



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 217 517 A1

3(51) C 07 D 285/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

-
- | | | | | | |
|------|-----------------------|------|----------|------|----------|
| (21) | WP C 07 D / 250 233 6 | (22) | 27.04.83 | (44) | 16.01.85 |
|------|-----------------------|------|----------|------|----------|
-
- | | |
|------|---|
| (71) | Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD |
| (72) | Martin, Dieter, Prof. Dr. rer. nat. habil. Dipl.-Chem.; Graubau, Heinz, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD |
-
- | | |
|------|---|
| (54) | Verfahren zur Herstellung von 3-substituierten 5-Amino-1,2,4-thiadiazolen |
|------|---|
-

(57) 3-substituierte 5-Amino-1,2,4-thiadiazole sind als Antimalaria-Mittel auf dem pharmazeutischen Gebiet und als Wirkstoffe im Pflanzenschutzsektor insbesondere als Fungizide, Herbizide, Bakterizide, Algizide, Nematizide und Nitrifikationshemmer von Interesse. Die bekannten Verfahren zu ihrer Herstellung haben ökonomische und verfahrenstechnische Nachteile, beispielsweise den Verlust aller vier Chloratome des eingesetzten Trichlormethansulfonylchlorids im Endprodukt, die Notwendigkeit mehrerer Verfahrensstufen oder die Verwendung instabiler N-Halogenverbindungen als Zwischenprodukt. Es wurde ein grundsätzlich neues Verfahren entwickelt, das von einfachen Vorprodukten ausgeht und in einer Stufe die gewünschten 3-substituierten 5-Amino-1,2,4-thiadiazole in guten Ausbeuten durch Umsetzung von Cyanverbindungen mit 5-Amino-thiadiazolen liefert. Durch vorgegebene Verfahrensführung werden 1,2,4-Thiadiazole mit unterschiedlichem Substituentenmuster selektiv hergestellt.

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von 3-substituierten 5-Amino-1,2,4-thiadiazolen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-substituierten 5-Amino-1,2,4-thiadiazolen, die als Wirkstoffe für biozide Mittel, insbesondere als Fungizide, Herbizide, Bacterizide, Algizide, Nematizide und Antimalariamittel sowie als Nitrifikationshemmer von Interesse sind /s. beispielsweise R. Wegler "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel" 6, 397 (1981)/.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Zur Herstellung 3-substituierter 5-Amino-1,2,4-thiadiazole existieren verschiedene Verfahren.

Durch Oxidation von Thiocarbamoylguanidinen mit Wasserstoffperoxid werden 1,2,4-Thiadiazole erhalten, die in 3-Stellung eine Amino- und in 5-Stellung eine Alkylaminogruppe tragen (F. Kurzer, J. Chem. Soc. 1955, 2288). Das Verfahren ist auf die Herstellung der 3-Amino-Verbindungen beschränkt.

Durch Halogenierung von O-Alkyl- bzw. O-Aryl-isoharnstoffen zu den entsprechenden N-Halogenverbindungen, anschließende Umsetzung mit Alkalirhodaniden und nachfolgende Cyclisierung werden 3-Alkoxy(aroxy)-5-amino-1,2,4-thiadiazole er-

halten (J. Goerdeler und F. Bechlars, Chem. Ber. 88, 843 (1955)).

Aus Amidinen wie Benzamidin oder Trichloracetamidin und Trichlormethansulfenylchlorid lassen sich die entsprechenden 5-Chlor-1,2,4-thiadiazole erhalten, in denen das Chloratom durch andere O-, S- oder N-funktionelle Gruppierungen ersetzt werden kann /J. Goerdeler, H. Groschopp und U. Sommerlad, Chem. Ber. 90, 182 (1957); E. F. Elslager, J. Johnson und L. M. Werbel, J. Heterocycl. Chem. 10, 611 (1973); US-PS 3 260 588; US-PS 3 260 725; US-PS 3 884 929; US-PS 3 890 338; DE-OS 16 20 101; FR-PS 1 339 238; BE-PS 624 636; JP-OS 72 04 964; H. A. Schroeder et al., J. Org. Chem. 27, 2589 (1962)).

Ein weiteres Verfahren besteht in der N-Bromierung von Trichloracetamidin und nachfolgender Umsetzung mit einem Isothiocyanat (US-PS 4 107 377).

Die genannten Verfahren erbringen die 1,2,4-Thiadiazole in zum Teil guten Ausbeuten, sie haben aber ökonomische und verfahrenstechnische Nachteile, wie den Verlust aller vier Chloratome des eingesetzten Trichlormethylsulfenylchlorids im Endprodukt, die Notwendigkeit mehrerer Verfahrensstufen oder die Verwendung instabiler N-Halogenverbindungen als Zwischenprodukte.

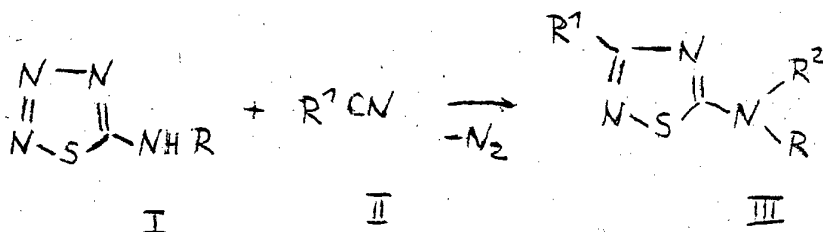
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, 3-substituierte 5-Amino-1,2,4-thiadiazole, ausgehend von ökonomisch vorteilhaften Startprodukten, in einer einstufigen Reaktion unter einfachen Bedingungen herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Dieses Ziel wird durch die Entwicklung eines Herstellungsverfahrens für 3-substituierte 5-Amino-1,2,4-thiadiazole erreicht, indem man erfindungsgemäß 5-Amino-thiatriazole der allgemeinen Formel I, in der R = H, einen Alkylrest oder einen Arylrest, der gegebenenfalls auch substituiert sein kann, bedeutet, mit einer Cyanverbindung der allgemeinen Formel II, in der R¹ einen Trichlormethyl-, Alkoxy- oder einen Aryloxyrest, die gegebenenfalls auch substituiert sein können, bedeutet, in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von -70 bis +40 °C umsetzt und das Reaktionsprodukt in an sich bekannter Weise isoliert.

In den erhaltenen 1,2,4-Thiadiazolen der allgemeinen Formel III haben R und R¹ die oben genannte Bedeutung und R² kann je nach angewandten Reaktionsbedingungen H oder ein C(NH)-R¹-Rest sein, in dem R¹ die oben genannte Bedeutung hat.



Die Bildung der möglichen 1,2,4-Thiadiazole III läßt sich aus den entsprechenden Ausgangsprodukten durch die Reaktionsbedingungen, die Mengenverhältnisse von I und II und die Reaktionstemperatur genau steuern.

Läßt man zu 1 Moläquiv. I (R = H) bei 0 °C 1 Moläquiv. II zutropfen, so entstehen 1,2,4-Thiadiazole III mit R = R² = H (Methode A).

Trägt man 1 Moläquiv. I (R = H) in 2 Moläquiv. II bei Temperaturen von 20 °C ein, so entstehen 1,2,4-Thiadiazole III mit R = H, R² = C(NH)R¹ (Methode B).

Läßt man die Verbindungen I und II ($R^1 = \text{OAr}$) im Molverhältnis 1 : 2 reagieren, so entstehen im Temperaturbereich von -70 bis $+40^\circ\text{C}$ Thiadiazole der Formel III ($R^1 = \text{OAr}$, $R^2 = \text{C}(\text{NH})\text{-OAr}$) (Methode C). Bei der nachfolgenden Einwirkung sek. Amine, z. B. Piperidin, erhält man daraus Thiadiazole der Formel III mit $R^2 = \text{H}$ (Methode D).

Bei der Umsetzung von I und II ($R^1 = \text{CCl}_3$) im Temperaturbereich von -70 bis $+40^\circ\text{C}$ entstehen Thiadiazole der Formel III mit $R^2 = \text{H}$ (Methode E).

Die Reaktionen sind in einfacher Weise durch Zusammengeben der Komponenten ausführbar. Als Lösungsmittel sind solche geeignet, die das Aminothiatriazol auch bei niedrigen Temperaturen gut lösen, wie Aceton, Dioxan oder Dimethylformamid. Tertiäre Amine, wie Triethylamin oder Pyridin, katalysieren die Reaktion, sind aber für den Ablauf nicht unbedingt erforderlich. Die Thiadiazole fallen in Ausbeuten von 50 bis 70 % an und können nach bekannten Methoden in einfacher Weise isoliert werden. Die erhaltenen Produkte sind überwiegend neu und in ihrer Struktur durch Elementaranalysen, Massenspektren, ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren gesichert.

Ausführungsbeispiele

Beispiele 1 bis 5 (Methode A)

Zu 01, Mol (10,2 g) 5-Aminothiatriazol I ($R = \text{H}$) in 100 bis 150 ccm Aceton, Dioxan oder DMF werden unter Rühren bei 0 bis 20°C langsam 0,1 Mol II getropft. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wird noch 2 bis 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand nach dem Erstarren umkristallisiert (Tab. 1).

Beispiele 6 bis 8 (Methode B)

In eine Lösung von 0,2 Mol der Cyanverbindung II in 200 bis 300 ccm Aceton, Dioxan oder DMF werden portionsweise unter Rühren bei Raumtemperatur 0,1 Mol (10,2 g) 5-Aminothiatriazol I ($R = H$) eingetragen, wobei durch gelegentliches Kühlen dafür zu sorgen ist, daß die Temperatur $40^{\circ}C$ nicht übersteigt. Die ausgefallenen Verbindungen III ($R = H$, $R^2 = C(NH)-OAr$) werden nach Beendigung der Reaktion abgesaugt. Aus der Mutterlauge lassen sich noch etwa 5 bis 10 % III ($R = R^2 = H$) isolieren (Tab. 2).

Beispiele 9 bis 21 (Methode C)

In eine Lösung von 0,2 Mol der Cyanverbindung II ($R^1 = OAr$) in 200 bis 300 ccm Aceton, Dioxan oder DMF werden portionsweise unter Rühren bei Raumtemperatur 0,1 Mol I eingetragen, wobei die Temperatur $40^{\circ}C$ nicht übersteigen darf. Die ausgefallenen Verbindungen werden abgesaugt und durch Umkristallisation gereinigt (Tab. 3).

Beispiele 22 bis 27 (Methode D und E)

0,1 Mol der 1,2,4-Thiadiazole III ($R^1 = OAr(Alk)$) werden in 150 ccm Ethanol und 0,1 Mol Piperidin oder Morpholin suspendiert und ca. 1 Stunde auf 20 bis $70^{\circ}C$ erwärmt. Nach dem Abkühlen kristallisiert das 1,2,4-Thiadiazol III ($R^1 = OAr(Alk)$, $R^2 = H$) aus. Man saugt ab und kristallisiert aus den in Tab. 4 angegebenen Lösungsmitteln um.

Tab. 1: 1,2,4-Thiadiazole III ($R = R^2 = H$)

Beispiel	R^1	Ausbeute (%)	T_p (°C)	Summenf. (Molmasse)	Analys. Ber. C H N	Gef. N
1	C_6H_5O	60	138 - 140 ^{a)}	$C_8H_7N_3OS^d)$ (193,2)		
2	$3-CH_3-C_6H_4O$	65	144 - 145 ^{a)}	$C_9H_9N_3OS$ (207,2)	52,16 4,38	20,27
					52,04 4,30	20,67
3	$4-CH_3O-C_6H_4O$	54	178 - 180 ^{b)}	$C_9H_9N_3O_2S$ (223,2)	48,42 4,06	18,82
					48,79 3,82	18,49
4	$2-Cl-C_6H_4O$	39	166 - 167 ^{c)}	$C_8H_6ClN_3OS$ (227,7)	42,21 2,66	18,46
					42,57 2,67	18,00
5	Cl_3C	92	193 - 194 ^{c)}	$C_3H_2Cl_3N_3S$ (218,5)	16,49 0,92	19,23
					16,56 0,83	18,89

umkristallisiert aus: a) Benzen, b) Benzen/Methanol, c) Chlorbenzen,

d) J. Goerdeler u. F. Bechlars, Chem. Ber. 88, 843 (1955)

Tab. 2: 1,2,4-Thiadiazole III ($R = H$, $R^2 = C(NH)-OAr$)

Beispiel	R^1	Ausbeute (%)	Fp (°C)	Summenf. (Molmasse)	Analyse Ber./Gef. C H N
6	C_6H_5O	35	229 - 230 ^a)	$C_{15}H_{12}N_4O_2S$ (312,3)	57,68 3,87 17,94 57,61 3,68 17,60
7	$4-CH_3-C_6H_4O$	48	255 - 256 ^b)	$C_{17}H_{16}N_4O_2S$ (340,3)	59,98 4,74 16,46 59,76 4,86 16,34
8	$4-CH_3O-C_6H_4O$	42	247 - 248 ^b)	$C_{17}H_{16}N_4O_4S$ (372,4)	54,83 4,33 15,05 54,69 4,21 15,28

umkristallisiert aus: a) Dioxan/Wasser, b) DMF/Wasser.

Tab. 3: 1,2,4-Thiadiazole III ($R^1 = OAr(Alk)$, $R^2 = C(NH)-OAr(Alk)$)

Beispiel	R	R^1	Ausbeute (%)	Fp (°C)	Summenf. (Molmasse)	Analysen Ber./Gef. C H N
9	CH ₃	C ₆ H ₅ O	51	94 ^{a)}	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ S (326,4)	58,88 4,32 17,17 58,64 4,15 16,76
10	CH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ O	45	133 - 135 ^{b)}	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S (386,4)	55,95 4,69 14,50 55,85 4,41 14,27
11	CH ₃	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ O	65	117 - 118 ^{e)}	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₄ O ₂ N ₄ S (464,2)	41,40 2,17 12,07 41,60 2,39 11,68
12	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ O	42	111 - 112 ^{c)}	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S (343,4)	60,33 4,70 16,32 60,15 4,59 16,22
13	n-C ₄ H ₉	Cl ₃ C-CH ₂ O	62	105 - 106 ^{c)}	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₆ N ₄ O ₂ S (479,0)	27,58 2,95 11,70 27,72 2,78 11,45
14	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ O	59	184 - 185 ^{c)}	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₂ S (388,4)	64,93 4,15 14,42 64,87 4,14 14,47
15	C ₆ H ₅	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ O	50	176 - 177 ^{d)}	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₄ S (448,5)	61,59 4,49 12,49 61,46 4,46 12,38
16	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ O	76	154 - 155 ^{e)}	C ₂₃ H ₁₉ FN ₄ O ₂ S (434,5)	63,58 4,21 12,90 63,28 4,33 12,92

Fortsetzung Tab. 3

Beispiel	R	R ¹	Ausbeute (%)	Fp (°C)	Summenf. (Molmasse)	Analysen Ber./Gef. C H N
17	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ O	69	157 - 158 ^e)	C ₂₃ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S (466,5)	59,22 4,11 12,01 59,11 3,93 11,88
18	4-ClC ₆ H ₄	Cl ₃ C-CH ₂ O	68	194 - 195 ^e)	C ₁₃ H ₉ Cl ₇ N ₄ O ₂ S (533,4)	29,27 1,70 10,50 29,31 1,81 10,55
19	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅ O	70	178 - 179 ^d)	C ₂₁ H ₁₅ Cl ₅ N ₄ O ₂ S (422,9)	59,64 3,58 13,25 59,90 3,80 13,22
20	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ O	61	145 - 146 ^d)	C ₂₃ H ₁₉ Cl ₅ N ₄ O ₂ S (450,9)	61,26 4,25 12,43 61,43 4,05 12,88
21	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ O	71	164 - 165 ^e)	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₂ S (402,5)	65,65 4,51 13,92 65,44 4,22 13,92

umkristallisiert aus: a) Methanol, b) Ethanol, c) Dioxan/Aceton/Wasser,

d) Aceton/Wasser, e) Dioxan/Ethanol/Wasser

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 3-substituierten 5-Amino-1,2,4-thiadiazolen, gekennzeichnet dadurch, daß man 5-Aminothiatriazole mit Cyanverbindungen im Temperaturbereich von -70 bis $+40$ °C in einem organischen Lösungsmittel gegebenenfalls unter Zusatz eines tertiärenamins umsetzt und das Reaktionsprodukt in an sich bekannter Weise isoliert.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 5-Aminothiatriazol der Formel I ($R = H$) mit einer Cyanverbindung der allgemeinen Formel II im Molverhältnis 1 : 1 bei 0 bis 20 °C zu 1,2,4-Thiadiazolen der allgemeinen Formel III ($R = R^2 = H$) in einem Lösungsmittel umsetzt.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 1 Moläquivalent 5-Aminothiatriazol der Formel I ($R = H$) in 2 Moläquivalente einer Cyanverbindung der Formel II in einem Lösungsmittel bei 20 bis 40 °C zu 1,2,4-Thiadiazolen der allgemeinen Formel III ($R = H$, $R^2 = C(NH)-OAr$) umsetzt.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man ein 5-Aminothiatriazol der allgemeinen Formel I mit einer Cyanverbindung der Formel II ($R^1 = OAr$) im Molverhältnis 1 : 2 in einem Lösungsmittel bei -70 bis $+40$ °C zu 1,2,4-Thiadiazolen der allgemeinen Formel III ($R^1 = OAr$, $R^2 = C(NH)-OAr$) umsetzt.
5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 1,2,4-Thiadiazol der allgemeinen Formel III ($R^1 = OAr$, $R^2 = C(NH)-OAr$) mit einem sekundären Amin in einem Lösungsmittel bei 20 bis 70 °C zu einem 1,2,4-Thiadiazol der allgemeinen Formel III ($R^2 = H$) umsetzt.

6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 5-Aminothiatriazol der allgemeinen Formel I mit einer Cyanverbindung der Formel II ($R^1 = CCl_3$) im Molverhältnis von 1 : 1 in einem Lösungsmittel bei Temperaturen von -70 bis $+40$ °C zu 1,2,4-Thiadiazolen der allgemeinen Formel III ($R^2 = H$) umsetzt.
7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß man als organisches Lösungsmittel vorzugsweise Aceton, Dioxan, Dimethylformamid oder Ethanol verwendet.
8. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Beschleunigung der Reaktion tertiäre Amine als Katalysatoren zusetzt.

Tab. 4: 1,2,4-Thiadiazole III ($R^2 = H$)

Beispiel	R	R ¹	Ausbeute (%)	Tp (°C)	Summenf. (Molmasse)	Analysen Ber. C H N	Gef.
22	C ₆ H ₅	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ O	53	210 - 211 ^{b)}	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ S (299,4)	60,19 4,38 14,04	13,69
23	4-ClC ₆ H ₄	Cl ₃ C-CH ₂ O	73	226 - 227 ^{b)}	C ₁₀ H ₇ Cl ₄ N ₃ OS (359,1)	33,45 1,97 11,70	11,49
24	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅ O	62	213 - 215 ^{b)}	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ OS (303,8)	55,36 3,32 13,83	14,00
25	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ O	63	204 - 205 ^{c)}	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS (283,4)	63,58 4,62 14,83	14,56
26	CH ₃	Cl ₃ C ^{a)}	72	157 - 158 ^{d)}	C ₄ H ₄ Cl ₃ N ₃ S (232,5)	20,66 1,73 18,07	17,91
27	C ₆ H ₅	Cl ₃ C ^{a)}	42	167 - 168 ^{d)}	C ₉ H ₆ Cl ₃ N ₃ S (294,6)	36,69 2,05 14,26	14,04

a) Methode E, hergestellt aus I und Trichloracetnitril analog Methode A;

umkristallisiert aus: b) Dioxan/Wasser, c) Dioxan/Ethanol/Wasser, d) Chlorbenzen