



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 364 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 257/04 C 07 D 413/12
C 07 D 403/12 C 07 D 413/14
C 07 D 401/12 C 07 D 277/72
C 07 D 417/12 C 07 D 249/12
C 07 D 285/125

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 342 003 6

(22) 21.06.90

(44) 31.10.91

(71) siehe (73)

(72) Engelman, Horst, Dr. Dipl.-Chem.; Peters, Kay, Dipl.-Chem.; Melz, Christa, DE

(73) VEB Filmfabrik Wolfen, Fotochemisches Kombinat, Puschkinplatz, O - 4440 Wolfen 1, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Thioethern

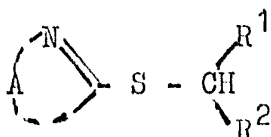
(55) heterocyclische Thioether; DIR-Kuppler; DIR-Verbindungen; Silberhalogenid-Coloraufzeichnungsmaterialien; CH-acide Verbindung; symmetrisches, heterocyclisches Disulfid; organisches, polares Lösungsmittel; große Anwendungsbreite; geringer verfahrenstechnischer Aufwand

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Thioethern, die in der chemischen Industrie als Zwischen- und Endprodukte für Pharmazeutika, Herbizide und Fungizide sowie als DIR-Kuppler und DIR-Verbindungen zur Eigenschaftsverbesserung in fotografischen Silberhalogenid-Coloraufzeichnungsmaterialien Anwendung finden. Ziel der Erfindung ist eine Synthese, die bei nur geringem verfahrenstechnischen Aufwand Reaktionsprodukte in hoher Qualität und Ausbeute liefert und eine große Anwendungsbreite besitzt.

Erfindungsgemäß wird eine CH-acide Verbindung mit einem symmetrischen, heterocyclischen Disulfid (Formeln) in einem organischen, polaren Lösungsmittel im Temperaturbereich von 25°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels zu dem heterocyclischen Thioether umgesetzt.

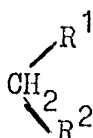
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Thioethern der allgemeinen Formel 1,



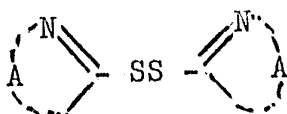
1

gekennzeichnet dadurch, daß eine CH-acide Verbindung der allgemeinen Formel 2



2

mit einem heterocyclischen Disulfid der allgemeinen Formel 3



3

in einem organischen, polaren Lösungsmittel im Temperaturbereich von 25°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt wird, wobei in den allgemeinen Formeln 1–3

- R^1 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- bzw. Arylgruppe, eine Alkyl- bzw. Arylgruppe, eine Alkyl- bzw. Arylcarbonylgruppe, eine Alkoxy- bzw. Aryloxy-carbonylgruppe, eine Alkyl- bzw. Arylcarbamoylegruppe oder eine Cyanogruppe;
- R^2 eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy- bzw. Aryloxy-carbonylgruppe, eine Alkyl- bzw. Arylcarbamoylegruppe, eine Arylcarbonylgruppe, eine Cyano- oder Nitrogruppe; oder
- R^1 und R^2 gemeinsam mit $-\text{CH}_2-$ Bestandteil eines gegebenenfalls substituierten Cycloalkanon-, Cycloalkandion-, Indanon-, Tetralon-, Piperidon-, Homophthalimid-, Oxazolin-2-on-, Thiazolin-2-on-, Imidazolin-2-on- oder Pyrazolin-5-on-Ringes sind; sowie
- A notwendige Atome 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-Oxadiazol- oder Tetrazolrings darstellt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als CH-acide Verbindung der allgemeinen Formel 2 eine Verbindung mit $\text{pK}_s \leq 20$ eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß als organische, polare Lösungsmittel Acetonitril, Eisessig, Propionsäure, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid verwendet werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung in einem Temperaturbereich von 45°C bis 118°C durchgeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Thioethern, die in der chemischen Industrie als Zwischen- und Endprodukte für Pharmazeutika, Herbizide und Fungizide sowie in fotografischen Aufzeichnungsmaterialien Anwendung finden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß heterocyclische Thioether eine große Anwendungsbreite als organische Zwischen- und Endprodukte in der chemischen Industrie besitzen. Viele Vertreter dieser umfangreichen Verbindungsklasse sind wertvolle Synthone für organisch-chemische Synthesen von Pharmazeutika, Herbiziden und Fungiziden. Des weiteren haben heterocyclische Thioether seit Jahren als sogenannte DIR-Kuppler (development inhibitor releasing) und DIR-Verbindungen zur Eigenschaftsverbesserung in fotografischen Silberhalogenid-Coloraufzeichnungsmaterialien Bedeutung erlangt. Der Wirkmechanismus dieser Verbindungen ist in einer Übersichtsarbeit von C. R. Barr, J. R. Thirtle und P. W. Vittum in Photogr. Scienc. and Engineering 13, 74 (1969) ausführlich beschrieben.

DIR-Kuppler werden erstmals in der US-PS 3227554 erwähnt, so z. B. 4-thiosubstituierte Pyrazolin-5-on-Purpurkuppler oder α -thiosubstituierte α -Acylacetanilid-Gelbkuppler. Von besonderem Interesse sind die azolythiosubstituierten Vertreter, beispielsweise Farbkuppler, die in der Kupplungsposition den 1-Phenyltetrazol-5-ylthio-Substituenten tragen.

Die DE-AS 1547640 ist als Ursprungspatent der klassischen DIR-Verbindungen anzusehen. Als erster Strukturtyp dieser neuen Kategorie fotografisch wirksamer Verbindungen wurden von P. Marx, R. Otto und W. Pelz DIR-Acetophenone und deren Derivate beschrieben. Seit der Veröffentlichung dieses Patentes im Jahre 1969 sind über 20 neue Strukturtypen von DIR-Verbindungen entwickelt worden, darunter azolythiosubstituierte Cycloketone (z. B. in den DE-OS 2359295, 2429892, 2448063 und 2850626) sowie eine Vielzahl verschiedener azolythiosubstituierter Heterocyklen (z. B. in den DE-OS 2405442, 2502892, 2540959, 2617310, 2707489 und 2729213). Allgemeine Synthesemethoden für Thioether sind im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. IX, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart (1955), S. 97–143 sowie im Erweiterungs- und Folgebund zur 4. Aufl. E 11, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1985), S. 158–187 beschrieben. Für die Herstellung heterocyclischer Thioether ist die Applikationsbreite dieser allgemeinen Syntheseverfahren jedoch eingeschränkt. Besonders in der Patendliteratur ist eine ganze Reihe Heterocyclthioethersynthesen ausgearbeitet worden, die zu sehr speziellen Verbindungsklassen führen, z. B.:

- Synthese ω -azolythiosubstituierter Acetophenone aus Phenacylhalogeniden und Alkalisalzen von Mercaptoazolen (DE-AS 1547640, DE-OS 2362752, 2547691 und 2835073) bzw. durch Umsetzung von Azolysulfonylhalogeniden mit Acetophenonen (DE-AS 1547640);
- Darstellung α -azolythiosubstituierter α -Acylacetanilid-Gelbkuppler durch Umsetzung von Sulfonylchloriden heterocyclischer Thiole mit den entsprechenden Vieräquivalent-Kupplern (z. B. DE-AS 1124356, US-PS 3 227 554);
- Synthese von α -azolythiosubstituierten Malondianiliden aus Sulfonylhalogeniden der Mercaptoazole und den beispielsweise in der US-PS 4 149 886 beschriebenen Malondianilid-Grundkörpern;
- Herstellung 2-azolythiosubstituierter Cycloketone, Indanone und Tetralone aus den entsprechenden 2-Halogenketonen und Alkalimercaptiden der heterocyclischen Thiole (DE-OS 2359295, 2547691) sowie durch Kondensation von Sulfonylchloriden an die cycloaliphatischen Ketone, Indanone bzw. Tetralone (DE-OS 2359295, 2850626);
- Synthese von 2-Azolythiosuccinimiden durch Addition von Mercaptoazolen an Maleinimide (DE-OS 2250136);
- Darstellung azolythiosubstituierter Homophthalimide aus Azolysulfonylhalogeniden und Homophthalimiden (DE-OS 2502892);
- Synthese von 5-Azolythiooxazolin-2-onen (DE-OS 2540959) sowie 5-Azolythiothiazolin-2-onen bzw. -imidazolin-2-onen (DE-OS 2707489) vorzugsweise durch Umsetzung der Sulfonylhalogenide von Mercaptoazolen mit den entsprechenden in 5-Stellung unsubstituierten heterocyclischen Grundkörpern;
- Herstellung von 4-azolythiosubstituierten Pyrazolin-5-onen aus 4-Halogenpyrazolin-5-onen und den entsprechenden Thiolen in Gegenwart von Protonenakzeptoren oder durch Kondensation von Sulfonylhalogeniden heterocyclischer Thiole mit in 4-Stellung unsubstituierten Pyrazolin-5-onen. (GB-PS 953454, US-PS 3 227 554, 3615506).

Diese Beispiele lassen erkennen, daß für die Herstellung heterocyclischer Thioether insbesondere drei Synthesewege von Interesse sind:

Syntheseweg A

Umsetzung von heterocyclischen Thiolen mit reaktiven Halogenverbindungen in Gegenwart von Basen bzw. Umsetzung der Salze heterocyclischer Thiole, bevorzugt der Alkalimercaptide, mit den entsprechenden Halogenverbindungen;

Syntheseweg B

Kondensation heterocyclischer Sulfonylhalogenide mit CH-aciden Verbindungen;

Syntheseweg C

Addition von heterocyclischen Thiolen an Doppelbindungen.

Es erweist sich als nachteilig, daß diese Synthesewege in ihrer Anwendungsbreite stark eingeschränkt sind. Darüber hinaus sind oftmals erhebliche technische Aufwendungen zur Synthese der entsprechenden Ausgangsverbindungen in der für die Umsetzungen erforderlichen Qualität notwendig.

So gelingt beispielsweise die Herstellung reaktiver Halogenverbindungen von Pyrazolin-5-onen für den Syntheseweg A nur mit Hilfe komplizierter Verfahren, die häufig mehrstufige Reaktionen bedingen. 4-Halogenpyrazolin-5-one, die leicht Disproportionierungs- oder Kondensationsreaktionen unterliegen, können durch Halogenierung von Pyrazolin-5-onen in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren (GB-PS 1 645 973, US-PS 3 006 739) oder durch Reduktion von 4,4-Dihalogenpyrazolin-5-onen, z. B. unter Verwendung von Phosphiten in einem zweistufigen Verfahren (US-PS 4 021 445) oder mit Ascorbinsäure als Reduktionsmittel (M. J. Spitulnik, *Synthesis* **1985**, 299), dargestellt werden. Da die Synthese reiner 4-halogen substituierter Pyrazolin-5-one, deren Einheitlichkeit eine Voraussetzung für die erfolgreiche Herstellung 4-thiosubstituierter Pyrazolin-5-one ist, sich als problematisch erweist, wurden für die S-Funktionalisierung von Pyrazolin-5-onen spezielle Verfahren ausgearbeitet.

In der DE-AS 2343378 wird ein Verfahren zur direkten Reaktion von 4,4-Dihalogenpyrazolin-5-onen mit der dreifachen molaren Menge eines Thiols unter Bildung des gewünschten 4-thiosubstituierten Pyrazolin-5-ons und des entsprechenden Disulfides beschrieben.

Vorgeschlagen wurde weiterhin ein neues Verfahren, das es erlaubt, 4-thiosubstituierte Pyrazolin-5-one aus den unsubstituierten Pyrazolin-5-onen zu gewinnen. Kennzeichnend für diesen neuen Syntheseweg ist die Herstellung eines Gleichgewichtsgemisches, bestehend aus 4-unsubstituierten, 4-bromsubstituierten und 4,4-dibromsubstituierten Pyrazolin-5-on, und dessen Umsetzung mit Salzen der Thiole zu 4-thiosubstituierten Pyrazolin-5-onen. Ein zweiter Nachteil des Syntheseweges A besteht darin, daß bei der Umsetzung besonders reaktionsfähiger Halogenverbindungen, beispielsweise von Halogenketonen, mit Thiolen das Halogenatom durch Wasserstoff ersetzt und das Thiol zum Disulfid oxidiert werden kann. Eine derartige Nebenreaktion wurde z. B. bei der Umsetzung von ω -Bromacetophenon mit Mercaptanen beobachtet (V. Prelog, V. Hahn, H. Brauchli, H. C. Beyermann, *Helv. Chim. Acta* **27**, 1210 [1944]).

Auch die Kondensation heterocyclischer Sulfonylhalogenide mit CH-aciden Verbindungen gemäß Syntheseweg B ist mit Nachteilen behaftet. Die für das Verfahren benötigten Sulfonylhalogenide werden aus den entsprechenden Thiolen oder ihren Disulfiden und Halogenen hergestellt, z. B. analog der in *Org. Synth. Coll. Vol. II*, S. 455 für 2-Nitrophenylsulfonylchlorid angegebenen Methode. Die Qualität und Ausbeute der nach Syntheseweg B erhaltenen heterocyclischen Thioether hängt entscheidend davon ab, inwieweit es gelingt, die Sulfonylhalogenide in der erforderlichen Reinheit darzustellen. Bekanntermaßen gibt es große Probleme bei der Umsetzung hydrophil substituierter Mercaptoazole mit Halogenen. Besonders

schwierig lassen sich am Phenylring durch Hydroxy-, Amino-, Sulfo- oder Sulfonamidgruppen substituierte 1-Phenyl-5-mercaptotetrazole funktionalisieren.

Außerdem ist bei der Synthese von Sulfenylhalogeniden die Wahl der Reaktionsbedingungen stark eingeschränkt. So führt nur die Anwendung weniger Lösungsmittel, vorzugsweise von Tetrachlormethan oder anderer halogener Kohlenwasserstoffe bzw. Dioxan, als Reaktionsmedium zu positiven Ergebnissen. Bei großtechnischer Applikation dieser Lösungsmittel setzt besonders ihre Toxizität Grenzen. Ähnliche Einschränkungen treffen auch auf die Umsetzung der Sulfenylhalogenide mit CH-aciden Verbindungen zu den gewünschten heterocyclischen Thioethern zu.

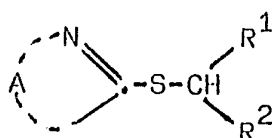
Die Synthese heterocyclischer Thioether durch Addition entsprechender Thiole an Doppelbindungen gemäß Syntheseweg C ist ein sehr einfaches Verfahren, das im Vergleich zu den Synthesewegen A und B ohne größere Aufwendungen Reaktionsprodukte in guter Qualität und hoher Ausbeute liefert; seine Anwendung ist jedoch auf eine geringe Zahl strukturell begrenzter heterocyclischer Thioether, z. B. 2-Azolythiosuccinimide, beschränkt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Thioethern zu entwickeln, das bei nur geringem verfahrenstechnischem Aufwand Reaktionsprodukte in hoher Qualität und Ausbeute liefert und eine große Anwendungsbreite besitzt.

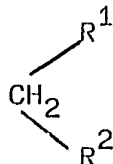
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Thioethern der allgemeinen Formel 1 unter einfachen Reaktionsbedingungen, mit hohen Ausbeuten und ausgehend von einfach zugänglichen Verbindungen zu entwickeln, das es erlaubt, eine Vielzahl strukturell verschiedener Thioether darzustellen.



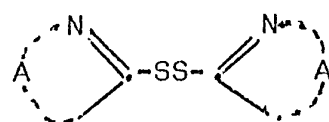
1

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine CH-acide Verbindung der allgemeinen Formel 2



2

mit einem heterocyclischen Disulfid der allgemeinen Formel 3



3

in einem organischen polaren Lösungsmittel im Temperaturbereich von 25°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt wird, wobei in den allgemeinen Formeln 1-3

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- bzw. Arylgruppe, eine Alkyl- bzw. Arylcarbonylgruppe, eine Alkoxy- bzw. Aryloxy-carbonylgruppe, eine Alkyl- bzw. Arylcarbamoylegruppe oder eine Cyano-Gruppe;

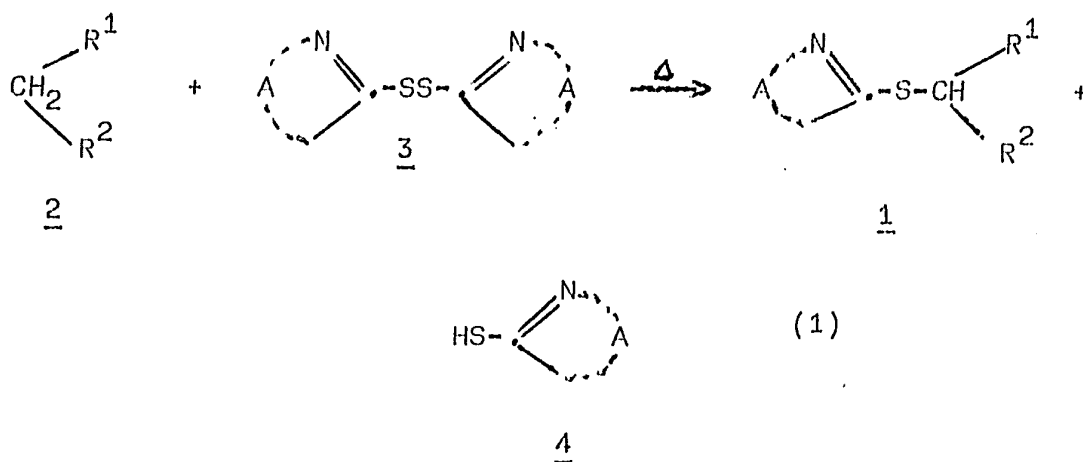
R² eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy- bzw. Aryloxy-carbonylgruppe, eine Alkyl- bzw. Arylcarbamoylegruppe, eine Arylcarbonylgruppe, eine Cyano- oder Nitrogruppe; oder

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 sind; sowie

A notwendige Atome zur Vervollständigung eines gegebenenfalls substituierten Azolringes, vorzugsweise eines Imidazol-, Benzimidazol-, Thiazol-, Benzthiazol-, Oxazol-, Benzoxazol-, 1,2,4-Triazol-, 1,3,4-Thiadiazol-, 1,3,4-Oxadiazol- oder Tetrazolringes

darstellt.

Überraschend wurde gefunden, daß eine Vielzahl CH-acider Verbindungen der allgemeinen Formel 2 mit symmetrischen, heterocyclischen Disulfiden der allgemeinen Formel 3 bei erhöhter Temperatur in einem geeigneten Reaktionsmedium unter Bildung heterocyclischer Thioether der allgemeinen Formel 1 und von heterocyclischen Mercaptanen der allgemeinen Formel 4 gemäß Gleichung (1) reagieren:



worin R^1 , R^2 und A in den allgemeinen Formeln 1-4 die oben angegebene Bedeutung besitzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 2 müssen eine ausreichende CH-Acidität aufweisen. Als CH-acide Verbindungen kommen erfindungsgemäß vorzugsweise solche mit $\text{pK}_s \leq 20$ in Betracht. Das können beispielsweise

- Acetophenonderivate der allgemeinen Formel 5,



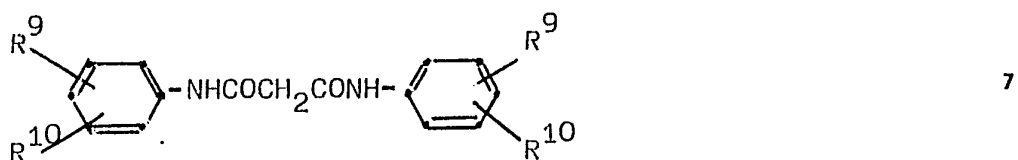
worin

- R^3 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- bzw. Arylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe mit 5 bis 6 Ringgliedern;
- R^4 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkyl- bzw. Arylgruppe, eine Aminogruppe, eine Nitrogruppe, eine Alkoxygruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylcarbonamidogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylsulfamoylgruppe, eine Alkyl- bzw. Aryloxycarbonyloxygruppe, eine Sulfogruppe oder deren Salz; und
- R^5 eine Alkylgruppe sowie
- a eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 sind;
- α -Acylacetanilide der allgemeinen Formel 6,



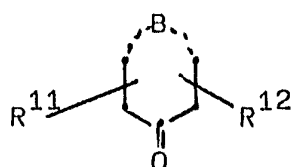
in der

- R^6 eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine tert-Butylgruppe, oder eine Arylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann;
- R^7 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, oder eine Alkoxygruppe; und
- R^8 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylcarbonamidogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylsulfonamidogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylsulfamoylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkoxy- bzw. Aryloxycarbonylgruppe darstellt;
- Malondianilide der allgemeinen Formel 7

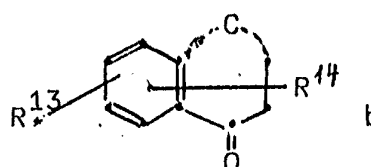


in welcher

- R^9 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, oder eine Alkoxygruppe; und
- R^{10} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylcarbonamidogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylsulfonamidogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylsulfamoylgruppe, oder eine gegebenenfalls substituierte Alkoxy- bzw. Aryloxycarbonylgruppe sind;
- cyclische Ketone der allgemeinen Formel 8 oder 9,



8

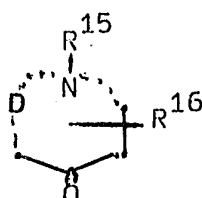


b

9

in denen

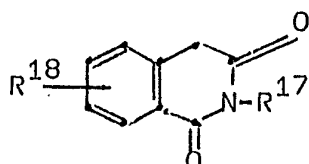
- R¹¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- bzw. Arylgruppe, eine Alkoxygruppe oder eine Alkyl-, Aryl- bzw. Heterocyclylthiogruppe;
- R¹² ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe;
- B notwendige Atome bzw. Bindungen zur Vervollständigung eines Cyclopentanon- oder Cyclohexanonringes;
- R¹³ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Heterocyclylgruppe, z. B. eine 2-Octadecenylsuccinimidogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkoxy- bzw. Aryloxygruppe, eine Alkylthiogruppe, eine Aminogruppe, eine Nitrogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylcarbonamidogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylsulfonamidogruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylsulfamoylgruppe;
- R¹⁴ eine Alkylgruppe;
- b eine ganze Zahl zwischen 0 und 2; sowie
- C notwendige Atome oder Bindungen zur Vervollständigung eines Indanon- oder Tetralonringes sind;
- N-Alkylpyrrolidone oder N-Alkylpiperidone der allgemeinen Formel 10,



10

worin

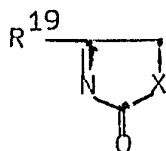
- R¹⁵ eine Alkylgruppe;
- R¹⁶ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- bzw. Arylgruppe, eine Alkoxygruppe oder eine Heterocyclylthiogruppe; und
- D notwendige Atome bzw. Bindungen zur Vervollständigung eines Pyrrolidin-2-on-, Pyrrolidin-3-on-, Piperidin-2-on-, Piperidin-3-on- oder Piperidin-4-on-Ringes darstellt;
- N-substituierte Homophthalimide der allgemeinen Formel 11,



11

in der

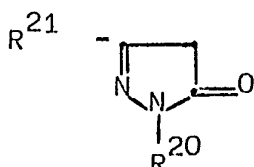
- R¹⁷ eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aryl- bzw. Heterocyclylgruppe; und
- R¹⁸ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Aminogruppe, eine Nitrogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylcarbonamidogruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylsulfonamidogruppe sind;
- Oxazolin-2-one, Thiazolin-2-one oder Imidazolin-2-one der allgemeinen Formel 12,



12

in welcher

- X einem Sauerstoffatom, einem Schwefelatom oder einer gegebenenfalls substituierten Iminogruppe; sowie
- R¹⁹ einer gegebenenfalls substituierten Alkyl- oder Arylgruppe, z. B. einer 2-(n-Tetradecyloxy)phenylgruppe, entsprechen; oder
- Pyrazolin-5-one der allgemeinen Formel 13,



13

worin

R^{20} eine Alkyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, z. B. eine 2.4.6-Trichlorphenylgruppe oder eine 4-[γ -(2.4-Di-tert-amylphenoxy)butyramido]phenylgruppe; und

R^{21} eine Alkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine Heterocyclgruppe, z. B. eine Pyrrolidinogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkoxy- bzw. Aryloxygruppe, eine Aminogruppe, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylaminogruppe, eine Dialkylaminogruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- bzw. Arylcarbonamidogruppe, z. B. eine 3-[(2.4-Di-tert-amylphenoxy)acetamido]benzamidogruppe darstellt,

sein.

Als symmetrische, heterocyclische Disulfide der allgemeinen Formel 3 sind nur solche geeignet, die sich von π -Elektronenmangel-Heterocyclen ableiten. Infolge der starken Elektronenakzeptorwirkung kann die Disulfid-Bindung einer Fragmentierung unterliegen.

Im Folgenden sind einige Beispiele angegeben, ohne damit den Umfang der Erfindung einzuschränken:

Bis-(1-Phenyltetrazol-5-yl)disulfid,
 Bis-(1-(3-Hydroxyphenyl)tetrazol-5-yl)disulfid,
 Bis-(1-(4-Hydroxyphenyl)tetrazol-5-yl)disulfid,
 Bis-(1-(3-Carboxyphenyl)tetrazol-5-yl)disulfid,
 Bis-(1-(4-Aminophenyl)tetrazol-5-yl)disulfid,
 Bis-(Benzimidazol-2-yl)disulfid,
 Bis-(Benzthiazol-2-yl)disulfid,
 Bis-(Benzoxazol-2-yl)disulfid,
 Bis-(3-Mercapto-4-amino-1.2.4-triazol-5-yl)disulfid,
 Bis-(3-Methylthio-4-amino-1.2.4-triazol-5-yl)disulfid,
 Bis-(3-Ethylthio-4-amino-1.2.4-triazol-5-yl)disulfid,
 Bis-(3-Methyl-4-phenyl-1.2.4-triazol-5-yl)disulfid,
 Bis-(2-Mercapto-1.3.4-thiadiazol-5-yl)disulfid,
 Bis-(2-Methylthio-1.3.4-thiadiazol-5-yl)disulfid,
 Bis-(2-Ethylthio-1.3.4-thiadiazol-5-yl)disulfid,
 Bis-(2-Carboxymethylthio-1.3.4-thiadiazol-5-yl)disulfid.

Die symmetrischen, heterocyclischen Disulfide der allgemeinen Formel 3 sind größtenteils kommerziell verfügbare bzw. aus den entsprechenden heterocyclischen Mercaptanen leicht zugängliche Verbindungen. Für die Darstellung dieser Disulfide eignen sich prinzipiell alle im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. IX, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1955), S. 59–74 angegebenen Methoden, vorzugsweise jedoch die Oxydation von heterocyclischen Mercaptanen. Als Oxydationsmittel sind insbesondere Wasserstoffperoxid, Halogene, beispielsweise Iod, Eisen(III)-chlorid (G. Hilgetag, A. Martini, Preparative Organic Chemistry, John Wiley & Sons, London [1972], S. 666), Kaliumhexacyanoferrat(III), Sauerstoff, Hypohalogenite oder Salpetersäure verwendbar. Falls das Strukturelement A in der allgemeinen Formel 3 weitere Mercaptogruppen bzw. andere leicht oxydierbare Substituenten enthält, sind bevorzugt milde Selektivoxydationsmittel einzusetzen. So erhält man beispielsweise Bis-(2-Mercapto-1.3.4-thiadiazol-5-yl)disulfid durch Oxydation von 2.5-Di-mercapto-1.3.4-thiadiazol mit alkoholischer Iodlösung (E. Ziegele, J. Prakt. Chem. 60, 40 [1899]).

Die CH-aciden Verbindungen der allgemeinen Formel 2 werden mit den Disulfiden der allgemeinen Formel 3 im Molverhältnis 1:n umgesetzt, wobei n eine beliebige Zahl zwischen 1 und 2 darstellt. Bevorzugt wird im äquimolaren Verhältnis ($n = 1$) oder mit geringem Überschuß des Disulfides unter Ausnutzung des Massenwirkungsgesetzes ($1 < n \leq 1,1$) gearbeitet. Besitzt die Verbindung der allgemeinen Formel 2 m CH-acide Zentren und ist die Einführung von m Heterocyclthiogruppen erwünscht, so wird diese Verbindung mit dem entsprechenden Disulfid im Molverhältnis 1:(m $\times$ n) umgesetzt, wobei m eine natürliche Zahl größer 1 ist und n die oben angegebene Bedeutung hat.

Als Lösungsmittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich dipolar aprotische Lösungsmittel, beispielsweise Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Tetramethylharnstoff oder Sulfolan sowie polar protische Lösungsmittel, insbesondere niedere aliphatische Carbonsäuren oder niedere Alkohole.

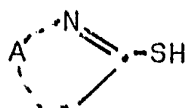
Der Ausdruck „nieder“ im Zusammenhang mit der Definition der Kettenlänge aliphatischer Verbindungen bedeutet, daß diese vorzugsweise 1–4 Kohlenstoffatome enthalten. An die Reinheit und Trocknung der verwendeten Lösungsmittel werden keine höheren Anforderungen gestellt; zumeist genügt der Reinheitsgrad technisch verfügbarer Stoffe.

Die Reaktionsbedingungen sind sehr variabel. Die Reaktion kann in echter Lösung (Beispiel 1 oder 4) oder in Suspension (Beispiel 8) ablaufen. Eine gute Durchmischung der Reaktanten ist jedoch notwendig; sie wird zweckmäßigerweise durch mechanisches Rühren der Reaktionslösung bzw. Suspension erreicht. Die Lösungsmittelmenge richtet sich nach der Löslichkeit bzw. Aggregation der Ausgangsstoffe und kann in weiten Grenzen variiert werden.

Der Reaktionstemperaturbereich für das erfindungsgemäße Verfahren ist abhängig von der Reaktivität der Ausgangsstoffe und dem jeweils verwendeten Lösungsmittel. Er liegt zwischen 25°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels. Vorzugsweise wird zwischen 45°C und 118°C gearbeitet. Einige Pyrazolin-5-one setzen sich mit stark akzeptorsubstituierten Disulfiden, z. B. Bis(1-Phenyltetrazol-5-yl)disulfid, jedoch schon bei Raumtemperatur um (Beispiel 6). Andere CH-acide Verbindungen, beispielsweise Acetophenone oder α -Acylacetanilide bedingen höhere Reaktionstemperaturen und damit auch die Auswahl spezifischer Lösungsmittel (Beispiele 1 und 2). Bei Temperaturen oberhalb 120°C reagieren auch weniger CH-acide Verbindungen mit Disulfiden der allgemeinen Formel 3. So können beispielsweise auch Heterocyclthiogruppen in der 4-Position von 1-Hydroxy-2-naphthamiden in guten Ausbeuten eingeführt werden. Eine für die Herstellung einer Vielzahl heterocyclischer Thioether der allgemeinen Formel 1 universell anwendbare Variante ist die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels. Für diese Arbeitsweise hat sich besonders die Verwendung von Acetonitril bewährt (Beispiele 3, 4, 5, 7 und 9).

Die Reaktionszeiten betragen zwischen 30 Minuten und 24 Stunden, vorzugsweise zwischen 30 Minuten und 3 Stunden. Die heterocyclischen Thioether der allgemeinen Formel 1 werden in an sich bekannter Weise isoliert.

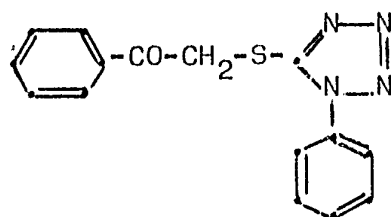
Das bei der Umsetzung entstehende heterocyclische Mercaptan der allgemeinen Formel 4,



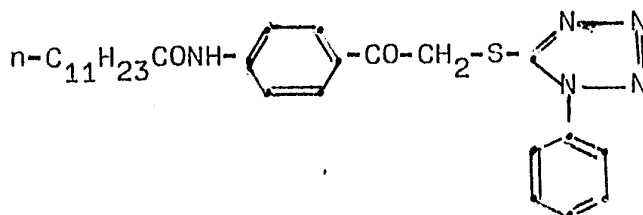
4

worin A die weiter oben angegebene Bedeutung besitzt, kann nach Isolierung der heterocyclischen Thioether abgetrennt bzw. zurückgewonnen werden und nach Rückoxydation zum Disulfid der allgemeinen Formel 3 erneut in dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden (Beispiele 4, 6-8). Dafür kommen die bereits oben genannten Oxydationsmittel in Frage. Eine solche Arbeitsweise empfiehlt sich besonders bei sehr wertvollen Mercaptanen. Der Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber den Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Thioethern aus reaktiven Halogenverbindungen und Mercaptoazolen besteht in der Umgehung der Mehrstufigkeit und der Schwierigkeit bei der Funktionalisierung von Pyrazolonen. Der Vorteil gegenüber dem Sulfonylhalogenid-Verfahren besteht darin, daß in technischen Lösungsmitteln gearbeitet werden kann. Vor allem zeichnet sich das erfindungsgemäße Verfahren durch eine große Anwendungsbreite für die Herstellung einer Vielzahl strukturell verschiedener Verbindungsklassen aus. Ein besonderer Vorzug besteht darin, daß keine unerwünschten Nebenprodukte entstehen. Das erfindungsgemäße Verfahren ist außerordentlich umweltfreundlich. In der folgenden Übersicht sind einige Strukturbeispiele für die erfindungsgemäß hergestellten heterocyclischen Thioether der allgemeinen Formel 1 angegeben, ohne dadurch jedoch den Umfang der Erfindung einzuschränken:

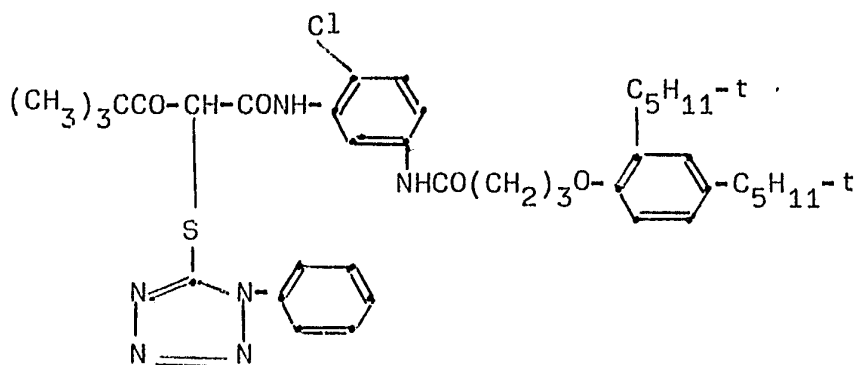
TE-1



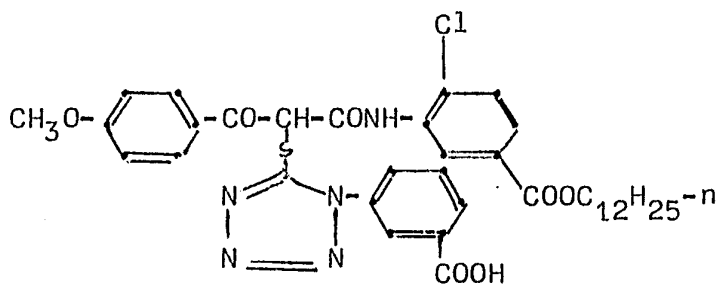
TE-2



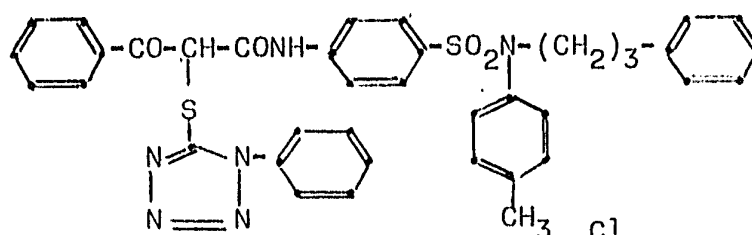
TE-3



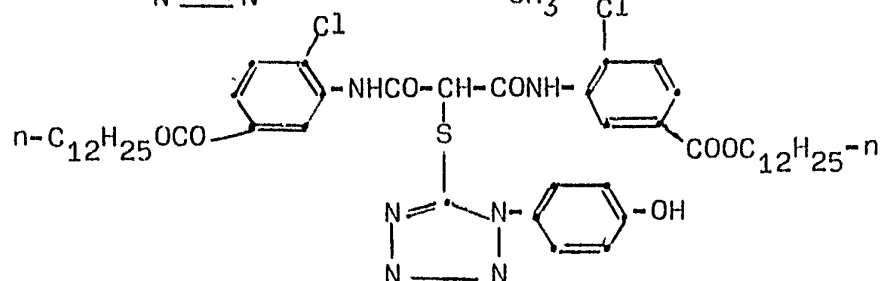
TE-4



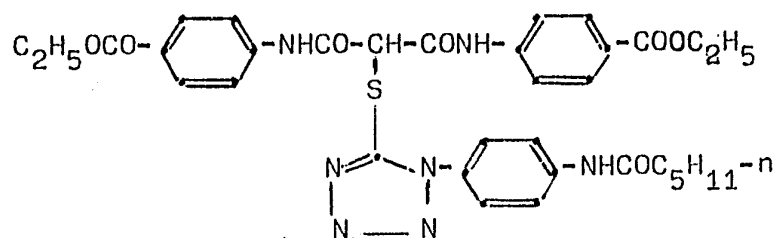
TE-5



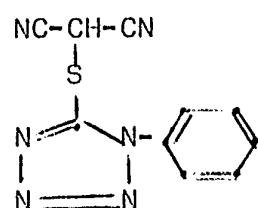
TE-6



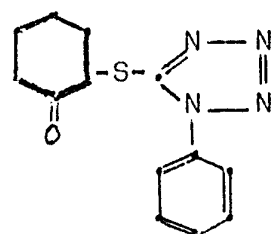
TE-7



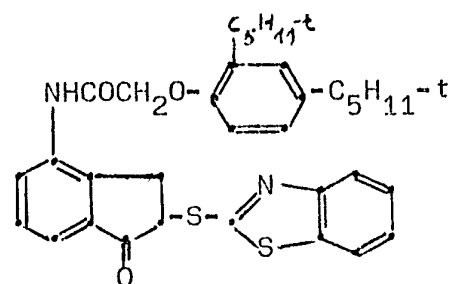
TE-8



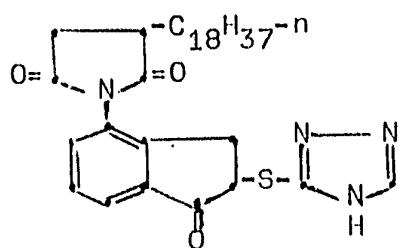
TE-9



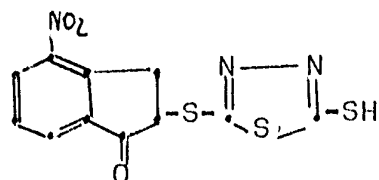
TE-10



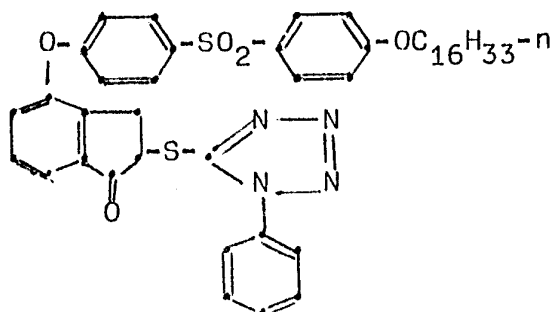
TE-11



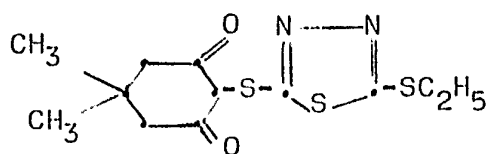
TE-12



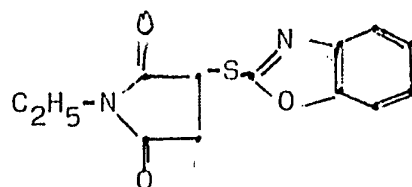
TE-13



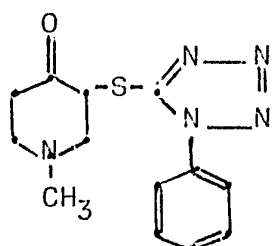
TE-14



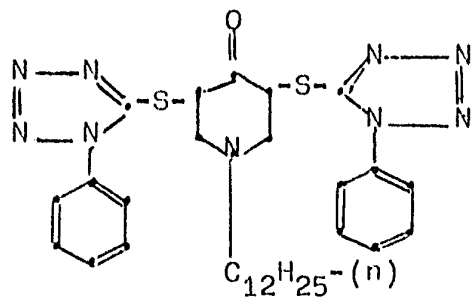
TE-15



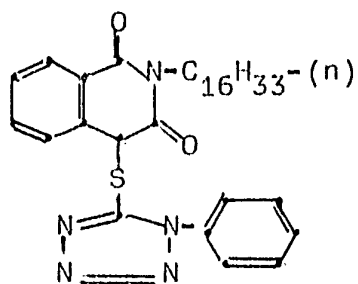
TE-16



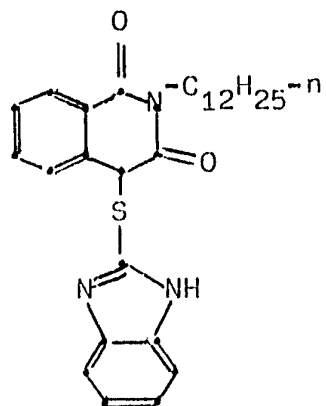
TE-17



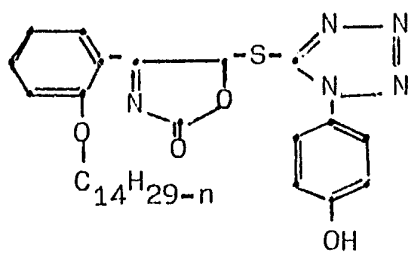
TE-18



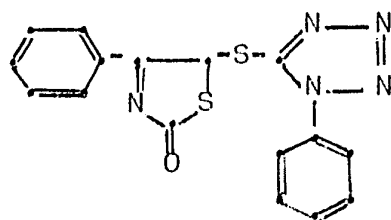
TE-19



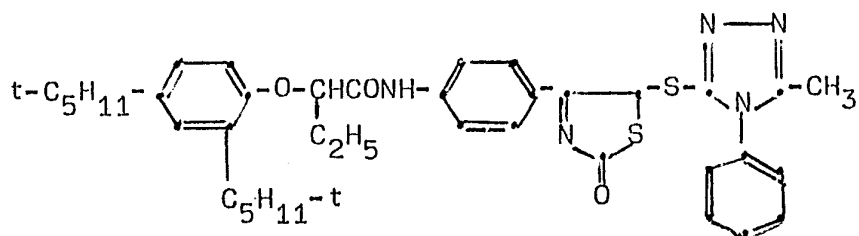
TE-20



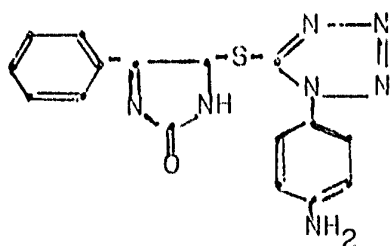
TE-21



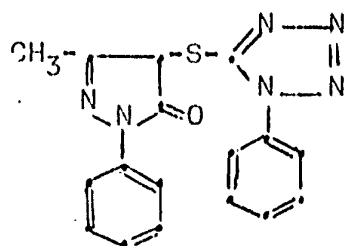
TE-22



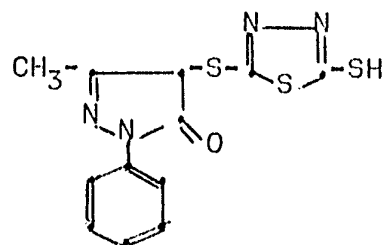
TE-23



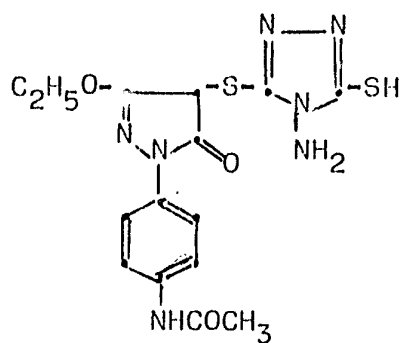
TE-24



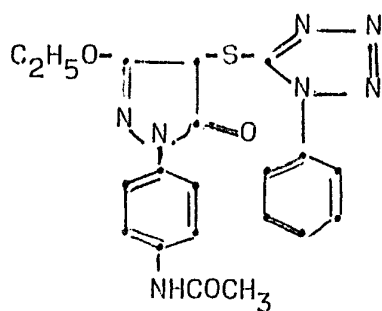
TE-25



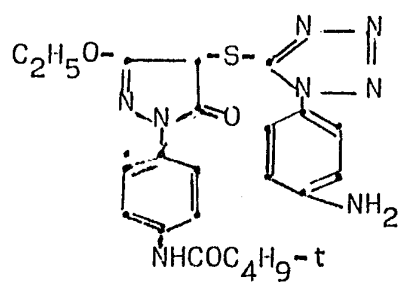
TE-26



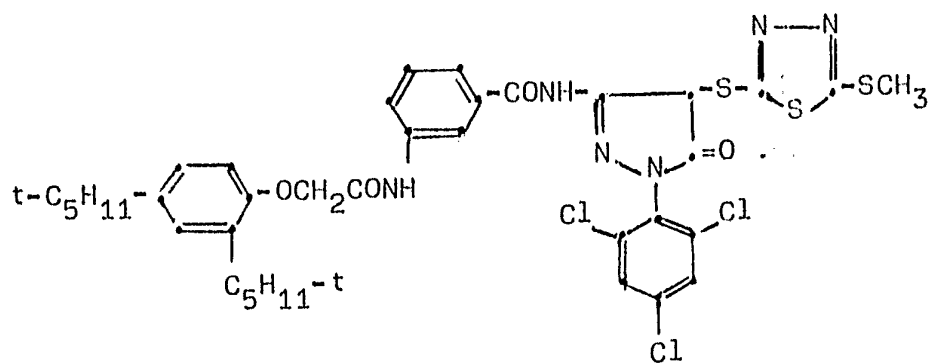
TE-27



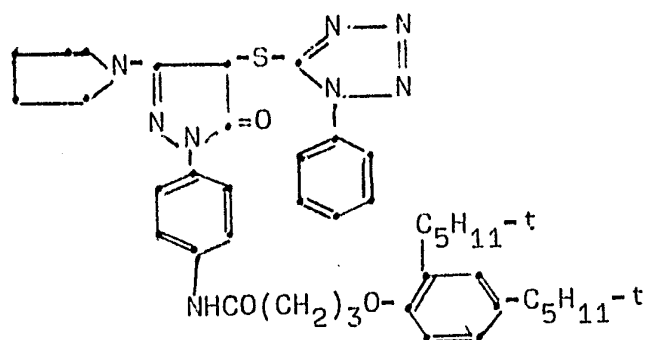
TE-28



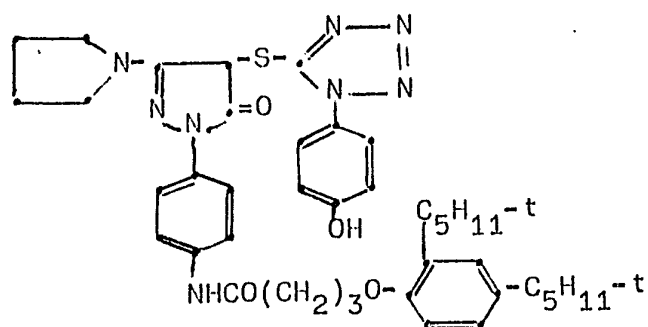
TE-29



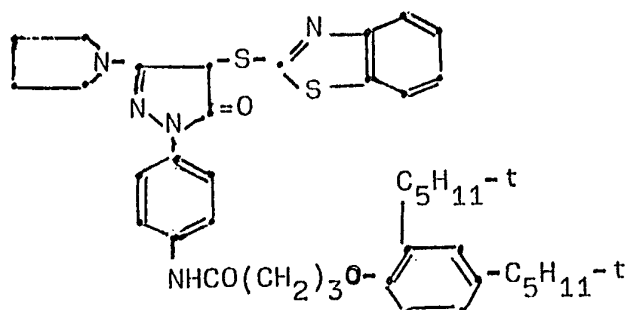
TE-30



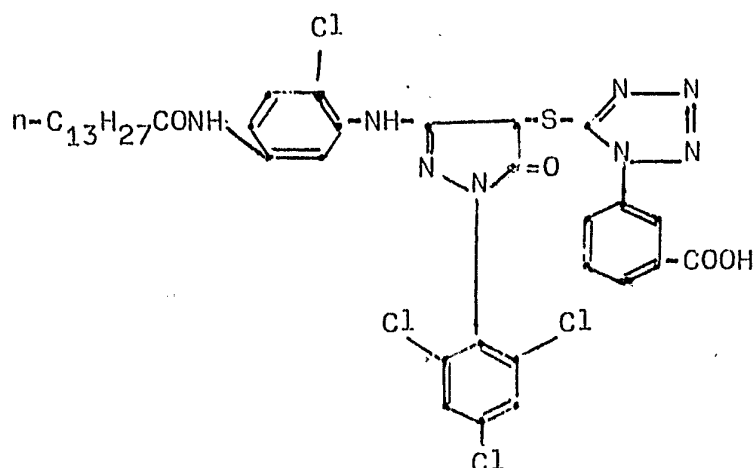
TE-31



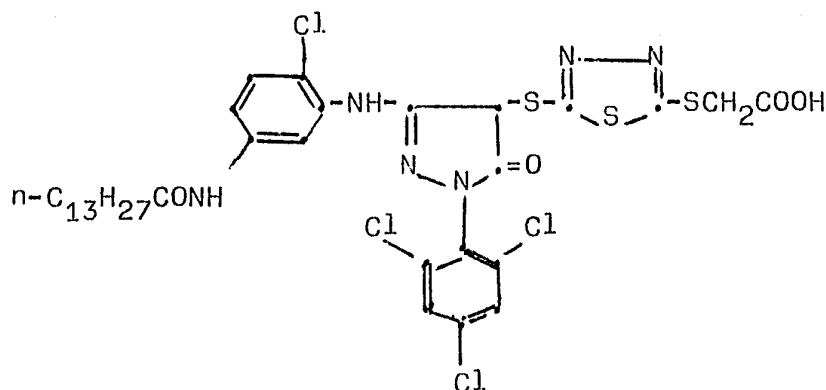
TE-32



TE-36



TE-37



Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Synthese der Verbindung TE-1

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

6,01 g (0,05 mol) Acetophenon und 17,72 g (0,05 mol) Bis-(1-Phenyl-tetrazol-5-yl)disulfid werden unter Rühren in 50 ml Eisessig gelöst und die Reaktionsmischung unter weiterem Rühren 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Ablauf der Reaktionszeit läßt man auf Raumtemperatur abkühlen. Der ausgeschiedene gelbe Niederschlag wird über eine Glasfilternutsche abgesaugt und mit 20 ml eiskaltem Methanol nachgewaschen.

Das Rohprodukt wird aus 20 ml Methanol umkristallisiert. Man erhält 3,2 g (21 % der Theorie) eines weißen, feinkristallinen Produktes vom Schmelzpunkt 115–118°C.

Elementaranalyse berechnet für $C_{15}H_{12}N_4OS$:

% C = 60,79; % H = 4,08; % N = 18,91; % S = 10,82;

gefunden:

% C = 60,62; % H = 3,97; % N = 18,53; % S = 10,73.

Beispiel 2

Synthese der Verbindung TE-5

 α -Benzoyl- α -[(1-phenyltetrazol-5-yl)thio]-4-[N-(4-methylphenyl)-N- γ -phenylpropyl)sulfamoyl]acetanilid

5,27 g (0,01 mol) α -Benzoyl-4-[N-(4-methylphenyl)-N-(γ -phenylpropyl)sulfamoyl]acetanilid und 3,55 g (0,01 mol) Bis-(1-phenyltetrazol-5-yl)disulfid werden zusammen mit 5 ml Dimethylsulfoxid unter Rühren auf 150°C erwärmt. Nach 30 Minuten läßt man abkühlen und versetzt die Mischung mit 50 ml Wasser und 50 ml 2N Natriumcarbonatlösung. Man erhält eine plastische Masse, die in 50 ml Eisessig gelöst wird. Die so erhaltene Lösung tropft man langsam und unter Rühren in 800 ml Wasser, dem 10 g Natriumchlorid zugesetzt wurde, ein, wobei das Produkt als gelblicher Feststoff ausfällt. Dieser wird auf einer Glasfilternutsche abgesaugt, mit 400 ml Wasser gewaschen und getrocknet.

6,7 g des so erhaltenen Rohproduktes werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung mit 20 ml 1N Natriumcarbonatlösung extrahiert. Nachdem die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet wurde, destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und bringt den Rückstand durch Zusatz verdünnter Essigsäure zur Kristallisation. Es wird abgesaugt, mit reichlich Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,05 g (58 % der Theorie) eines blaßgelb gefärbten amorphem Produktes vom Schmelzpunkt 75–83°C.

Elementaranalyse berechnet für $C_{38}H_{34}N_6O_4S_2$:

% C = 64,94; % H = 4,88; % N = 11,96; % S = 9,12;

gefunden:

% C = 65,38; % H = 4,84; % N = 12,03; % S = 9,21.

Beispiel 3

Synthese der Verbindung TE-21

4-Phenyl-5-[(1-phenyltetrazol-5-yl)thio]thiazolin-2-on

8,86 g (0,05 mol) 4-Phenylthiazolin-2-on und 17,72 g (0,05 mol) Bis-(1-phenyltetrazol-5-yl)disulfid werden unter Rühren in 150 ml Acetonitril gelöst. Die Lösung wird unter weiterem Rühren 10 Stunden am Rückfluß erhitzt, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt, der nach Ablauf der Reaktionszeit und Abkühlen der Reaktionsmischung abgesaugt und mit 50 ml eiskaltem Acetonitril gewaschen wird.

Das gut getrocknete Rohprodukt wird aus 150 ml n-Butanol umkristallisiert; dabei erhält man 10,1 g (57 % der Theorie) eines weißen Feststoffes vom Schmelzpunkt 173–176 °C.

Elementaranalyse berechnet für $C_{16}H_{11}N_5OS_2$:

% C = 54,37; % H = 3,14; % N = 19,82; % S = 18,14;

gefunden:

% C = 54,86; % H = 3,40; % N = 19,83; % S = 18,21.

Beispiel 4

Synthese der Verbindung TE-24

1-Phenyl-3-methyl-4-[(1-phenyltetrazol-5-yl)thio]pyrazolin-5-on

4,35 g (0,025 mol) 1-Phenyl-3-methylpyrazolin-5-on und 8,86 g (0,025 mol) Bis-(1-Phenyltetrazol-5-yl)disulfid werden gemeinsam in 80 ml Acetonitril gelöst und die Mischung unter Rühren 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Bereits in der Siedehitze fällt ein weißer Feststoff aus. Durch Abkühlen der Reaktionsmischung wird die Ausfällung vervollständigt, der Niederschlag abgesaugt und mit 50 ml eiskaltem Acetonitril nachgewaschen.

Man erhält 8,0 g (91 % der Theorie) eines weißen, kristallinen Produktes vom Schmelzpunkt 185–188 °C.

Elementaranalyse berechnet für $C_{17}H_{14}N_6OS$:

% C = 58,27; % H = 4,03; % N = 23,99; % S = 9,15;

gefunden:

% C = 58,06; % H = 4,23; % N = 23,82; % S = 9,25.

Die Acetonitril-Mutterlauge wird im Vakuum bis zur Trockne eingengt und der Rückstand mit 85 ml einer 2,5%igen Natriumacetatlösung extrahiert.

Nachdem diese Lösung klärfiltriert wurde, säuert man das Filtrat mit 15 ml 2 N Salzsäure an. Der ausgefallene, flockige Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Man erhält 3,0 g (67 % der Theorie) 1-Phenyl-5-mercaptotetrazol, welches nach Rückoxydation zum Disulfid erneut in dem Verfahren Eingang finden kann.

Beispiel 5

Synthese der Verbindung TE-25

1-Phenyl-3-methyl-4-[(2-mercapto-1.3.4-thiadiazol-5-yl)thio]pyrazolin-5-on

8,71 g (0,05 mol) 1-Phenyl-3-methylpyrazolin-5-on und 14,92 g (0,05 mol) Bis-(2-Mercapto-1.3.4-thiadiazol-5-yl)disulfid werden in 150 ml Acetonitril unter Rühren 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es fällt ein zitronengelber Niederschlag aus, der nach Abkühlen der Reaktionsmischung abgesaugt und danach mit 50 ml eiskaltem Acetonitril und 50 ml eiskaltem Methanol gewaschen wird. Nach Trocknung erhält man 15,2 g (94 % der Theorie) eines gelben, feinkristallinen Produktes vom Schmelzpunkt 209–213 °C.

Elementaranalyse berechnet für $C_{12}H_{10}N_4OS_3$:

% C = 44,70; % H = 3,13; % N = 17,38; % S = 29,83;

gefunden:

% C = 44,71; % H = 3,18; % N = 17,19; % S = 29,67.

Beispiel 6

Synthese der Verbindung TE-27

1-[(4-Acetamido)phenyl]-3-ethoxy-4-[(1-phenyltetrazol-5-yl)thio]pyrazolin-5-on

10,4 g (0,04 mol) 1-[(4-Acetamido)phenyl]-3-ethoxypyrazolin-5-on und 14,5 g (0,041 mol) Bis-(1-Phenyltetrazol-5-yl)disulfid werden unter Rühren in 300 ml Eisessig eingetragen. Man läßt die Reaktionsmischung 24 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Der gebildete Niederschlag wird über eine Glasfilternutsche abgesaugt und mit wenig Eisessig nachgewaschen.

Das Rohprodukt wird nach Trocknung aus Ethanol umkristallisiert. Dabei erhält man 12,8 g (73 % der Theorie) eines hellbeigen, kristallinen Produktes vom Schmelzpunkt 167–172 °C.

Elementaranalyse berechnet für $C_{20}H_{19}N_5O_3S$:

% C = 54,91; % H = 4,38; % N = 22,41; % S = 7,33;

gefunden:

% C = 55,02; % H = 4,30; % N = 22,38; % S = 7,18.

Stellt man die Verbindung TE-27 nach dem Sulfenylchlorid-Verfahren her, so beträgt die Ausbeute nur 44 % der Theorie! Das Eisessig-Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockne eingengt und der Rückstand mit einer 1%igen Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die Lösung wird vorsichtig mit 1 N Salzsäure angesäuert, der weiße, flockige Niederschlag abgesaugt, mit reichlich Wasser nachgewaschen und getrocknet. Kristallisiert man diesen aus Benzen um, so erhält man 5,1 g (71 % der Theorie) 1-Phenyl-5-mercaptotetrazol zurück, welches nach Rückoxydation zum Disulfid erneut eingesetzt werden kann.

Beispiel 7

Synthese der Verbindung TE-30

AM{4-[γ-(2.4-Di-tert-amylphenoxy)butyramido]phenyl}-3-pyrrolidino-4-[(1-phenyltetrazol-5-yl)thio]pyrazolin-5-on

6,83 g (0,0125 mol) 1-(4-[γ-(2.4-Di-tert-amylphenoxy)-butyramido]phenyl)-3-pyrrolidinopyrazolin-5-on und 4,43 g (0,0125 mol) Bis-(1-Phenyltetrazol-5-yl)disulfid werden unter Rühren in 100 ml Acetonitril suspendiert und die Mischung 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der ausgeschiedene, weiße Niederschlag abgesaugt und mit 50 ml eiskaltem Acetonitril gewaschen.

Das getrocknete Produkt wird dann aus 550ml Methanol umkristallisiert, wobei man 7,4g (82% der Theorie) eines weißen, feinkristallinen Produktes vom Schmelzpunkt 138–142°C erhält.

Elementaranalyse berechnet für $C_{40}H_{50}N_8O_3S$:

% C = 66,45; % H = 6,97; % N = 15,50; % S = 4,43;

gefunden:

% C = 66,66; % H = 7,07; % N = 15,04; % S = 4,49.

Nach dem Sulfenylchlorid-Verfahren beträgt die Ausbeute für TE-30 nur 58% der Theorie.

Das Acetonitril-Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Den Rückstand extrahiert man mit 55ml 2%iger Natriumacetatlösung. Nach Klärfiltration wird das Filtrat mit 8ml 2N Salzsäure versetzt und der gebildete flockige, weiße Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet. So erhält man 1,7g (76% der Theorie) 1-Phenyl-5-mercaptotetrazol zurück, das nach Oxydation zum Disulfid wieder verwendet werden kann.

Beispiel 8

Synthese der Verbindung TE-31

1-(4-[γ-(2,4-Di-tert-amyloxy)butyramido]phenyl)-3-pyrrolidino-4-([1-(4-Hydroxyphenyl)tetrazol-5-yl]thio)pyrazolin-5-on 10,9g (0,02 mol) 1-(4-[γ-(2,4-Di-tert-amyloxy)butyramido]phenyl)-3-pyrrolidinopyrazolin-5-on und 8,1g (0,021 mol) Bis[1-(4-Hydroxyphenyl)tetrazol-5-yl]disulfid werden in 100ml Acetonitril suspendiert und das Gemisch 24 Stunden bei einer Temperatur von 45°C gerührt. Dabei bildet sich aus der zunächst braunen Suspension ein weißer Niederschlag. Man läßt abkühlen, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit 10ml eiskaltem Acetonitril nach.

Das gut getrocknete Rohprodukt wird 2–3 Stunden mit einer 1%igen Natriumcarbonatlösung ausgerührt, erneut abgesaugt, salzfrei gewaschen und getrocknet. Danach kristallisiert man aus Methanol um, wobei man 10,2g (69% der Theorie) eines weißen, kristallinen Feststoffes vom Schmelzpunkt 182–185°C erhält.

Elementaranalyse berechnet für $C_{40}H_{50}N_8O_4S$:

% C = 65,01; % H = 6,82; % N = 15,16; % S = 4,34;

gefunden:

% C = 65,54; % H = 6,90; % N = 15,24; % S = 4,28.

Wird die Verbindung TE-31 nach dem Sulfenylchlorid-Verfahren hergestellt, so erhält man eine Ausbeute von 57% der Theorie.

Die Acetonitril-Mutterlauge wird mit Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand mit 50ml einer 1%igen Natriumcarbonatlösung extrahiert. Diese Lösung wird vorsichtig mit 1N Salzsäure angesäuert, wobei ein weißer flockiger Niederschlag ausfällt, der abgesaugt, gewaschen und getrocknet wird. Auf diese Weise erhält man 1,2g (31% der Theorie) 1-(4-Hydroxyphenyl)-5-mercaptotetrazol zurück, das nach Rückoxydation zum entsprechenden Disulfid für die nächste Umsetzung eingesetzt werden kann.

Beispiel 9

Synthese der Verbindung TE-32

1-(4-[γ-(2,4-Di-tert-amyloxy)butyramido]phenyl)-3-pyrrolidino-4-([benzthiazol-2-yl]thio)pyrazolin-5-on 6,85g (0,0125 mol) 1-(4-[γ-(2,4-Di-tert-amyloxy)butyramido]phenyl)-3-pyrrolidinopyrazolin-5-on und 4,16g (0,0125 mol) Bis-(Benzthiazol-2-yl)disulfid werden in 100ml Acetonitril 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung saugt man den ausgeschiedenen, beigen Niederschlag ab und wäscht mit 50ml eiskaltem Acetonitril nach. Das getrocknete Rohprodukt wird anschließend aus 100ml n-Propanol umkristallisiert. Man erhält 5,2g (58% der Theorie) eines hellbeige gefärbten Feststoffes vom Schmelzpunkt 171–174°C.

Elementaranalyse berechnet für $C_{40}H_{49}N_9O_3S_2$:

% C = 67,48; % H = 6,94; % N = 9,84; % S = 9,01;

gefunden:

% C = 67,63; % H = 6,72; % N = 9,48; % S = 8,97.