



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 248 589 A1

4(51) C 07 D 249/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

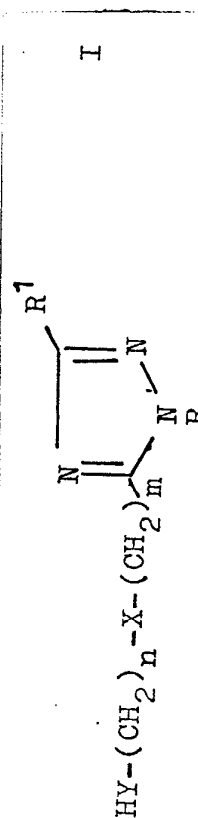
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 289 578 4 (22) 24.04.86 (44) 12.08.87

(71) Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung, 1080 Berlin, Unter den Linden 6, DD
 (72) Pätzelt, Michael, Dipl.-Chem.; Liebscher, Jürgen, Doz. Dr. sc. nat. Dipl.-Gewerbelehrer, DD

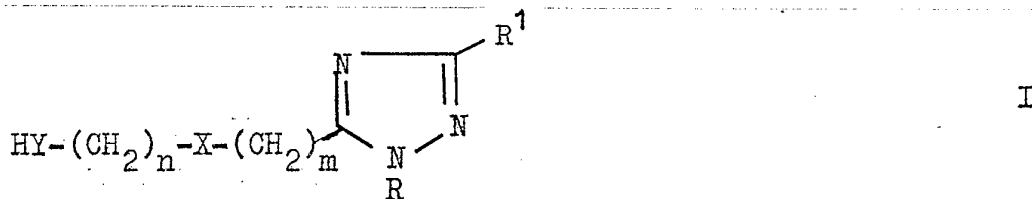
(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,2,4-Triazolen

(57) Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,2,4-Triazolen. Derartige Verbindungen besitzen Bedeutung für die Herstellung von Pharmaka mit magensaftsekretionshemmender Wirkung sowie von Farbstoffen. Mit der Erfindung soll erreicht werden, bisher unbekannte substituierte 1,2,4-Triazole in einfacher Weise zugänglich zu machen, die in 5-Position eine gesättigte Seitenkette mit mindestens 4 Gliedern tragen, wobei mindestens das letzte ein Heteroatom darstellt. Dies geschieht erfindungsgemäß in der Weise, daß ein Hydrazin mit einem Thioamidderivat, einem Salz, einem Imidsäurederivat beziehungsweise mit einem Nitril zu einem substituierten 1,2,4-Triazol der allgemeinen Formel I umgesetzt wird. Die Erfindung ist in der chemischen und pharmazeutischen Industrie einsetzbar. Formel I



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,2,4-Triazolen der allgemeinen Formel I,



in der R und R¹ gleich oder verschieden Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest oder R¹ eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe, X und Y gleich oder verschieden Sauerstoff, Schwefel oder einen Aminrest und m 0, 1, 2 oder 3 und n 1, 2, 3 oder 4 bedeuten oder X für eine substituierte oder unsubstituierte Methylengruppe steht und m 0, 1, 2 oder 3 und n 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeuten, wobei in jedem Fall die Summe von m + n mindestens 2 betragen muß, **dadurch gekennzeichnet**, daß

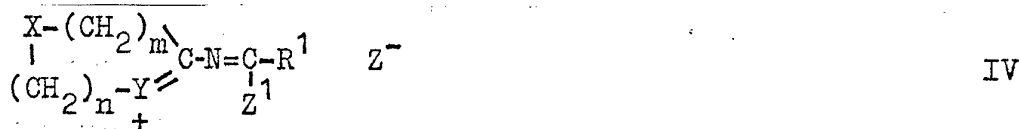


mit der für R erklärten Bedeutung
mit einem Thioamiderivat der allgemeinen Formel III



mit der für R¹, X, Y, m und n erklärten Bedeutung umgesetzt oder daß

b) ein Hydrazin der allgemeinen Formel II mit der für R erklärten Bedeutung mit einem Salz der allgemeinen Formel IV



mit der für R¹, X, n und m erklärten Bedeutung und in der Y ein substituiertes Stickstoffatom, Z⁻ ein Säurerestanion, wie zum Beispiel Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₃SO₄⁻, BF₄⁻ oder ClO₄⁻, und Z¹ eine Abgangsgruppe, wie beispielsweise eine substituierte oder unsubstituierte Mercaptogruppe oder ein Halogen darstellen, zu einem substituierten 1,2,4-Triazol der allgemeinen Formel I, wobei Y einen Aminrest bedeutet, umgesetzt oder daß

c) ein Hydrazin der allgemeinen Formel II mit der für R erklärten Bedeutung mit einem Imidsäurederivat der allgemeinen Formel V



mit der für X, R¹, n und m erklärten Bedeutung und in der Y für ein Stickstoffatom und Z¹ für eine Abgangsgruppe, wie beispielsweise eine substituierte Mercaptogruppe oder ein Halogen steht, zu einem substituierten 1,2,4-Triazol der allgemeinen Formel I, wobei Y eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe bedeutet, umgesetzt oder daß

d) Hydrazin mit einem Nitril der allgemeinen Formel VI



mit der für X, Y, m und n erklärten Bedeutung zu einem substituierten 1,2,4-Triazol der allgemeinen Formel I, wobei R¹ eine Aminogruppe und R Wasserstoff bedeuten, umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß gegebenenfalls in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, beispielsweise von Acetonitril, Dimethylformamid, Dioxan, Chloroform oder eines Alkohols, umgesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser umgesetzt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 a, **dadurch gekennzeichnet**, daß gegebenenfalls in Gegenwart eines Alkylierungsmittels, beispielsweise eines Alkylhalogenids oder eines Dialkylsulfats umgesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,2,4-Triazolen. Derartige Verbindungen besitzen Bedeutung für die Herstellung von Pharmaka mit magensaftsekretionshemmender Wirkung und von Azofarbstoffen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

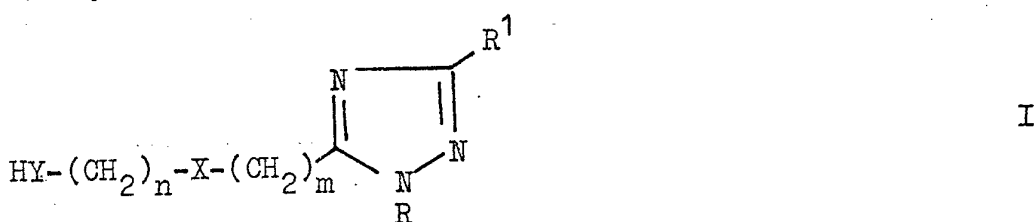
Es ist allgemein bekannt, daß sich 1,2,4-Triazole durch Umsetzung von Hydrazinen mit Diacylaminen [A. Einhorn et al.: Liebigs Ann. Chem. **343**, 233 (1905)] oder Derivaten von Diacylaminen, wie zum Beispiel N-Acylamidinen [Y. Lin et al.: J. Org. Chem. **44**, 4160 (1979); U. Bechstein, J. Liebscher: DD 227 703], 2-Aza-3-chlorpropeniminiumsalzen [J. Liebscher, A. Rumler: J. prakt. Chem. **326**, 311 (1984)] oder N-Acylimidoestern [M. A. Perez et al.: Synthesis **1983**, 483] herstellen lassen. Diese Verfahren eignen sich nicht zur Herstellung von substituierten 1,2,4-Triazolen, die in 5-Position eine gesättigte Seitenkette mit mindestens 4 Gliedern tragen, wobei mindestens das letzte ein Heteroatom darstellt. Einmal sind für derartige substituierte 1,2,4-Triazole keine Ausgangsprodukte bekannt und zum anderen ist bei einer eventuell denkbaren Synthese derartiger Ausgangsprodukte mit konkurrierenden Ringschlußreaktionen zu rechnen, die zu gesättigten Verbindungen führen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, bisher unbekannte substituierte 1,2,4-Triazole, die in 5-Position eine gesättigte Seitenkette mit mindestens 4 Gliedern tragen, wobei mindestens das letzte ein Heteroatom darstellt, in einfacher Weise herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, ein einfaches Verfahren zur Herstellung bisher unbekannter substituiertes 1,2,4-Triazole zu entwickeln, das es gestattet, Vertreter zugänglich zu machen, die in 5-Position eine gesättigte Seitenkette mit mindestens 4 Gliedern tragen, wobei mindestens das letzte ein Heteroatom darstellt. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß substituierte 1,2,4-Triazole der allgemeinen Formel I,



in der R und R¹ gleich oder verschieden Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest oder R¹ eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe, X und Y gleich oder verschieden Sauerstoff, Schwefel oder einen Aminrest und m 0, 1, 2 oder 3 und n 1, 2, 3 oder 4 bedeuten oder X für eine substituierte oder unsubstituierte Methylengruppe steht und m 0, 1, 2 oder 3 und n 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeuten, wobei in jeden Fall die Summe von m + n mindestens 2 betragen muß, hergestellt werden durch Umsetzung eines Hydrazins der allgemeinen Formel II



mit der für R erklärten Bedeutung mit einem Thioamidderivat der allgemeinen Formel III



mit der für R^1 , X, Y, m und n erklärten Bedeutung gegebenenfalls in Gegenwart eines Alkylierungsmittels, wie zum Beispiel einem Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel oder Wasser. Substituierte 1,2,4-Triazole der allgemeinen Formel I, in der Y einen Aminrest darstellt, lassen sich erfindungsgemäß auch herstellen durch Umsetzung eines Hydrazins der allgemeinen Formel II mit der für R erklärten Bedeutung mit einem Salz der allgemeinen Formel IV



mit der für R^1 , X, m und n erklärten Bedeutung und in der Y ein substituiertes Stickstoffatom, Z^- ein Säurerestanion, wie zum Beispiel Cl^- , Br^- , I^- , CH_3SO_4^- , BF_4^- oder ClO_4^- , und Z^1 eine Abgangsgruppe, wie beispielsweise eine substituierte oder unsubstituierte Mercaptogruppe oder ein Halogen, darstellen, oder mit einem Imidsäurederivat der allgemeinen Formel V



mit der für X, R^1 , m und n erklärten Bedeutung und in der Y für ein Stickstoffatom und Z^1 für eine Abgangsgruppe, wie zum Beispiel eine substituierte Mercaptogruppe oder ein Halogen stehen, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel oder Wasser. Schließlich lassen sich erfindungsgemäß substituierte 1,2,4-Triazole der allgemeinen Formel I, in der R^1 eine Aminogruppe und R Wasserstoff darstellen, auch durch Umsetzung von Hydrazin mit einem Nitril der allgemeinen Formel VI



mit der für X, Y, m und n erklärten Bedeutung

gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel oder Wasser herstellen.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist einfach und benötigt nur einen Verfahrensschritt. Es gestattet, substituierte 1,2,4-Triazole herzustellen, die in 5-Position eine gesättigte Seitenkette mit mindestens 4 Gliedern tragen, wobei mindestens das letzte ein Heteroatom darstellt. Die Produkte fallen in solcher Reinheit an, daß sie durch einfaches Umkristallisieren in eine analysenreine Form gebracht werden können. Überraschenderweise werden in einer Reaktion sowohl die durch ein Heteroatom substituierte Seitenkette als auch gleichzeitig das 1,2,4-Triazolgerüst gebildet, obwohl keines dieser Strukturelemente in den verwendeten Ausgangsprodukten vorhanden ist. Die eingesetzten Ausgangsprodukte sind bis auf Verbindung VI ($X=Y=S$; $n=2$; $m=0$) bisher unbekannt. Die hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind ebenfalls neu und besitzen Bedeutung für die Herstellung von Pharmaka mit magensaftsekretionshemmender Wirkung sowie von Farbstoffen.

Ausführungsbeispiele

Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten substituierten 1,2,4-Triazole der allgemeinen Formel I sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Variante A

Eine Mischung von 0,1 Mol Nitril der allgemeinen Formel VI und 0,2 Mol 70% Hydrazinhydrat wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Das beim Abkühlen ausfallende Endprodukt der allgemeinen Formel I wird abgesaugt und umkristallisiert.

Variante B

0,1 Mol eines Salzes der allgemeinen Formel IV ($Z^1 = \text{SCH}_3$; $Z^- = \text{I}^-$) werden in wenig Acetonitril gelöst und mit 0,12 Mol eines Hydrazins der allgemeinen Formel II versetzt. Die Mischung wird 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Der nach weitgehendem Abdestillieren des Lösungsmittels entstehende Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

Variante C

Eine Mischung von 0,1 Mol eines Salzes der allgemeinen Formel IV ($Z^1 = \text{SCH}_2\text{CH}_3$; $Z^- = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_4^-$) und 1 Mol 70% Hydrazinhydrat wird 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt und analog Variante B aufgearbeitet.

Variante D

Analog Variante B, jedoch wird ein Salz der allgemeinen Formel IV ($Z^1 = \text{Cl}$; $Z^- = \text{ClO}_4^-$) eingesetzt.

Variante E

0,1 Mol Thioamidderivat der allgemeinen Formel III werden mit 100 ml Acetonitril und 0,1 Mol Dimethylsulfat versetzt. Die Mischung wird 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlung mit 0,12 Mol Hydrazin der allgemeinen Formel II versetzt. Die Mischung wird weitere 15 Minuten gekocht und dann auf die Hälfte eingeeengt. Das Endprodukt wird abgesaugt und umkristallisiert.

Variante F

Eine Mischung von 0,1 Mol Thioamidderivat der allgemeinen Formel III und 1 Mol 70% Hydrazinhydrat wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und analog Variante B aufgearbeitet.

Variante G

Analog Variante B, jedoch wird 0,1 Mol eines Imidsäurederivates der allgemeinen Formel V ($Z^1 = \text{SCH}_3$) eingesetzt.

Variante H

Analog Variante A, jedoch werden 50 ml Acetonitril als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 1: Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten substituierten 1,2,4-Triazole der allgemeinen Formel I

R ¹	R	X	Y	m	n	Schmp. °C	Ausb./Var. % d. Th.
NH ₂	H	CH ₂	NH	0	2	143–145 (Acetonitril)	52/A 57/G
NH ₂	H	CH ₂	NH	0	4	147–149 (Wasser)	49/A
NH ₂	H	S	S	0	2	155–159 ¹⁾ (Wasser)	43/H
NH ₂	C ₆ H ₅	CH ₂	NCH ₃	2	0	83–85 (Wasser)	49/B
NHC ₆ H ₅	H	CH ₂	NCH ₃	2	0	184–185 (Wasser)	61/C 28/F
NHC ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂	NCH ₃	1	1	238–240 (Wasser)	36/E
4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₂	NCH ₃	1	1	146–148 (Wasser)	40/E
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ ²⁾	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₂	NCH ₃	0	2	230–232 (Ethanol)	71/B 63/D

¹ Substanz schmilzt unter Zersetzung² Substanz liegt als Hydrojodid vor. Der Mischung wird gegebenenfalls Jodwasserstoffsäure zugesetzt.