

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 546 887

②1 N° d'enregistrement national :

83 08983

⑤1 Int Cl³ : C 07 D 249/12.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 30 mai 1983.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 49 du 7 décembre 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : UNIVERSITE PARIS 7. — FR.

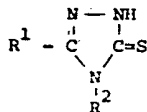
⑦2 Inventeur(s) : René Milcent et Frédérique Malbec.

⑦3 Titulaire(s) :

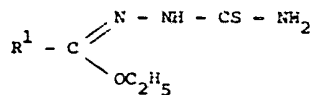
⑦4 Mandataire(s) : Brot et Jolly.

⑤4 Procédé de préparation de dihydro-2,4 triazol-1,2,4 thiones-3 disubstituées en positions 4 et 5 et nouveaux
composés pouvant être préparés par ce procédé.

⑤7 L'invention concerne la préparation de dihydro-2,4 triazol-
1,2,4 thiones-3 disubstituées en positions 4 et 5, de formule :



dans laquelle R¹ représente un groupe alkyle ou aryle et R² un
groupe aryle, benzyle, hydroxy-2 éthyle, anilino ou aroylamino.
Selon l'invention, on fait réagir dans un solvant approprié
une thiosemicarbazone d'ester de formule



avec un groupe réactif à groupe amine primaire de formule
R²-NH₂.

FR 2 546 887 - A1

D

- 1 -

Procédé de préparation de dihydro-2,4 triazol-1,2,4 thiones-3 disubstituées en positions 4 et 5 et nouveaux composés pouvant être préparés par ce procédé.

La présente invention concerne la préparation de dihydro-2,4 triazol-1,2,4 thiones-3 disubstituées en positions 4 et 5. L'invention concerne également certaines nouvelles triazol thiones de ce type, que l'on peut préparer par ce procédé.

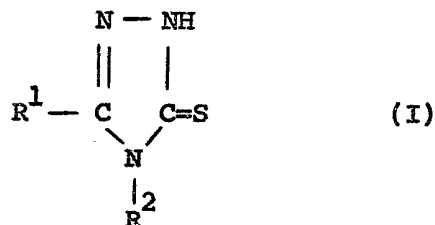
Du fait de leurs intéressantes propriétés bactéricides, fongicides et pesticides, les dihydro-2,4 triazol-1,2,4 thiones-3 disubstituées en positions 4 et 5 ont fait l'objet de nombreuses études et divers procédés de synthèse ont déjà été proposés dans la technique (Cf. C. TEMPLE, Jr, Triazoles-1,2,4, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 37, 1981, édité par J.A. MONTGOMERY, J. WILEY, New-York). La plupart des procédés connus de préparation de ces composés sont fondés sur une cyclisation d'acyl-1 alkyl-4 thiosemicarbazides, les composés de départ étant obtenus, le plus souvent, par action d'isothiocyanates sur des dérivés de l'hydrazine. La synthèse des triazol thiones ainsi préparées implique donc la préparation préalable d'un isothiocyanate (composé en général difficile d'accès) et d'un dérivé hydrazinique portant les groupes souhaités, car, pour le plus grand nombre, ces composés ne sont pas disponibles commercialement.

La présente invention vise à proposer un procédé de préparation de telles triazol thiones disubstituées qui puisse être mis en oeuvre plus facilement que les procédés connus, avec un bon rendement, à partir de produits soit disponibles dans le commerce, soit faciles à synthétiser. L'invention a également pour but de proposer de nouvelles triazol thiones disubstituées, qui puissent être préparées aisément par ce procédé.

A cet effet, l'invention a pour objet un procédé de préparation de dihydro-2,4 triazol-1,2,4 thiones-3

- 2 -

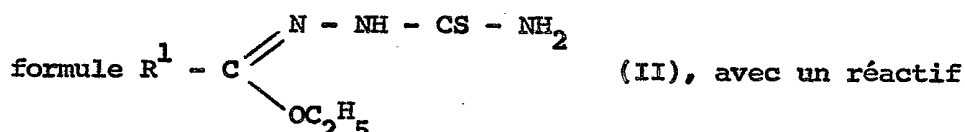
disubstituées en positions 4 et 5, de formule :



5

dans laquelle R^1 représente un groupe alkyle ou aryle et R^2 un groupe aryle, benzyle, hydroxy-2 éthyle, anilino ou aroylamino, caractérisé en ce que l'on fait réagir dans un solvant approprié une thiosemicarbazone d'ester de

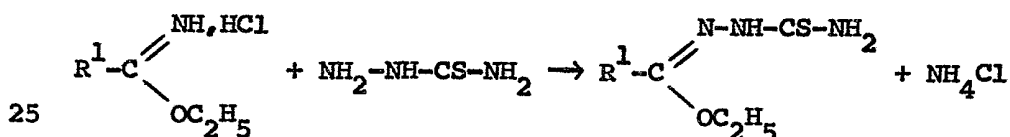
10



à groupe amine primaire de formule $\text{R}^2 - \text{NH}_2$ (III).

Un solvant préféré utilisable dans le cadre de l'invention est le diméthylformamide à l'ébullition.

Parmi les produits de départ, les réactifs à groupe amine primaire que l'on utilise sont disponibles dans le commerce. Quant aux thiosemicarbazones d'esters de formule (II), elles peuvent être préparées par la réaction dite de PINNER, consistant à faire réagir un chlorhydrate d'iminoéther et la thiosemicarbazide dans un solvant approprié, selon la réaction :



25

Conformément à l'invention, un solvant préféré, pour conduire cette réaction, est le diméthylformamide anhydre, car il permet de préparer la thiosemicarbazone d'ester en milieu homogène et d'effectuer à température ordinaire la réaction, avec un rendement généralement supérieur à 55 %, en un temps relativement court.

Il avait déjà été proposé, par le passé, d'appliquer la réaction de PINNER à la préparation de thiosemicarbazones

30

- 3 -

d'esters de la formule (II) ci-dessus (C. G. RAISON, J. Chem. Soc., 1957, p. 2858), avec $R^1 = CH_3$, en faisant réagir de l'éthoxyéthylène aniline sur la thiosemicarbazide, mais en utilisant de l'éthanol comme solvant et en obtenant

5 la thiosemicarbazone correspondante seulement en mélange avec de la dihydro-2,4 méthyl-5 triazol-1,2,4 thione-3. La même publication décrit également l'utilisation de la réaction de PINNER, dans le cas où $R^1 = CH_3O - 4 C_6H_4$, par réaction du chlorhydrate d'iminoéther sur la

10 thiosemicarbazide, en utilisant de l'éthanol absolu comme solvant réactionnel, mais à une température de 45°C, du fait de l'insolubilité de la thiosemicarbazide dans ce solvant, et avec une durée de réaction de 24 h, ce qui entraîne une dégradation du chlorhydrate d'iminoéther

15 en divers composés secondaires. La thiosemicarbazone d'ester ainsi obtenue, chauffée en autoclave à 140-150°C durant 7 heures dans l'éthanol absolu, en présence d'ammoniac, conduit à la dihydro-2,4 (méthoxy-4 phényl)-5 triazol-1,2,4 thione-3 en mélange avec l' amino-5 (méthoxy-4

20 phényl)-2 thiadiazole-1,3,4.

L'emploi comme solvant réactionnel, conformément à l'invention, du diméthylformamide, dont le point d'ébullition est de 153°C, permet de réaliser la réaction en milieu homogène avec les aryl et benzyl amines, les aminoalcools,

25 les aryl et aroyl hydrazines, et produit, avec des rendements la plupart du temps supérieurs à 50 %, des dérivés de la dihydro-2,4 triazol-1,2,4 thione-3, porteurs, en position 4, des groupes aryle, benzyle, hydroxy-2 éthyle, arylamino ou aroylamino.

30 On notera que la préparation par les voies usuelles de ceux des dérivés déjà connus porteurs en position 4 de groupes hydroxy-2 éthyle, arylamino ou aroylamino, nécessite, après cyclisation, une ou plusieurs étapes supplémentaires par rapport au procédé de la demande.

35 Le procédé conforme à l'invention se prête aisément

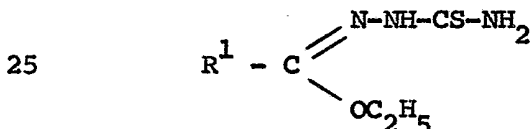
à la préparation de nombreux composés nouveaux qui constituent un autre objet de l'invention et qui seront identifiés dans l'Exemple qui va suivre.

Exemple

- 5 Les diverses thiosemicarbazones d'esters utilisées conformément à l'invention pour la synthèse de dihydro-2,4 triazol-1,2,4 thiones-3 substituées en positions 4 et 5 - dont certaines sont d'ailleurs nouvelles - ont été préparées selon un même mode réactionnel, qui sera décrit ci-après.
- 10 Il en est de même des dihydro-2,4 triazol-1,2,4 thiones-3 substituées en positions 4 et 5 préparées à partir de ces composés.

Les composés nouveaux ou connus ainsi préparés ont fait l'objet d'une étude physico-chimique incluant une
15 analyse pondérale, une spectrographie infra-rouge et une spectrographie de résonance magnétique nucléaire, dont les résultats sont en accord avec les structures proposées. Les points de fusion ont été déterminés par la méthode dite "au capillaire" et n'ont pas été corrigés. Les
20 points de fusion des produits connus ainsi déterminés concordent avec ceux publiés dans la littérature technique.

1. Préparation des thiosemicarbazones d'esters de formule :



A une solution 10^{-1} M de chlorhydrate d'iminoéther dans 150 cm^3 de diméthylformamide anhydre, on ajoute 10^{-1} M de thiosemicarbazide. Le mélange est agité pendant 20 h
30 à température ambiante, puis versé dans un litre d'eau glacée. Les thiosemicarbazones d'esters précipitent immédiatement, lorsque R^1 représente un groupe aromatique, et après environ une heure, lorsqu'il représente un groupe aliphatique. Ces composés sont filtrés puis recristallisés
35 du solvant adéquat.

Les thiosemicarbazones d'esters ainsi préparées sont identifiées dans le Tableau I ci-après, où sont également indiqués le rendement de la réaction, le point de fusion de ces composés et le solvant de recristallisation utilisé.

5 Ce Tableau indique également ceux de ces composés qui sont nouveaux.

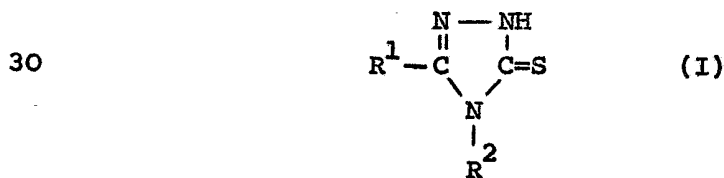
TABLEAU I

	R ¹ -	Rendement (%)	Point de fusion (°C) (1)	Solvant de recristallisation (2)	Composés nouveaux
10	CH ₃ -	55	152	A ₁	-
15	C ₂ H ₅ -	80	128	A ₁	-
	(n)C ₃ H ₇ -	66	118	B ₁	oui
	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	55	130	C ₁	oui
	C ₆ H ₅ -	62	114	C ₁	oui
20	CH ₃ O-4 C ₆ H ₄ -	56	165	D ₁	oui
	CH ₃ -4 C ₆ H ₄ -	95	145	C ₁	oui
	Cl-4 C ₆ H ₄ -	68	180	E ₁	oui

(1) Lorsque ces composés sont chauffés à une température supérieure à leur point de fusion, ils se cyclisent en triazol-1,2,4 thione-3 et en amino-2 thiadiazole-1,3,4.

25 (2) A : éthanol, B : méthanol, C : benzène-cyclohexane, D : benzène, E : méthanol-acétate d'éthyle.

2. Préparation de dihydro-2,4 triazol-1,2,4 thiones-3 disubstituées en positions 4 et 5 de formule :

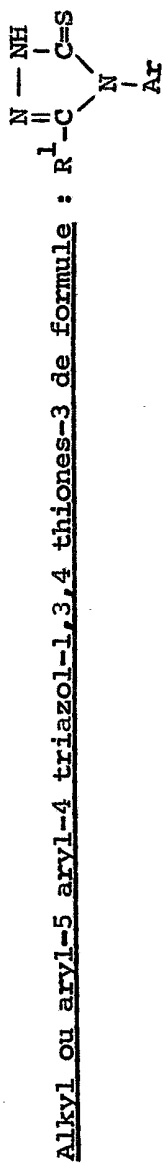


A une solution 10⁻² M de thiosemicarbazone d'ester dans 40 cm³ de diméthylformamide anhydre, on ajoute 10⁻² M

de réactif à groupe amine primaire (amine, aminoalcool, arylhydrazine ou aroylhydrazine). Le mélange est porté 2 h à reflux . Après refroidissement, le solvant est évaporé sous vide et le résidu obtenu est repris par 5 250 cm³ de soude N/2. Les composés insolubles (amino-2 thiadiazoles-1,3,4) sont filtrés et le filtrat est rendu acide (indicateur : rouge Congo) par addition d'une solution d'acide chlorhydrique à 10 % ou d'acide acétique. Dans ces conditions, les composés (I) précipitent. Ils 10 sont filtrés et recristallisés du solvant adéquat.

Dans les Tableaux II, III, IV, V et VI ci-après sont identifiées diverses triazones thiones ainsi préparées. Y sont également indiqués le rendement de la réaction, le point de fusion de ces composés et le solvant de recristal- 15 lisation utilisé. Les Tableaux indiquent également ceux de ces composés qui sont nouveaux.

TABLEAU II

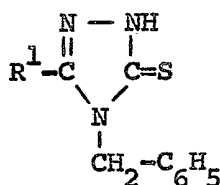


R ¹ -	Ar-	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Solvant de recristallisation (1)	Composés nouveaux
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	70	224	A ₂	-
C ₂ H ₅ -	"	51	182	B ₂	-
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	"	71	203	B ₂	-
C ₆ H ₅ -	"	56	280	B ₂	-
CH ₃ O-4 C ₆ H ₄ -	"	89	285	C ₂	-
CH ₃ -4 C ₆ H ₄ -	"	45	264	B ₂	-
Cl-4 C ₆ H ₄ -	"	48	270	B ₂	-
C ₆ H ₅ -	NO ₂ -4 C ₆ H ₄ -	69	285	D ₂	oui
"	naphthyl-1	60	273	B ₂	oui
"	pyridyl-2	40	275	C ₂	oui

(1) A₂: toluène, B₂: éthanol, C₂: propanol-1, D₂: acétate de butyle.

TABLEAU III

Alkyl ou aryl-5 benzyl-4 triazol-1,2,4 thiones-3 de formule :



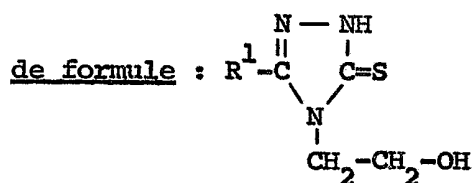
5

	R ¹ -	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Solvant de recristallisation (1)	Composés nouveaux
10	CH ₃ -	70	162	A ₃	oui
	C ₂ H ₅ -	64	133	B ₃	-
	(n)C ₃ H ₇ -	40	131	B ₃	-
	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	76	173	C ₃	oui
	C ₆ H ₅ -	95	188	D ₃	-
15	CH ₃ O-4 C ₆ H ₄ -	86	206	D ₃	-
	CH ₃ -4 C ₆ H ₄ -	50	189	C ₃	-
	Cl-4 C ₆ H ₄ -	85	200	C ₃	-

(1) A₃: méthanol-eau, B₃: éthanol-eau, C₃: éthanol,
D₃: méthanol.

TABLEAU IV

Alkyl ou aryl-5 (hydroxy-2 éthyl)-4 triazol-1,2,4 thiones-3



5

10

R ¹ -	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Solvant de recristallisation (1)	Composés nouveaux
CH ₃ -	40	134	(2)	oui
C ₆ H ₅ -	37	191	A ₄	oui
CH ₃ O-4 C ₆ H ₄ -	30	198	B ₄	oui
Cl-4 C ₆ H ₄ -	35	215	A ₄	oui

15

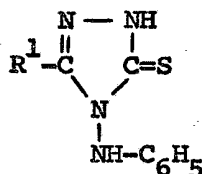
(1) A₄: éthanol, B₄: méthanol-éther de pétrole 40-60.

(2) cristallise difficilement dans un mélange benzène-xylène.

TABLEAU V

Alkyl ou aryl-5 anilino-4 triazol-1,2,4 thiones-3 de formule :

20



25

30

R ¹ -	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Solvant de recristallisation (1)	Composés nouveaux
CH ₃ -	50	220	A ₅	oui
C ₂ H ₅ -	25	135	B ₅	oui
(n)C ₃ H ₇ -	20	150	C ₅	oui
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	76	190	C ₅	oui
C ₆ H ₅ -	63	229	C ₅	-
CH ₃ O-4 C ₆ H ₄ -	73	220	C ₅	oui
CH ₃ -4 C ₆ H ₄ -	50	230	C ₅	oui

35

(1) A₅: méthanol, B₅: éthanol-eau, C₅: éthanol.

TABLEAU VI

Alkyl ou aryl-5 aroylamino-4 triazol-1,2,4 thiones-3 de formule :

$$\begin{array}{c}
 \text{N} \text{---} \text{NH} \\
 | \quad | \\
 \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}=\text{S} \\
 | \quad | \\
 \text{R}^1 \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \\
 | \\
 \text{NH-CO-Ar}
 \end{array}$$

R ¹ -	Ar-	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Solvant de recristallisation	Composés nouveaux
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	86	270	A ₆	oui
C ₂ H ₅ -	"	56	260	B ₆	oui
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	"	77	275	B ₆	oui
C ₆ H ₅ -	"	89	265	B ₆	-
CH ₃ -4 C ₆ H ₄ -	"	92	281	B ₆	oui
Cl-4 C ₆ H ₄ -	"	93	270	B ₆	oui
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	NO ₂ -4 C ₆ H ₄ -	67	276	B ₆	oui
C ₆ H ₅ -	CH ₃ O-4 C ₆ H ₄ -	75	267	B ₆	oui
"	CH ₃ O-2 Cl-5 C ₆ H ₃ -	55	200	C ₆	oui
"	Cl-3 C ₆ H ₄ -	67	271	C ₆	oui
"	F-4 C ₆ H ₄ -	85	285	B ₆	oui
"	NO ₂ -2 C ₆ H ₄ -	66	278	C ₆	oui
"	NO ₂ -4 C ₆ H ₄ -	74	266	B ₆	oui
"	pyridyl-3	52	270	B ₆	oui
"	pyridyl-4	41	253	C ₆	oui
"	thiényl-2	55	284	B ₆	oui

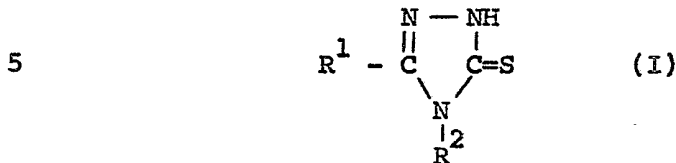
(1) A₆: méthanol, B₆: éthanol, C₆: éthanol-eau.

- 11 -

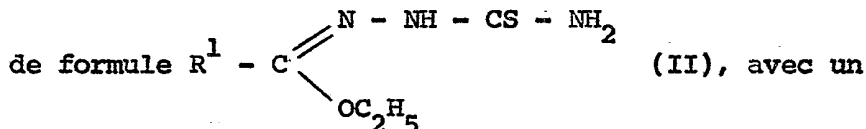
L'invention apporte par conséquent un procédé simple et facile à mettre en oeuvre pour la préparation avec un bon rendement de dihydro-2,4 triazol-1,2,4 thiones disubstituées en positions 4 et 5.

REVENDEICATIONS

1.- Procédé de préparation de dihydro-2,4 triazol-1,2,4 thiones-3 disubstituées en positions 4 et 5, de formule :



dans laquelle R^1 représente un groupe alkyle ou aryle et R^2 un groupe aryle, benzyle, hydroxy-2 éthyle, anilino ou aroylamino, caractérisé en ce que l'on fait réagir dans un solvant approprié une thiosemicarbazone d'ester



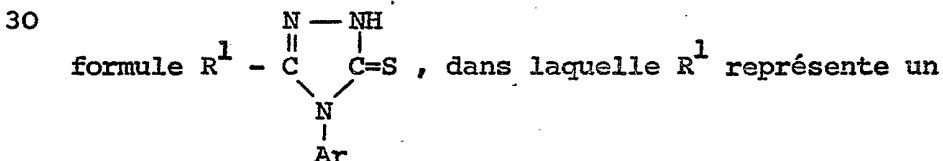
15 réactif à groupe amine primaire de formule $\text{R}^2 - \text{NH}_2$ (III).

2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise à titre de solvant du diméthylformamide à l'ébullition.

3.- Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, 20 caractérisé en ce que ladite thiosemicarbazone d'ester est préalablement préparée en faisant réagir dans un solvant commun un chlorhydrate d'iminoéther et la thiosemicarbazide.

4.- Procédé selon la revendication 3, caractérisé 25 en ce que, pour la préparation de ladite thiosemicarbazone d'ester, on utilise comme solvant le diméthylformamide anhydre.

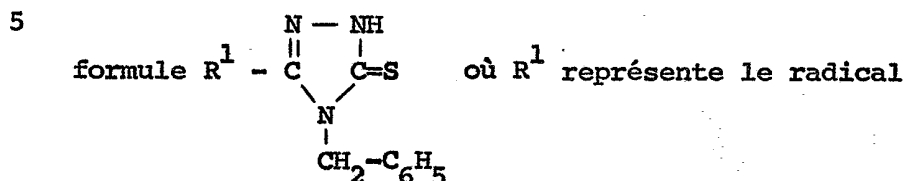
5.- A titre de produits industriels nouveaux les alkyl ou aryl-5 aryl-4 triazone-1,3,4 thiones-3 de



radical phényl, tandis que Ar est un radical choisi dans

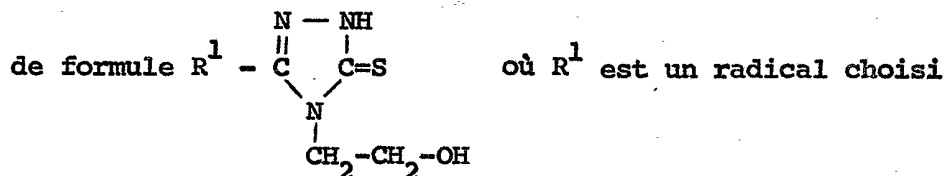
le groupe constitué par les radicaux NO_2 -4 C_6H_4 -, naphtyl-1 et pyridyl-2.

6.- A titre de produits industriels nouveaux les alkyl ou aryl-5 benzyl-4 triazol-1,2,4 thiones-3, de



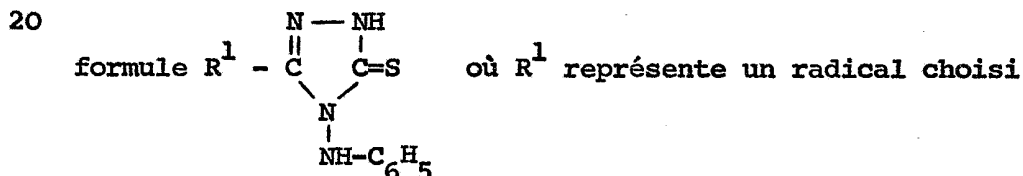
CH_3 - ou C_6H_5 - CH_2 - .

10 7.- A titre de produits industriels nouveaux les alkyl ou aryl-5 (hydroxy-2 éthyl)-4 triazol-1,2,4 thiones-3



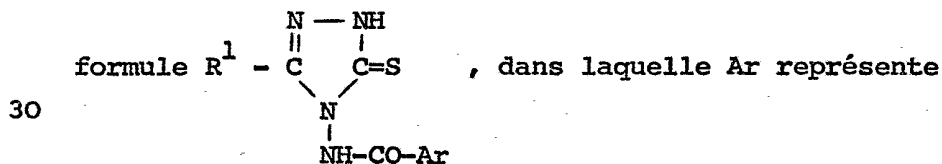
dans le groupe constitué par les radicaux CH_3 -, C_6H_5 -, CH_3O -4 C_6H_4 -, Cl -4 C_6H_4 - .

8.- A titre de produits industriels nouveaux les alkyl ou aryl-5 anilino-4 triazol-1,2,4 thiones-3, de



dans le groupe constitué par les radicaux CH_3 -,
25 C_2H_5 -, $(n)\text{C}_3\text{H}_7$ -, C_6H_5 - CH_2 -, CH_3O -4 C_6H_4 -, CH_3 -4 C_6H_4 - .

9.- A titre de produits industriels nouveaux les alkyl ou aryl-5 aroylamino-4 triazol-1,2,4 thiones-3, de



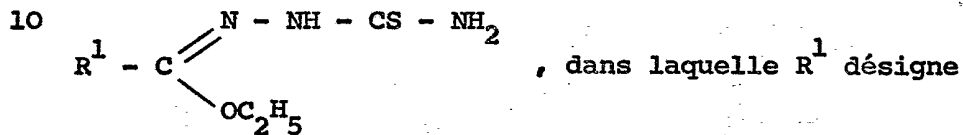
un groupe phényle, tandis que R^1 est un radical choisi

- 14 -

dans le groupe constitué par CH_3- , C_2H_5- , $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$,
 $\text{CH}_3-4 \text{C}_6\text{H}_4$ et $\text{Cl}-4 \text{C}_6\text{H}_4$, ou encore Ar représente le
 radical $\text{NO}_2-4 \text{C}_6\text{H}_4$, tandis que R^1 représente $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$,
 ou enfin R^1 représente un radical phényle, tandis que Ar

5 est choisi dans le groupe constitué par $\text{CH}_3\text{O}-4 \text{C}_6\text{H}_4-$,
 $\text{CH}_3\text{O}-2 \text{Cl}-5 \text{C}_6\text{H}_3$, $\text{Cl}-3 \text{C}_6\text{H}_4-$, $\text{F}-4 \text{C}_6\text{H}_4$, $\text{NO}_2-2 \text{C}_6\text{H}_4-$,
 $\text{NO}_2-4 \text{C}_6\text{H}_4-$, pyridyl-3, pyridyl-4 et thiényl-2.

10.- A titre de produits industriels nouveaux, les
 thiosemicarbazones d'esters de formule :



un radical choisi dans le groupe constitué par $(n)\text{C}_3\text{H}_7-$,
 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$, C_6H_5- , $\text{CH}_3\text{O}-4 \text{C}_6\text{H}_4-$, $\text{CH}_3-4 \text{C}_6\text{H}_4-$ et $\text{Cl}-4 \text{C}_6\text{H}_4$,

15 intervenant comme produits intermédiaires dans la
 préparation des dihydro-2,4 triazol-1,2,4 thiones
 disubstituées en positions 4 et 5 selon l'une des
 revendications 5 à 9.