

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Patent beschränkt
aufrechterhalten nach
§ 12 Abs. 3 ErstrG

(12) **PATENTSCHRIFT**
(11) **DD 298 929 B 5**

(51) Int. Cl.⁶: **C 07 D 417/14**
C 07 D 417/12
C 07 D 257/04
C 07 D 403/12
C 07 D 403/14
C 07 D 413/12
C 07 D 413/14
C 07 D 285/125
C 07 D 263/58

DEUTSCHES PATENTAMT

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Aufrechterhaltung kann Einspruch eingelegt werden

(21) Aktenzeichen:	(22) Anmeldetag:	(44) Veröff.-tag der DD-Patentschrift:	(45) Veröff.-tag der Aufrechterhaltung:
DD C 07 D / 341 911 4	21. 06. 90	19. 03. 92	04. 05. 95

(30) Unionspriorität:
—

(72) Erfinder: Engelmann, Horst, Dipl.-Chem. Dr., 06766 Wolfen, DE; Melz, Christa, 04509 Delitzsch, DE;
Peters, Kay, Dipl.-Chem., 06845 Dessau, DE; Ebisch, Rolf, Dipl.-Chem. Dr., 06122
Halle-Neustadt, DE

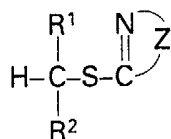
(73) Patentinhaber: Filmfabrik Wolfen GmbH, Industriepark, 06766 Wolfen, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Thioethern aus CH-aciden Verbindungen

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
DE-OS 2 343 378 GB-PS 953 454 US-PS 4 021 445 US-PS 3 615 506
US-PS 3 227 554 US-PS 3 006 739

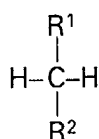
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung heterocyclischer Thioether der allgemeinen Formel

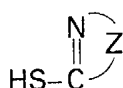


in der

- R^1 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe, eine Alkyl- oder Arylcarbonylgruppe, eine Alkoxy- bzw. Aryloxycarbonylgruppe, eine Alkyl- bzw. Arylcarbamoylgruppe oder eine Cyano-Gruppe,
- R^2 eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy- bzw. Aryloxycarbonylgruppe, eine Alkyl- bzw. Arylcarbamoylgruppe, eine Arylcarbonylgruppe, eine Cyano- oder eine Nitrogruppe oder
- R^1 und R^2 gemeinsam notwendige Ringglieder zur Vervollständigung eines gegebenenfalls substituierten Cycloalkanon-, Cykloalkandion-, Indanon-, Tetralon-, Piperidon-, Homophthalimid-, Oxazolin-2-on-, Thiazolin-2-on-, Imidazolin-2-on-Ringes und
- Z die notwendigen Atome oder Atomgruppen zur Vervollständigung eines gegebenenfalls substituierten Azolringes, vorzugsweise eines Imidazol-, Benzimidazol-, Thiazol-, Benzthiazol-, Oxazol-, Benzoxazol-, 1,3,4-Thiadiazol-, 1,3,4-Oxdiazol- oder Tetrazol-Ringes bedeuten,
- durch Umsetzung von CH-aciden Verbindungen der Formel



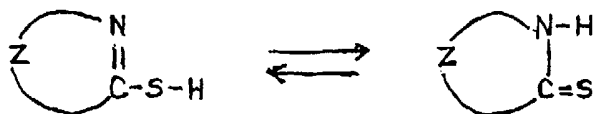
in der R^1 und R^2 die genannte Bedeutung besitzen, mit einer heterocyclischen, thiosubstituierten Verbindung, **dadurch gekennzeichnet**, daß die CH-acide Verbindung mit einer heterocyclischen Thiolverbindung der Formel



in der der Substituent Z die schon angegebene Bedeutung besitzt, in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen von 20 bis 100 °C unter Zusatz von Wasserstoffperoxid umgesetzt wird.

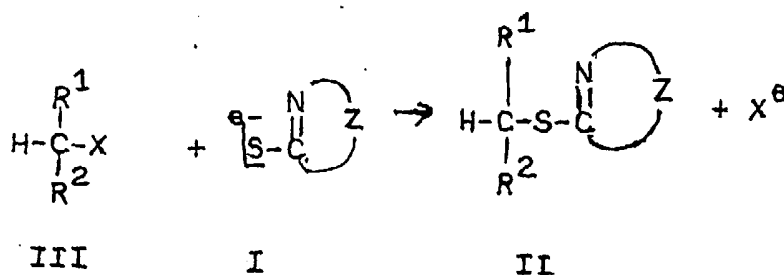
- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als CH-acide Verbindung eine Verbindung mit einem pK_s -Wert ≤ 20 eingesetzt wird.
- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in niederaliphatischen Nitrilen, Carbonamiden, Alkoholen oder Monocarbonsäuren durchgeführt wird.
- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine maximal 35%ige Wasserstoffperoxidlösung verwendet wird.

Heterocyclische Thioether aus CH-aciden Verbindungen sind chemische Zwischen- oder Endprodukte unter anderem für die Anwendung in der Medizin, Agrochemie sowie für farbfotografische Silberhalogenidaufzeichnungsmaterialien. Thioverbindungen der allgemeinen Struktur I,



in denen Z die Atome oder Atomgruppen zur Vervollständigung eines heterocyclischen Ringes darstellen, reagieren nach bekannten Methoden, die z. B. im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. IX, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1955) S. 97-143 sowie im Erweiterungs- und Folgeband zur 4. Auflage E 11, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1985), S. 158-187 zusammengefaßt worden sind, mit CH-aciden Verbindungen zu heterocyclischen Thioethern. Dominierend sind folgende Synthesemethoden:

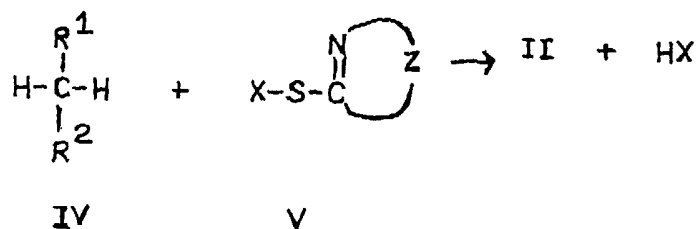
Syntheseweg 1: Die Reaktion aktiver Halogenverbindungen mit heterocyclischen Thioethern nach Gl. 1, z. B.:



Gl. 1

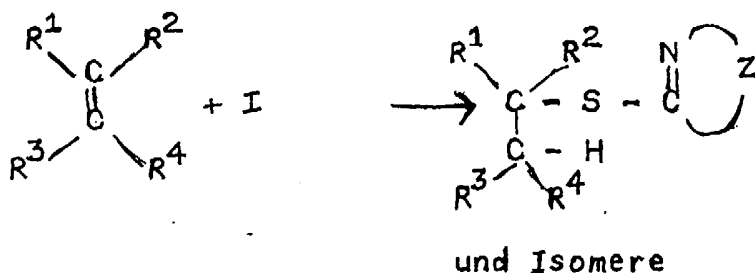
R¹, R² elektronenziehende Substituenten, X = Halogenatome, z. B. siehe I

Syntheseweg 2: Die Reaktion CH-acider Verbindungen mit Sulphenylhalogeniden nach Gl. 2:

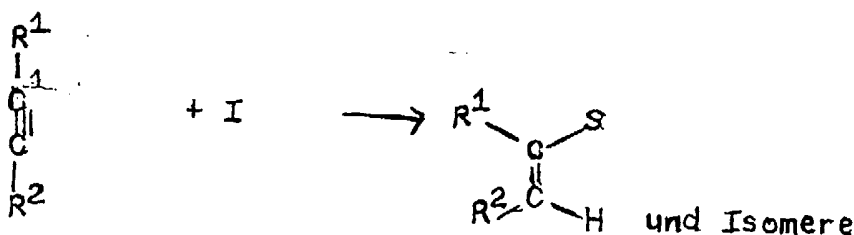


Gl. 2 oder

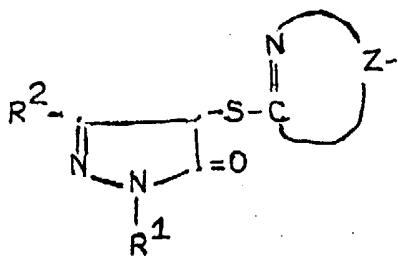
Syntheseweg 3: Die Addition von Thiolen der Struktur I an aktivierte Mehrfachbindungen nach Gl. 3, z. B.:



II b



Für heterocyclische Thioether in 4-Position an Pyrazolin-5-onringen nach Weg 1 bis Weg 3 gibt es Synthesebeispiele in GB-PS 953 454 und den US-PS 3 227 554 und 3 615 506. Die 4-Heterocyclthio-pyrazolin-5-one sind als Purpur-DIR-Kuppler zur Verbesserung der Detail- und Farbwiedergabe in fotografischen Silberhalogenidfarbmaterialien bekannt. Speziell bei dieser Verbindungsklasse der allgemeinen Struktur VI



VI

R¹: subst. Aryl

R²: subst. Amino- oder Amidorest

Z: vgl. Struktur I

ist es problematisch, 4-Halogenderivate der Struktur III in reiner Form als stabile Ausgangsstoffe für Syntheseweg 1 herzustellen. Deshalb gibt es spezielle Verfahren: Synthese unter Verwendung von Friedel-Crafts'-Katalysatoren GB-PS 1 645 973 und US-PS 3 006 739, Reduktion leichter zugänglicher 4,4-Dihalogenpyrazolin-5-one mit Hilfe von Phosphiten nach US-PS 4 021 445 bzw. mit Ascorbinsäure nach der Vorschrift von M.J. Spitulnik, Synthesis 1985, S. 299 und unter Einsatz von 3 mol heterocyclischem Thiol nach DE-AS 2 343 378, wobei als Nebenprodukt 1 mol heterocyclisches Disulfid entsteht. Diese Verfahren sind relativ kompliziert und erfordern Hilfsstoffe, die zu unerwünschten Abprodukten führen. Vorteilhaft ist dagegen ein Verfahren zur Synthese 4-heterocyclthiosubstituierter Pyrazolin-5-one, ausgehend von 4-unsubstituiertem Pyrazolon, einer Hilfsbase, Brom und dem heterocyclischen Thiol. Intermediär entsteht ein Gleichgewichtsgemisch aus Mono-, Dibrom- und unsubstituiertem Pyrazolin-5-on, welches überraschend glatt in Gegenwart eines heterocyclischen Thiolates die Purpur-DIR-Kuppler der Struktur VI liefert. Syntheseweg 2 erfordert spezielle Bedingungen, beispielsweise Ausschluß von Feuchtigkeit und halogenbeständige Lösungsmittel, vorzugsweise das cancerogene Tetrachlormethan. Der Umgang mit giftigen Gasen wie Chlor und HCl ist nicht zu vermeiden (vgl. Synthesebeispiel für 1-Phenyltetrazol-5-ylsulfenylchlorid in US-PS 3 227 551); außerdem ist er stark auf spezielle heterocyclische Thiole und CH-acide-Komponenten eingeschränkt. Syntheseweg 3 ist beispielsweise eine spezielle Methode zur Synthese von 2-Azolythiosuccinimiden nach DE-OS 2 250 130. Letztgenannte Verbindungsklasse gehört zu den sogenannten DIR-Verbindungen, die in farbfotografischen Silberhalogenidmaterialien den gleichen Zweck wie DIR-Kuppler erfüllen sollen, aber keinen Bildfarbstoff erzeugen. Theoretisch kann eine wirksame DIR-Verbindung in allen farbgebenden Teilschichten verwendet werden, ohne Farbverfälschungen zu verursachen. Nach den o.g. Synthesewegen werden DIR-Verbindungen verschiedener Verbindungsklassen synthetisiert. Beschrieben sind u. a. Azolythioverbindungen abgeleitet von offenkettigen Carbonylverbindungen nach DE-AS 1 547 640, von Cycloketonen nach DE-OS 2 359 295, 2 429 892, 2 448 063 und 2 850 626 sowie von Heterocyclen nach DE-OS 2 405 442, 2 502 892, 2 540 959, 2 617 310, 2 707 489 und 2 729 213. Einige offenkettige Azolythioverbindungen gehören auch zur Klasse der Gelb-DIR-Kuppler z. B. nach DE-AS 1 124 356 und US-PS 3 265 506; viele andere sind pharmazeutische oder agrochemische Produkte bzw. organische Zwischenprodukte oder Feinchemikalien, die nach den angeführten bekannten Verfahren in mannigfaltiger Weise synthetisiert werden können. Ziel der Erfindung ist ein neues Syntheseverfahren zur Herstellung von heterocyclischen Thioethern CH-acider Verbindungen, welches Produkte hoher Reinheit und Ausbeuten ohne störende Nebenreaktionen liefert und unter unkomplizierten Reaktionsbedingungen abläuft. Die Aufgabe dieser Erfindung besteht darin, eine

- R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe, eine Alkyl- bzw. Arylcarbonylgruppe, eine Alkoxy- bzw. Aryloxycarbonylgruppe, eine Alkyl- bzw. eine Arylcarbamoylegruppe oder eine Cyanogruppe
R² eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy- bzw. Aryloxycarbonylgruppe, eine Alkyl- bzw. eine Arylcarbamoylegruppe, eine Arylcarbonylgruppe, eine Cyano- oder Nitrogruppe oder
R¹ und R² gemeinsam mit -CH₂-Bestandteil eines gegebenenfalls substituierten Cycloalkanon-, Cycloalkandion-, Indanon-, Tetralon-, Piperidon-, Homophthalimid-, Oxazolin-2-on-, Thiazolin-2-on, Imidazolin-2-on oder Pyrazolin-5-on-Ringes bedeuten,
und heterocyclische Thiole der Formel 2, in welcher
Z die notwendigen Atome oder Atomgruppen zur Vervollständigung eines gegebenenfalls substituierten Azolrings, vorzugsweise eines Imidazol-, Benzimidazol-, Thiazol-, Benzthiazol-Oxazol-, Benzoxazol-, 1,2,4-Triazol-, 1,3,4-Thiadiazol, 1,3,4-Oxdiazol- oder Tetrazol-Ringes

bedeuten,

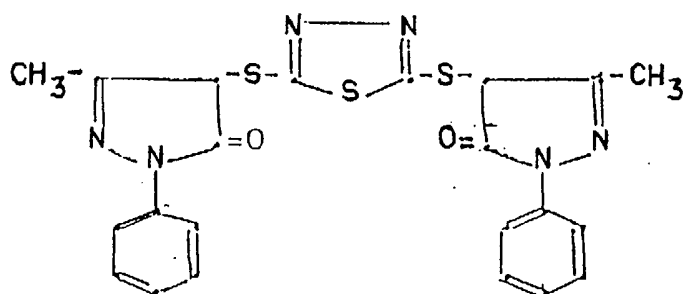
in organischen Lösungsmitteln im Temperaturbereich von 0 bis 120 °C unter Zusatz von Wasserstoffperoxid zu Thioethern der Formel 3, in der R¹, R² und Z die oben angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt werden.

Die CH-aciden Komponenten der Formel 1 sind nur dann geeignet, wenn sie einen pK_s-Wert ≤ 20 aufweisen. Besonders gute Ergebnisse werden bei der Synthese 4-heterocyclylthiosubstituierter Pyrazolin-5-one erzielt, während bei Acetophenonderivaten mit einem Grenz-pK_s-Wert von ca. 20 nur noch Umsetzungen von etwa 60 % erhalten werden, wie die Synthesebeispiele zeigen.

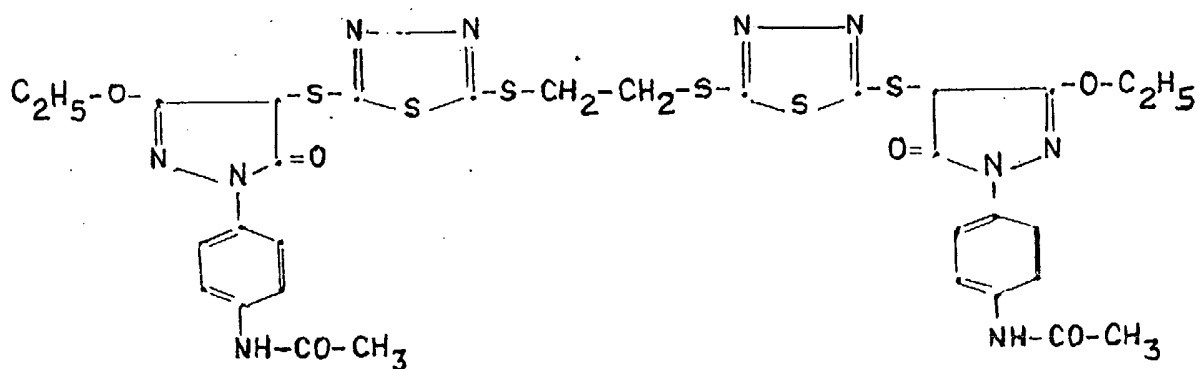
Die Reaktion nach Gl. 4 wird unter milden Reaktionsbedingungen bei Normaldruck oder verfahrensbedingten geringen Unter- oder Überdrücken zwischen ca. 25–300 kPa und im Temperaturbereich von 0–120 °C, vorzugsweise zwischen 20 und 80 °C, durchgeführt. Als Lösungsmittel sind hydrophile und hydrophobe vorzugsweise polare oder aprotische unpolare geeignet. Falls peroxidbildende wie beispielsweise Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran verwendet werden, ist aus Sicherheitsgründen nach erfolgter Umsetzung auf Peroxide zu kontrollieren, welche dann auftreten, wenn Wasserstoffperoxid im Überschuß eingesetzt wird. Der Überschuß wird durch Nachdosieren des heterocyclischen Thiols beseitigt. Bevorzugte Lösungsmittel sind Acetonitril und Eisessig.

Überraschend glatt verläuft die Umsetzung mit Wasserstoffperoxid, das für die Reaktion als wäßrige Lösung in äquimolarer Konzentration angewendet wird. Um Gefahren durch die Zersetzungsgefahr auszuschließen, wird handelsübliche 35%ige wäßrige Lösung, auch als Perhydrol bezeichnet, oder eine beliebig verdünnte Lösung eingesetzt, welche stabilisiert ist, wobei Zersetzungsgefahr durch Lagerung bei ≤ 20 °C, Verwendung von Plaste, Glas, Keramik oder passivierten Aluminiumgefäßen völlig ausgeschlossen wird und aus Sicherheitsgründen weiterhin darauf geachtet wird, daß die Gefäße, Dosiereinrichtungen und Leitungen immer einen Druckausgleich (Belüftungseinrichtung usw.) besitzen und arbeitsschutzmäßig die Ätzwirkung zu berücksichtigen ist. Unter diesen Voraussetzungen ist mit Wasserstoffperoxid sicherer und umweltfreundlicher zu arbeiten als nach den bekannten Verfahren, in denen beispielsweise Halogene oder reaktive Mehrfachbindungen enthaltende Stoffe verwendet werden.

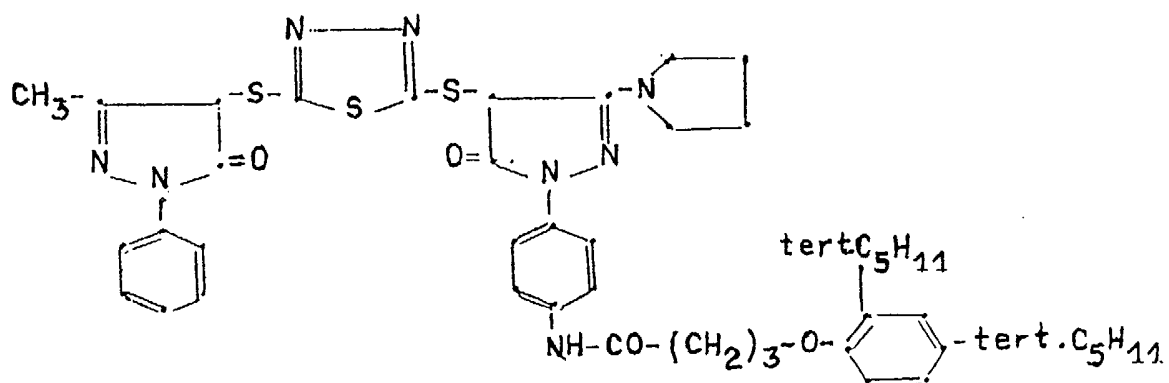
Überraschend ist die Tatsache, daß die Reaktion nach Gl. 4 quantitativ ist, obwohl das Mercaptan 2 nicht im Überschuß eingesetzt wird. Die Reaktanten werden vorzugsweise im Molverhältnis 1:1:1 eingesetzt. Falls in Z vorhandene Substituenten zusätzliche Thiolgruppen sind, können Thioetherfunktionen mehrfach eingeführt werden. In diesen Fällen beträgt das Molverhältnis bei einer Thiolverbindung nach Struktur 2 mit n Thiolgruppen:



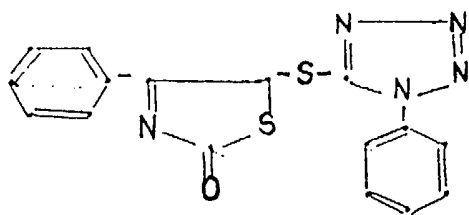
Verbindung 3



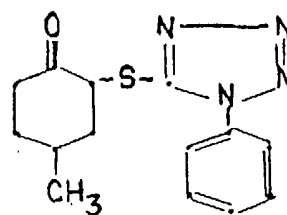
Verbindung 4



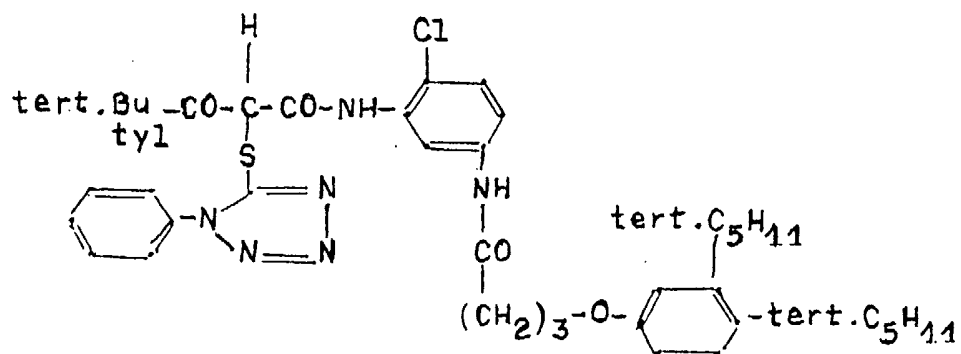
Verbindung 5



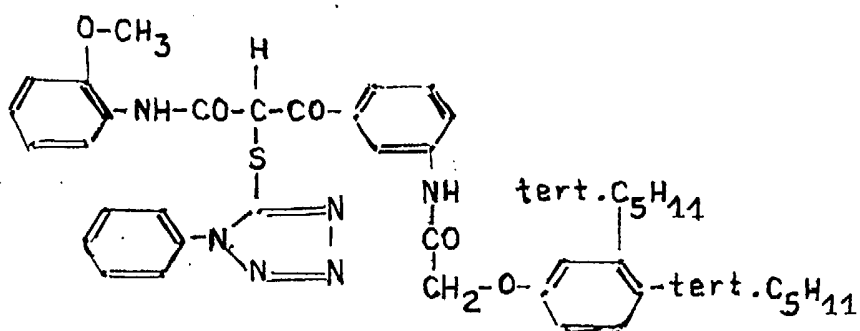
Verbindung 6



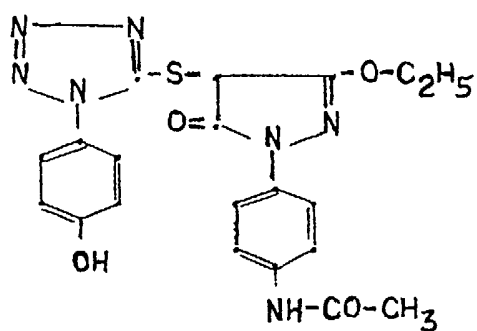
Verbindung 7



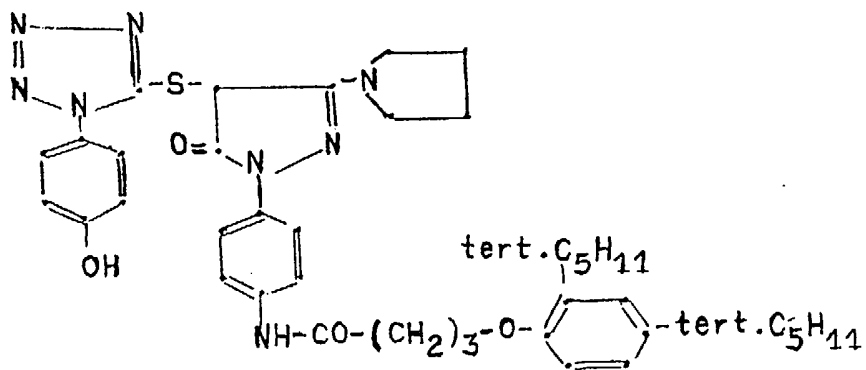
Verbindung 8



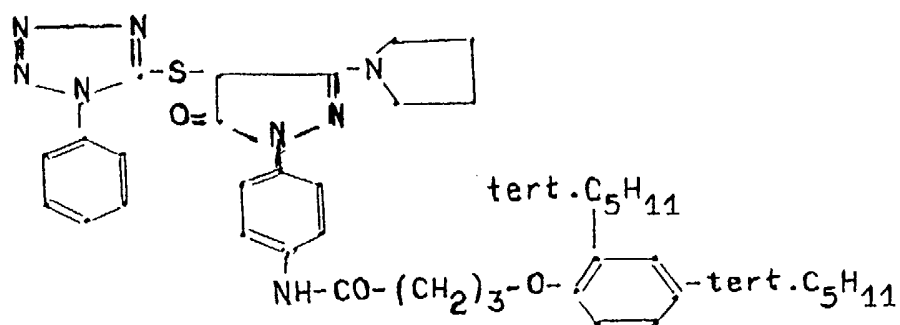
Verbindung 9



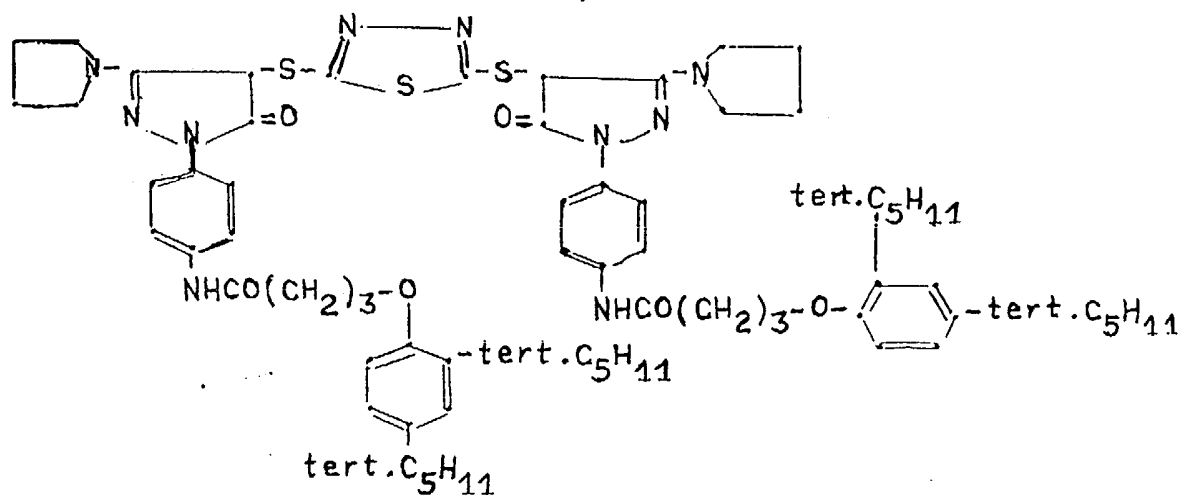
Verbindung 10



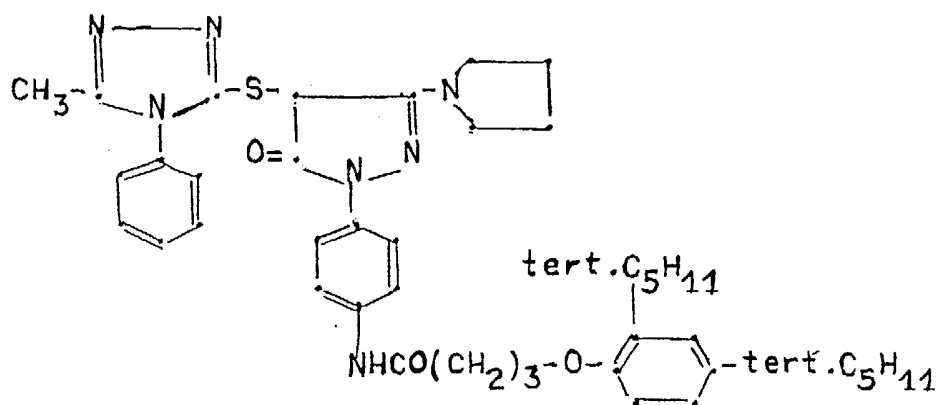
Verbindung 11



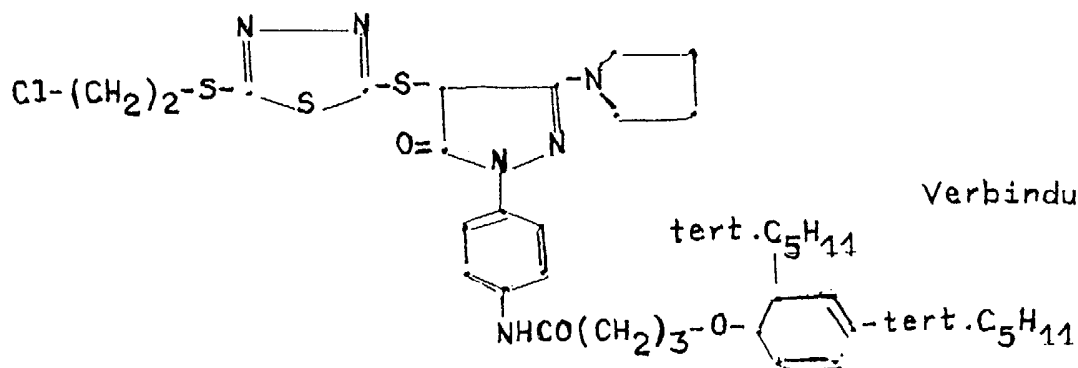
Verbindung 12

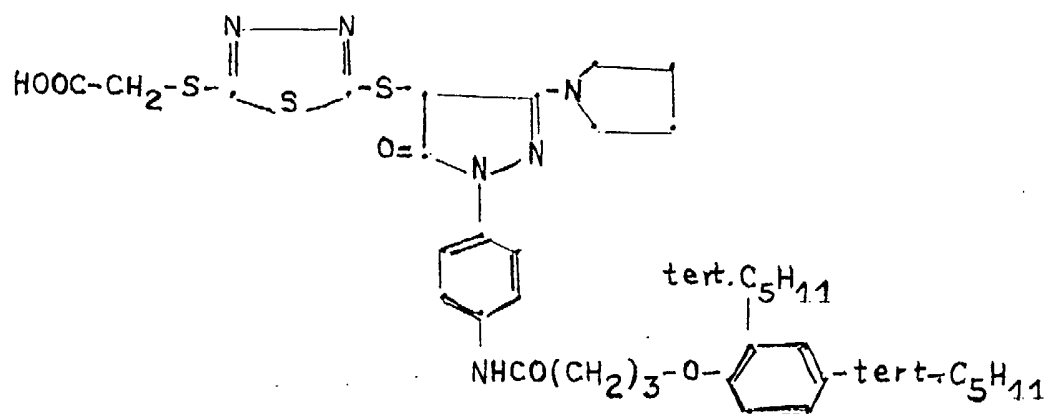


Verbindung 13

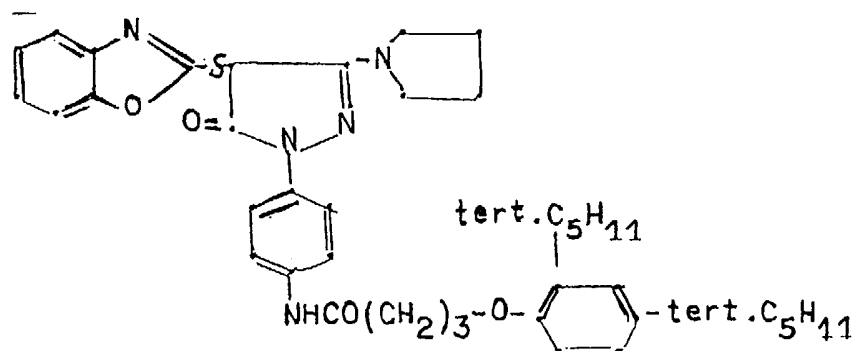


Verbindung 14

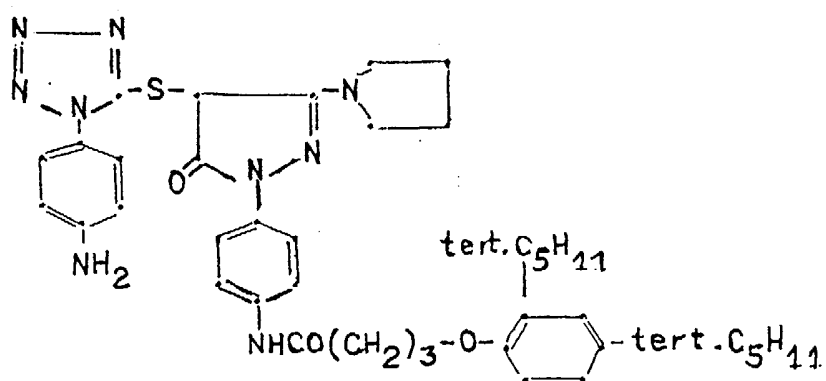




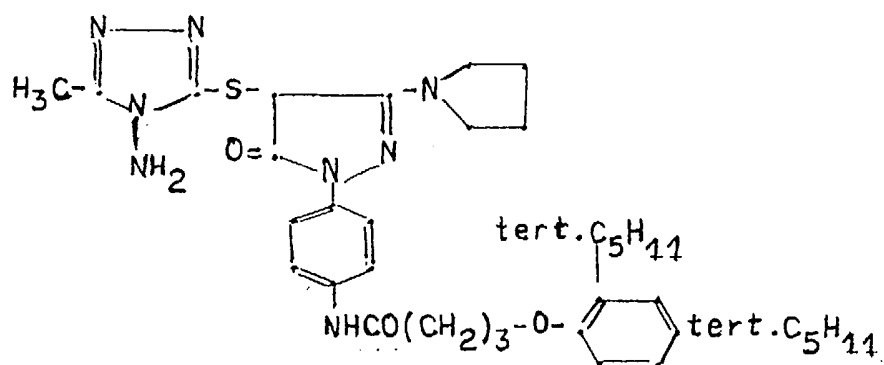
Verbindung 16



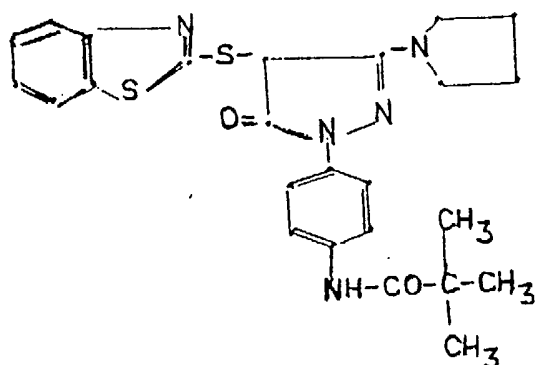
Verbindung 17



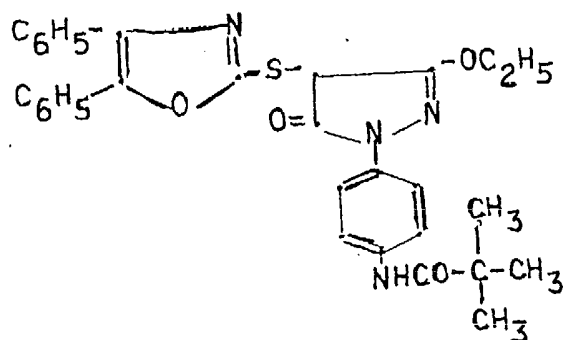
Verbindung 18



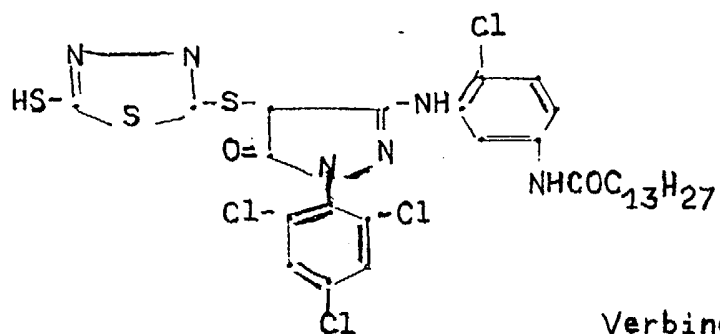
Verbindung 19



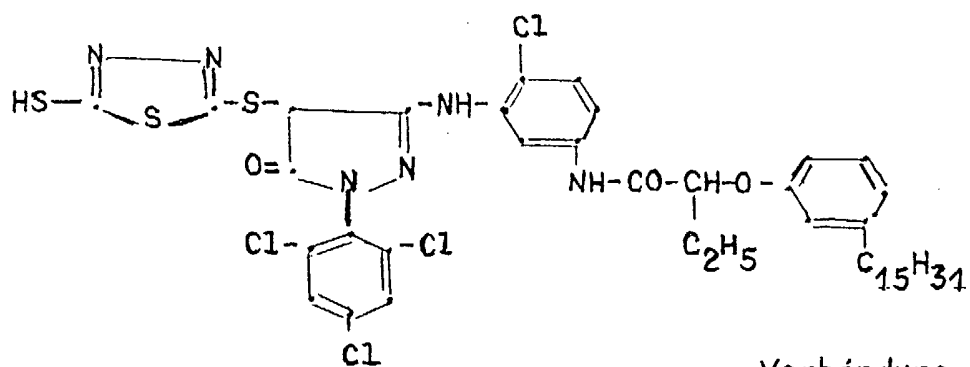
Verbindung 20



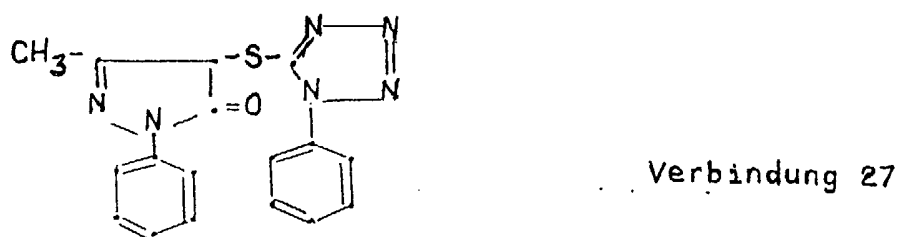
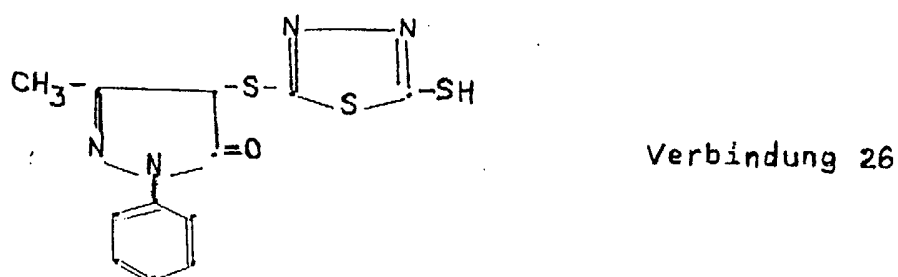
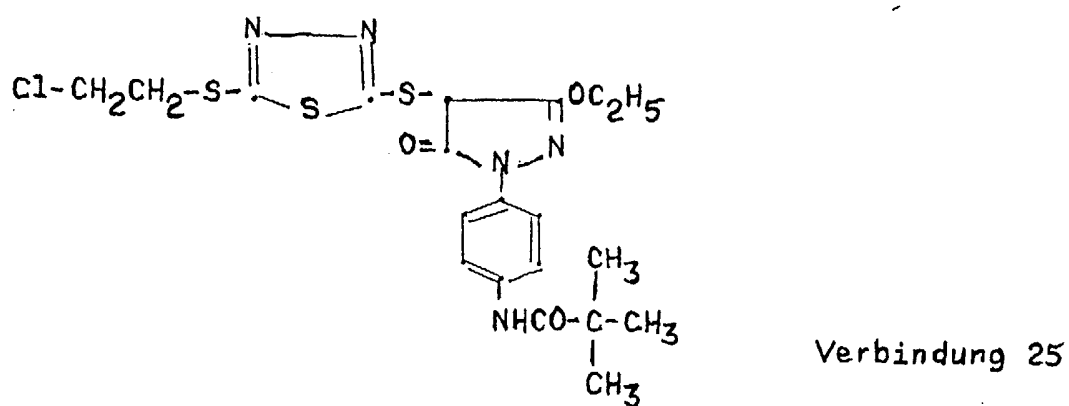
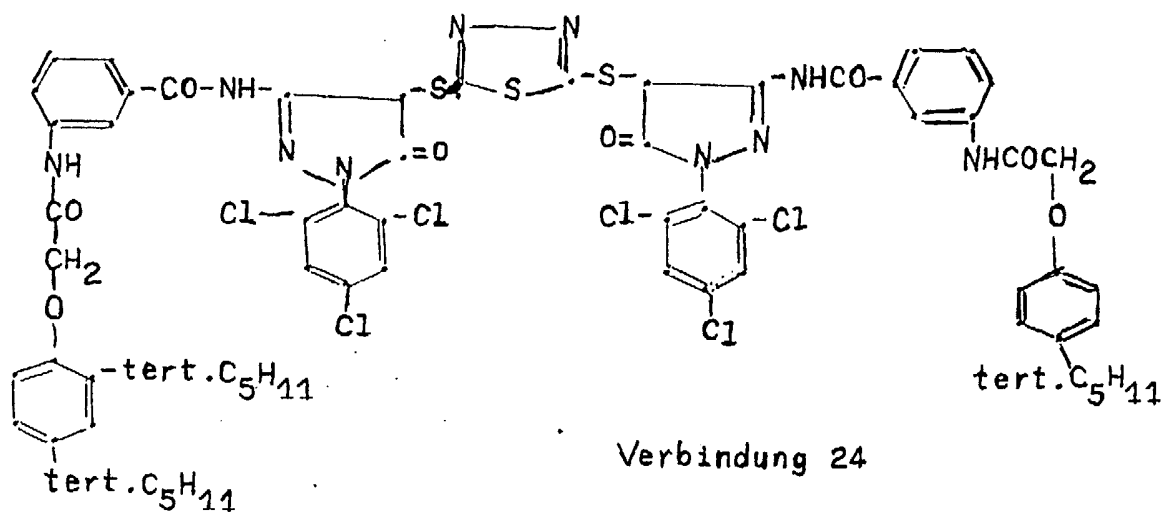
Verbindung 21

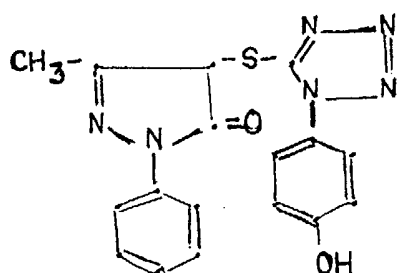


Verbindung 22

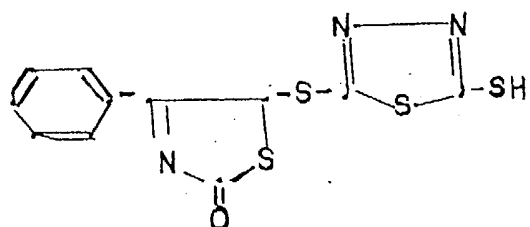


Verbindung 23

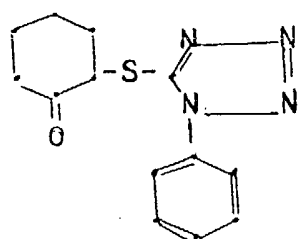




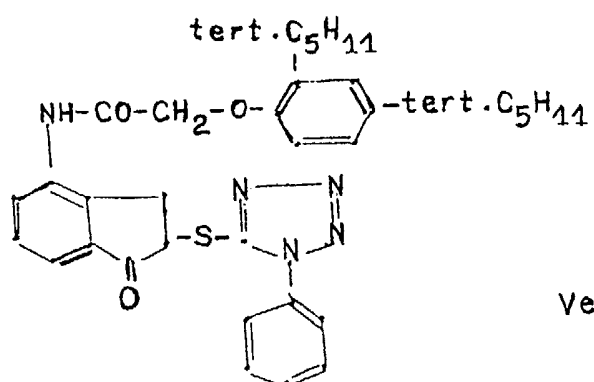
Verbindung 28

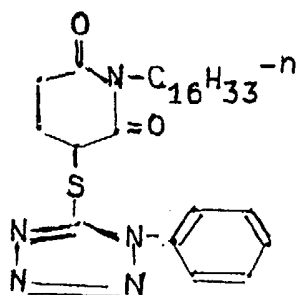


Verbindung 29

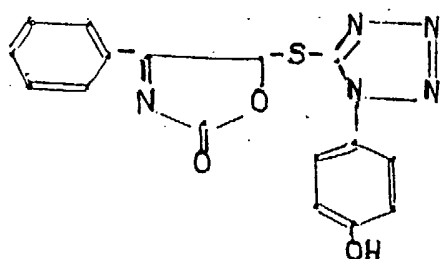


Verbindung 30

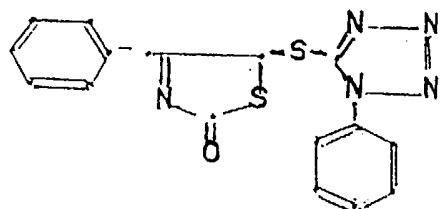




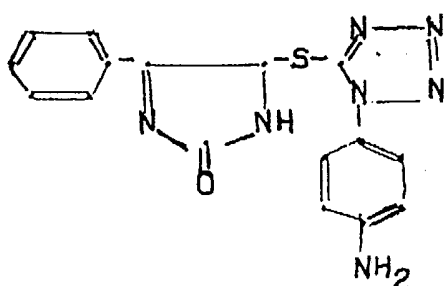
Verbindung 34



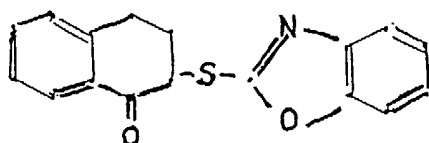
Verbindung 35



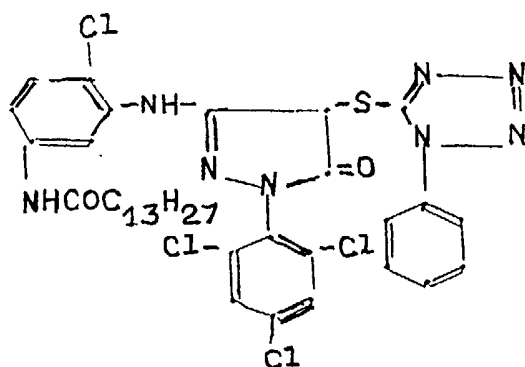
Verbindung 36



Verbindung 37



Verbindung 38



Verbindung 39

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

1-{4-[2,4-(Di-tert.amylphenoxy)- γ -butyrylamido]}-phenyl-4[1-(p-hydroxy)-phenyltetrazol-5-yl]-thio-3-pyrrolidino-pyrazolin-5-on (= Verbindung 11)

In einem 350-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Thermometer werden 100 ml Acetonitril, 11 g 1-(4-[2,4-(Di-tert.amylphenoxy)- γ -butyrylamido]}-phenyl-3-pyrrolidino-pyrazolin-5-on und 3,9 g

1-(p-Hydroxy)-phenyl-5-mercaptotetrazol eingefüllt. Unter gutem Rühren werden bei 45 °C 1,8 ml 35%iges Wasserstoffperoxid langsam zugetropft. Man rührt noch 2 h bei dieser Temperatur und läßt über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Der gebildete weiße Niederschlag wird abgesaugt, mit 10 ml Acetonitril nachgewaschen und getrocknet.

Das Rohprodukt wird 2–3 Stunden in einer 1%igen Sodalösung gerührt, abgesaugt, salzfrei gewaschen und gut trockengepreßt. Dann wird es in 100 ml Methanol unter Zugabe von 1,1 ml 50%iger Natronlauge gelöst, die Lösung filtriert und unter gutem Rühren mit 1,3 ml Eisessig angesäuert. Dabei kristallisiert das Produkt in Form von weißen Kristallen aus.

Nach Kühlen über Nacht wird der Kristallbrei abgesaugt, mit 10 ml Methanol nachgewaschen und getrocknet.

Man erhält 12,2 g (82,5 % d. Th.) weißes, kristallines Produkt mit dem Schmelzpunkt von 182–185 °C.

Verwendet man als Lösungsmittel 250 ml n-Propanol anstelle Acetonitril und führt die Umsetzung bei 97 °C statt bei Raumtemperatur durch, so beträgt die Ausbeute an Verbindung 11 52,8 % d. Th.

Verwendet man als Lösungsmittel 100 ml N,N-Dimethylacetamid anstelle Acetonitril, so beträgt die Ausbeute an Verbindung 11 75,8 % d. Th.

Verwendet man als Lösungsmittel 100 ml N,N-Dimethylformamid anstelle Acetonitril, so beträgt die Ausbeute an Verbindung 11 75,8 % d. Th.

Beispiel 2

4-[(2-Chlorethylthio)-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio]-3-ethoxy-1-[(4-pivaloylamido)-phenyl]-pyrazolin-5-on (= Verbindung 25)

In einem 250-ml-2-Halskolben werden 6,06 g 3-Ethoxy-1-(4-pivaloylamido)-phenyl-pyrazolin-5-on und 4,2 g

2-Chlorethyl-mercapto-5-mercapto-thiadiazol unter Rühren in 100 ml Eisessig eingetragen. Bei Raumtemperatur tropft man innerhalb von 30 min 1,8 ml 35%iges Wasserstoffperoxid zu. Man läßt über Nacht rühren, saugt den gebildeten Niederschlag ab und wäscht ihn mit 10 ml Eisessig nach. Nach dem Trocknen kristallisiert man aus Methanol um.

Man erhält 6,51 g (Δ 64 % d. Th.) beigefarbenes, kristallines Produkt mit dem Schmelzpunkt von 122–130 °C.

Beispiel 3

Beispiel 7

1-Phenyl-3-methyl-4-[(2-mercapto-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thio]-pyrazolin-5-on (= Verbindung 26)

In einem 200-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Rückflußkühler, Thermometer und Tropftrichter werden 8,71 g (0,05 mol) 1-Phenyl-3-methylpyrazolin-5-on und 7,51 g (0,05 mol) 2,5-Dimercapto-1,3,4-thiadiazol in 100 ml Acetonitril gelöst und unter Rühren innerhalb von 5 Minuten 5,7 g (0,05 mol) Wasserstoffperoxid (30%ig) zu der Reaktionsmischung getropft. Die Lösung färbt sich dabei gelb, und es beginnt kurz darauf die Ausfällung eines zitronengelben Niederschlags. Man rührt 2 h bei einer Temperatur von 50 °C nach, läßt abkühlen und saugt das Produkt ab. Anschließend wird mit 50 ml eiskaltem Acetonitril und 50 ml eiskaltem Methanol nachgewaschen und das Produkt an der Luft getrocknet.

Dieses Produkt fällt in Form eines gelben, feinpulvrigen Materials vom Schmelzpunkt 210–213 °C in einer Ausbeute von 15,3 g (94,9 % der Theorie) an.

Beispiel 8

2,5-Bis-[(1-phenyl-3-methyl-pyrazolin-5-on-4-yl)-thio]-1,3,4-thiadiazol (= Verbindung 3)

In einem 350-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Thermometer werden 17,42 g (0,1 mol) 1-Phenyl-3-methylpyrazolin-5-on und 7,51 g (0,05 mol) 2,5-Dimercapto-1,3,4-thiadiazol in 200 ml Acetonitril gelöst und unter Rühren innerhalb von 5 Minuten 11,34 g (0,1 mol) 30%iger Wasserstoffperoxid zugetropft. Unmittelbar nach der Zugabe scheidet sich ein weißer Niederschlag ab. Es wird 1,5 h am Rückfluß gekocht und danach die Reaktionsmischung abgekühlt. Der weiße Niederschlag wird abgesaugt und mit 50 ml eiskaltem Acetonitril gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 20,9 g (84,5 % der Theorie) eines weißen, feinkristallinen Produktes vom Schmelzpunkt 219–223 °C.

Beispiel 9

ω -[(1-Phenyltetrazol-5-yl)-thio]-acetophenon (= Verbindung 1)

In einem 200-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Thermometer werden 6,01 g (0,05 mol) Acetophenon und 8,91 g (0,05 mol) 1-Phenyl-5-mercaptotetrazol in 100 ml Acetonitril gelöst und unter Rühren innerhalb von 5 Minuten 5,7 g (0,05 mol) 30%iges Wasserstoffperoxid zugetropft. Dabei färbt sich die Lösung gelb. Anschließend wird 4 h am Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es bleibt ein gelber öliger Rückstand übrig, der durch Zusatz von 25 ml Methanol zur Kristallisation gebracht wird.

Das Produkt wird von 35 ml Methanol umkristallisiert.

Man erhält 8,1 g = 54,7 % der Theorie eines weißen, feinkristallinen Produktes vom Schmelzpunkt 113–116 °C.