para formar el correspondiente éster de ácido 2-cianhidracincarboxílico 2-substituido de la fórmula III



en la que

R_1 y R tienen el significado que se les asigna en las fórmulas I y II,

y a continuación se cicliza en condiciones alcalinas y en presencia de un compuesto R_2-X-H .

5. El procedimiento de este invento se efectúa con ventaja en un disolvente inerte. Para la reacción de un éster de ácido hidracincarboxílico de la fórmula II con clorociano son aptos en particular como disolventes los hidrocarburos halogenados, como el cloruro de metileno, el cloroformo, el tetracloruro de carbono y el clorobenceno; los hidrocarburos aromáticos, como el benceno y el tolueno; las cetonas, en particular la metiletilcetona; los ésteres, en particular el acetato de etilo; o los éteres y líquidos etéreos, como el éter dietílico, el tetrahidrofurano o el dioxano.
10. Para la reacción ciclizante final son aptos en particular como disolventes los alcoholes y el agua, y en calidad de alcoholes entran en cuenta los alcanoles inferiores con 1 a 4 átomos de carbono. Pero la reacción de ciclización puede efectuarse también en ausencia de disolventes.
15. 20.

- La reacción de un éster de ácido hidracincarboxílico de la fórmula II con clorociano se realiza con ventaja en presencia de un agente aceptor de ácido, a temperaturas entre 0 y 30°C. En concepto de aceptores de ácido son aptos en particular los hidróxidos, los carbonatos y en especial los hidrocarbonatos de metales alcalinos. Es además ventajoso efectuar la reacción de un éster de ácido hidracincarboxílico de la fórmula II con clorociano en un medio reaccional de dos fases,
- 25.

constituido por agua y uno de los disolventes que se han citado antes no miscibles con el agua.

- La reacción de ciclización se realiza a temperaturas entre 0 y 140°C, y preferentemente entre 40 y 80°C. La reacción puede efectuarse con presión normal o, si es preciso, con sobrepresión hasta 50 atmósferas absolutas, en una autoclave. Cuando la reacción de ciclización se realiza en un alcohol inferior, se actúa convenientemente en presencia del alcoholato sódico o potásico respectivo. Sin embargo, la reacción de ciclización puede efectuarse también en presencia de hidróxido sódico o potásico. Cuando la reacción de ciclización se efectúa en agua, se actúa preferentemente en presencia de hidróxido sódico o potásico.
5. Los radicales R_1 y R_2 abarcan como grupos alquílicos los radicales alquílicos, lineales o ramificados, con 1 a 6 átomos de carbono. Como grupos cicloalquílicos con 3 a 8 átomos de carbono, los radicales R_1 y R_2 comprenden también los radicales cicloalquílicos substituidos en el anillo por grupos de alquilo inferior. Además, estos radicales cicloalquílicos pueden estar también ligados al átomo de nitrógeno, o respectivamente a X, por medio de 1 a 3 grupos metilénicos. Como radical bencílico, el radical R_2 puede estar substituido una o dos veces en el radical bencénico por grupos de alquilo, alcoxilo o alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono cada uno, por halógeno (en particular, cloro o bromo), por nitro o por trifluorometilo.
10. 15. 20. 25.

El procedimiento de este invento se explica

más detalladamente por medio de los ejemplos que siguen.

EJEMPLO 1

- Se deslien en 200 cc de cloruro de metilo y 400 cc de agua 73,0 g de éster etílico de ácido
5. 2-isopropilhidracincarcboxílico y 42,0 g de bicarbonato sódico. Luego, con agitación constante y a la temperatura del ambiente, se introducen durante 20 minutos 30,8 g de clorociano gaseoso. Después de continuar agitando por una hora, se separa la fase de cloruro de
10. metileno, se seca sobre sulfato sódico y se excluye el disolvente por destilación en vacío. Se obtienen como residuo 75,0 g (87,5 % de la teoría) de éster etílico de ácido 2-isopropil-2-cianohidracincarcboxílico en forma de aceite incoloro.
15. Se depositan en una autoclave 1370 g del éster etílico de ácido 2-isopropil-2-cianohidracincarcboxílico y se inyectan 423 g de metilmercaptano. Se mantiene la temperatura a 40°C durante 24 horas, se traslada a un matraz de sulfonación de 2,5 litros la
20. papilla cristalina originada y se la calienta a 120°C en un baño de aceite, durante 2 $\frac{1}{2}$ horas. La masa reaccional, enfriada hasta 90°C, se trata luego con 1,2 litros de agua, lo que hace que el producto de la reacción se precipite en forma cristalina. Se separa
25. por filtración el 1-isopropil-5-metiltio-3-hidroxi-1,2,4-triazol bruto y se le recristaliza de un litro de acetónitrilo. Se obtienen 730 g (52% de la teoría) de 1-isopropil-5-metiltio-3-hidroxi-1,2,4-triazol puro, de punto de fusión 88-93°C.

EJEMPLO 2

- En una solución de 800 g de hidróxido sódico en 5000 cc de agua se introducen 960 g de metilmercaptano y a continuación se instilan 3024 g de éster etílico de ácido 2-isopropil-2-cianohidracincarboxílico. Durante la instilación la temperatura sube hasta 80° C y a continuación se la mantiene a este nivel durante 2 horas. Luego se agita a 20° C por 15 minutos. Después de añadir 1200 g de ácido acético glacial, se precipitan 2872 g de 1-isopropil-5-metiltio-3-hidroxi-1,2,4-triazol, de punto de fusión 93-96°C. Del filtrado se ganan por extracción con acetato de etilo otros 175 g de 1-isopropil-5-metiltio-3-hidroxi-1,2,4-triazol. El rendimiento total asciende pues a 3047 g (87,5 % de la teoría).

15. EJEMPLO 3

- Se deslien en 200 cc de cloruro de metileno y 400 cc de agua 66,0 g de éster etílico de ácido 2-etilhidracincarboxílico y 42,0 g de bicarbonato sódico. Luego, con agitación constante y a la temperatura del ambiente, se introducen durante 20 minutos 30,8 g de clorociano gaseoso. Después de continuar la agitación por una hora, se separa la fase de cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico y se excluye el disolvente por destilación en vacío. Se obtienen como residuo 69,0 g (88 % de la teoría) de éster etílico de ácido 2-etil-2-hidracincarboxílico, en forma de aceite incoloro.

En una solución de 4,6 g de sodio en 150 cc de etanol absoluto se instilan a 60° C 31,4 g del éster etílico de ácido 2-etil-2-cianohidracincarboxílico. A

- continuación se hierve en reflujo la solución por 4 horas. De la solución enfriada se precipita, después de añadir 12 g de ácido acético glacial, acetato sódico, que es separado por filtración. El filtrado se evapora en vacío, hasta sequedad, y el residuo se extrae con 200 cc de cloroformo. Se vuelve a evaporar el extracto hasta sequedad y se recristaliza el residuo a partir de ciclohexano. Se obtienen 18,8 g (60 % de la teoría) de 1-etil-5-etoxi-3-hidroxi-1,2,4-triazol, de punto de fusión 64 a 67° C.

EJEMPLO 4

- En una solución de 100 cc de dimetilamina al 33% en etanol absoluto se instilan 35,0 g de éster etílico de ácido 2-isopropil-2-cianohidracincarboxílico. Se mantiene la solución primeramente 15 horas a la temperatura del ambiente y luego 1 1/2 horas a la temperatura de reflujo (65° C). Después de evaporar hasta sequedad, queda un residuo oleoso, que con el reposo cristaliza lentamente. Se lava con acetato de etilo el producto semisólido y se obtienen 15,5 g (44 % de la teoría) de 1-isopropil-5-dimetilamino-3-hidroxi-1,2,4-triazol, de punto de fusión 111-112°C.

EJEMPLO 5

- En una solución de 40 g de hidróxido sódico en 300 cc de agua se introducen 48 g de metilmercaptano y a continuación se instilan 185 g de éster etílico de ácido 2-secubutil-2-cianohidracincarboxílico. Durante la instilación la temperatura sube hasta 90°C. Se deja enfriar hasta la temperatura del ambiente y después de añadir 60 g de ácido acético glacial se segregan 148,9 g

(79,5 % de la teoría) de 1-secubutil-5-metiltio-3-hidroxi-1,2,4-triazol, de punto de fusión 104-106°C.

- El éster etílico de ácido 2-secubutil-2-cianohidracincarboxílico empleado como material de partida se prepara de manera análoga a los métodos indicados en los Ejemplos 1 y 3, por reacción de éster etílico de ácido 2-secubutil-hidracincarboxílico con clorociano.
- 5.

EJEMPLO 6

10. En una solución etanólica de etilato sódico preparada a partir de 361 g de sodio y 9 litros de etanol absoluto se introducen primeramente 905 g de metilmercaptano y a continuación se añaden 2470 g de éster etílico de ácido 2-etil-2-cianohidracincarboxílico. La solución resultante se mantiene primeramente 15 horas a la temperatura del ambiente y luego 3 horas a temperatura de reflujo (80°C). Después de agregar 942 g de ácido acético glacial, se precipita de la solución enfriada acetato sódico, que es separado por filtración.
15. Se concentra el filtrado en vacío, hasta sequedad, se toma el residuo en 7 litros de cloroformo y se filtra. El filtrado se evapora a la presión normal y se trata con tolueno; luego se filtra y el filtrado se trata con 1 litro de ciclohexano. Se obtienen 1890 g (75,5 % de la teoría) de 1-etil-5-metiltio-3-hidroxi-1,2,4-triazol, de punto de fusión 83-87°C.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 7

En una solución etanólica de etilato sódico preparada a partir de 4,6 g de sodio y 100 cc de etanol

- absoluto se instilan primeramente 14,9 g de etilmercaptano y a continuación 31,4 g de éster etílico de ácido 2-etil-2-cianohidracincarboxílico. Se origina un precipitado cristalino, que se hierve en reflujo durante 3
5. horas. Después de añadir 12 g de ácido acético glacial a la suspensión enfriada, se oxonera ésta, por filtración, del acetato sódico precipitado y se evapora el filtrado en vacío, hasta sequedad. El residuo se trata con 200 cc de cloroformo y se filtra. Se vuelve a evaporar el filtrado hasta sequedad y se recristaliza el residuo con ciclohexano. Se obtienen 26 g (75 % de la teoría) de 1-etil-5-etiltio-3-hidroxi-1,2,4-triazol, de punto de fusión 65-68° C.
- 10.

EJEMPLO 8

15. En una solución de 33,2 g de hidróxido sódico en 190 cc de agua se instilan a la temperatura del ambiente en primer lugar 51,5 g de etilmercaptano y a continuación 163 g de éster etílico de ácido 2-ciclopentil-2-cianohidracincarboxílico. Luego se hierve la
20. solución una hora en reflujo. De la solución enfriada se precipitan, después de la adición de 50 g de ácido acético glacial, 167 g (94 % de la teoría) de 1-ciclopentil-5-metiltio-3-hidroxi-1,2,4-triazol, de punto de fusión 93-95°C.
25. El éster etílico de ácido 2-ciclopentil-2-cianohidracincarboxílico empleado como material de partida se prepara de manera análoga a los métodos que se han descrito en los Ejemplos 1 y 3, por reacción de éster etílico de ácido 2-ciclopentil-hidracincarboxílico

con clorociano.

EJEMPLO 9

- A una solución de 132 g de hidróxido sódico en 750 cc de agua se añaden 244 g de alilmercaptano y
5. a continuación se instilan a la temperatura del ambiente 514 g de éster etílico de ácido 2-etil-2-cianohidracin-carboxílico. Después de una hora de ebullición en reflujo, se añaden a la solución enfriada 198 g de ácido acético glaciale. Se separa la fase oleosa y se evapora en vacío
10. hasta sequedad. Se obtienen 260 g (43 % de la teoría) de 1-etil-5-aliltio-3-hidroxi-1,2,4-triazol, de punto de fusión 74-76°C.

EJEMPLO 10

- A una solución de 8 g de hidróxido sódico
15. en 100 cc de agua y 50 cc de alcohol se agregan primeramente 31,7 g de 4-clorobencilmercaptano y a continuación se instilan 34,2 g de éster etílico de ácido 2-isopropil-2-cianohidracin-carboxílico. Durante la instilación la temperatura sube hasta 38°C. Se la mantiene luego a 85°C
20. por 2 horas y después del enfriamiento hasta 20°C se instilan 12 g de ácido acético glaciale, con lo que se precipita un cristalizado blanco de 1-isopropil-3-hidroxi-5-(4-clorobenciltio)-1,2,4-triazol. Se recrystaliza éste en 400 cc de metanol y se obtienen 42 g de producto con
25. punto de fusión de 140-141°C (74 % de la teoría).

EJEMPLO 11

A una solución de 8 g de hidróxido sódico en 100 cc de agua y 50 cc de alcohol se añaden primeramente 24,8 g de bencilmercaptano y a continuación se

- instilan 34,2 g de éster etílico de ácido 2-isopropil-2-cianohidracincarboxílico. Durante la instilación la temperatura sube hasta 38°C y a continuación se la mantiene a 85°C durante 2 horas. Después del enfriamiento hasta 20°C, se instilan 12 g de ácido acético glacial, con lo que segrega un cristalizado blanco de 31 g de 1-isopropil-3-hidroxi-5-benciltio-1,2,4-triazol, de punto de fusión 134-135°C (62% de la teoría).

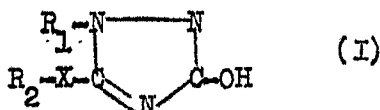
EJEMPLO 12

10. En una solución de etilato sódico preparada por disolución de 11,5 g de sodio en 300 cc de etanol absoluto se introducen 24,05 g de metilmercaptano. Luego se instilan, a 60°C, 71,5 g de éster de ácido 2-ciano-2-metil-hidracincarboxílico, lo que hace que la temperatura suba hasta 75°C. Terminada la adición, se hierve en reflujo la mezcla reaccional durante 5 horas. A continuación se instilan en la solución, enfriada hasta la temperatura del ambiente, 30 g de ácido acético glacial. Después de separar por filtración el precipitado que se produce, se excluye del filtrado, en vacío, el disolvente. El residuo se recristaliza de 140 cc de metanol mientras se refrigera con hielo seco. Se obtienen 21,8 g de 1-metil-5-metiltio-3-hidroxi-1,2,4-triazol (30 % de la teoría), de punto de fusión 128-130°C.
- 15.
- 20.
25. El éster etílico de ácido 2-ciano-2-metilhidracincarboxílico necesario como material de partida se prepara de manera análoga a los métodos que se han descrito en los Ejemplos 1 y 3, por reacción de éster etílico de ácido 2-metilhidracincarboxílico con clorociano.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 11771/74 del 29-8-74.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de 3-hidroxi-1,2,4-triazol, de la fórmula I



10. en la que

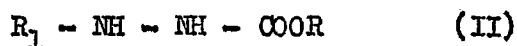
R₁ significa un grupo alquílico con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con 3 a 8 átomos de carbono,

15. R₂ significa un grupo alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquílico con 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquénílico con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alquínico con 3 a 6 átomos de carbono o un grupo bencílico, eventualmente
20. substituido una o dos veces por alquilo, alcoxilo o alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso, por halógeno, por trifluorometilo o por nitro, y

25. X significa oxígeno, azufre o un grupo N-R₃ (donde R₃ representa un grupo alquílico con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquénílico con 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alqui-

nílico con 3 a 6 átomos de carbono o bien, junto con el radical R_2 y el átomo de nitrógeno vecino, un anillo heterocíclico trigonal hasta heptagonal),

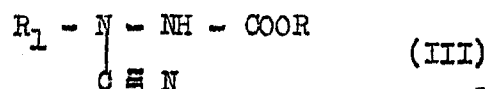
5. caracterizado por hacerse reaccionar primeramente un éster de ácido hidracincarboxílico de la fórmula II



en la que

10. R_1 tiene el mismo significado que en la fórmula I y
R significa un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono,

15. con clorociano, para formar el correspondiente éster de ácido 2-cianohidracincarboxílico 2-substituido de la fórmula III



en la que

20. R_1 y R tienen el mismo significado que se les asigna en las fórmulas I y II, y a continuación ciclizarse en condiciones alcalinas y en presencia de un compuesto R_2XH .

25. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción del éster de ácido hidracincarboxílico de la fórmula II con clorociano a temperaturas entre 0 y 30° C, en un disolvente inerte y en presencia de un agente aceptor de ácido.

5. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción de un éster de ácido hidracinocarboxílico de la fórmula II con clorociano en un medio reaccional bifásico constituido por agua y un disolvente no miscible con el agua.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción de ciclización a temperaturas entre 0 y 140°C.

10. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción de ciclización a temperaturas entre 40 y 120°C.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción de ciclización en un alcohol inferior.

15. 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse en agua la reacción de ciclización.

20. 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción de ciclización en un alcohol inferior y en presencia del alcoholato sódico o potásico respectivo.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la reacción de ciclización en agua y en presencia de hidróxido sódico o potásico.

25. 10. Procedimiento para la preparación de deriva-

dos de 3-hidroxi-1,2,4-triazol.

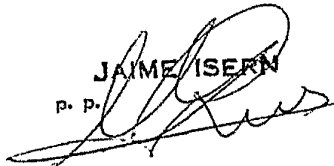
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Agosto 1975

P.a.

JAIMÉ ISERN

P. P.



Firmado: JOSE L. MORA