Octrooiraad

(10)A **Terinzagelegging** (11) **7908605**

Nederland (19) **NL**

(54) **Werkwijze voor het bereiden van 5-mercapto-1,2,3-triazolen.**

(51) Int.Cl³.: C07D249/04.

(71) Aanvrager: Schering Aktiengesellschaft te Berlijn en Bergkamen, Bondsrepubliek Duitsland.

(74) Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

(21) Aanvrage Nr. 7908605.

(22) Ingediend 27 november 1979.

(32) Voorrang vanaf 29 november 1978.

(33) Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).

(31) Nummer van de voorrangsaanvrage: P 2852067 .

(23) - -

(61) - -

(62) - -

(43) Ter inzage gelegd 2 juni 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor het bereiden van 5-mercapto-1,2,3-triazolen.

De uitvinding heeft betrekking op een nieuwe werkwijze voor het bereiden van 5-mercapto-1,2,3-triazolen, die als uitgangsverbindingen voor de bereiding van middelen voor het beschermen van planten, alsmede voor het bereiden van geneesmiddelen van belang zijn.

Een werkwijze voor het bereiden van 5-mercapto-1,2,3-triazolen is reeds bekend (J. Goerdeler en G. Gnad, Chem. Ber. 99 (1966) 1618). Deze werkwijze heeft echter het grote nadeel, dat daarbij als uitgangsverbinding 5-amino-1,2,3-thiadiazool wordt toegepast, een verbinding, die niet gemakkelijk toegankelijk is en bovendien niet geheel ongevaarlijk is.

De onderhavige uitvinding heeft tot doel een werkwijze te verschaffen, die een probleemloze bereiding van 5-mercapto-1,2,3-triazolen in slechts weinig trappen en met grote opbrengst mogelijk maakt en in wezen geschikt is voor een technische bereiding van deze categorie van verbindingen zonder isolering van eventuele, uit veiligheidstechnisch oogpunt bedenkelijke tussenprodukten.

Dit doel wordt volgens de uitvinding bereikt door een werkwijze voor het bereiden van 5-mercapto-1,2,3-triazolen met de algemene formule 1, waarin R_1 waterstof of een desgewenst gesubstitueerde C_1-C_4-alkylgroep voorstelt en welke werkwijze gekenmerkt wordt doordat men 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurazide met de formule 2 met een alcohol of fenol met de algemene formule 3, opgelost in een inert organisch oplosmiddel, laat reageren tot de (1,2,3-thiadiazool-5-yl)carbaminezuurester met de algemene formule 4, deze ester met behulp van een door zuur of base gekatalyseerde reactie in het 5-amino-1,2,3-thiadiazool met de algemene formule 5 omzet en de laatstgenoemde verbinding in tegenwoordigheid van basen omlegt en het reactieprodukt volgens een op zichzelf bekende wijze isoleert; waarbij R_2 een desgewenst ge-

substitueerde C_1-C_4-alkylgroep, een desgewenst gesubstitueerde C_5-C_8-cycloalkylgroep, een desgewenst gesubstitueerde aryl-C_1-C_3-alkylgroep of een desgewenst enkel- of meervoudig door C_1-C_6-alkyl en/of halogeen en/of C_1-C_6-alkoxy en/of een nitrogroep en/of een trifluormethylgroep gesubstitueerde aromatische koolwaterstofgroep voorstelt en R_1 de bovenvermelde betekenis bezit.

Voorbeelden van de in de algemene formule 1 met R_1 aangeduide resten zijn: waterstof, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, chloormethyl, methylthiomethyl, hydroxymethyl.

Voorbeelden van de met R_2 aangeduide groepen zijn: alkyl met 1 - 4 koolstofatomen, b.v. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl; C_5-C_8-cycloalkyl, zoals b.v. cyclopentyl, cyclohexyl, 2-methylcyclohexyl, 3-methylcyclohexyl, 4-methylcyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl; aryl-C_1-C_3-alkyl, zoals b.v. benzyl, 4-chloorbenzyl, 2-chloorbenzyl, 4-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 2,4-dichloorbenzyl, 3,4-dichloorbenzyl, 4-methoxybenzyl, α,α-dimethylbenzyl, 1-fenylethyl, 2-fenylethyl, 3-fenylpropyl, 2-fenylpropyl, 1-fenylpropyl; aromatische koolwaterstofgroepen, zoals b.v. fenyl, 4-chloorfenyl, 3-chloorfenyl, 2-chloorfenyl, 2,4-dichloorfenyl, 3,4-dichloorfenyl, pentachloorfenyl, 4-fluorfenyl, 4-methylfenyl, 3-methylfenyl, 2-methylfenyl, 4-nitrofenyl, 3-trifluormethylfenyl, 4-methoxyfenyl, 3-methoxyfenyl.

Bijzondere uitvoeringsvormen van de werkwijze volgens de uitvinding bestaan daarin,

1) dat de omzetting van de 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuuraziden met de formule 2 met alcoholen of fenolen en de formule 3, wordt uitgevoerd bij temperaturen van 20°C tot 180°C, bij voorkeur van 50°C tot 120°C; dat de omzetting wordt uitgevoerd bij het kookpunt van het reactiemengsel; dat equimolaire hoeveelheden van het azide met de formule 2 en van de alcohol of het fenol met de algemene formule 3 worden omgezet; dat de omzetting van het azide met de formule 2 met de alcohol of het fenol

met de formule 3 in één trap plaatsvindt; en dat een 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurazide met de formule 2 wordt toegepast, dat volgens op zichzelf bekende werkwijzen bereid en uit de verkregen reactiemengsels niet geïsoleerd is, zodat ook een continue uitvoering van de werkwijze mogelijk wordt;

2) dat een (1,2,3-thiadiazool-5-yl)-carbaminezuurester met de algemene formule 4 wordt toegepast, die uit de reactiemengsels niet geïsoleerd is; dat een gekatalyseerde reactie bij temperaturen van 0°C tot 150°C, bij voorkeur van 50°C tot 120°C, in het 5-amino-1,2,3-thiadiazool met de algemene formule 5 wordt omgezet, welke verbinding uit de oplossingen waarin zij is ontstaan niet geïsoleerd is;

3) dat een 5-amino-1,2,3-thiadiazool met de formule 5 wordt toegepast, dat uit de verkregen reactiemengsels niet geïsoleerd is en dat een 5-amino-1,2,3-thiadiazool met de formule 5 volgens op zichzelf bekende werkwijzen bij temperaturen van 0°C tot 150°C, bij voorkeur van 50°C tot 120°C, in tegenwoordigheid van basen wordt omgezet in het 5-mercapto-1,2,3-triazool met de algemene formule 1.

De 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuuraziden met de formule 2 kunnen volgens op zichzelf reeds bekende werkwijzen worden bereid, doordat men b.v.

a) 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuren met de formule 6 met chloormierezuuresters me- de algemene formule 7 in een inert oplosmiddel in tegenwoordigheid van zuurbindende middelen tot de gemengde anhydriden met de algemene formule 8 laat reageren en vervolgens omzet met oplossingen van alkaliaziden met de algemene formule 9 of

b) 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurhalogeniden met de algemene formule 10 in inert organische oplosmiddelen met waterige oplossingen van alkaliaziden met de algemene formule 9 omzet of

c) 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurhydraziden met de formule 11 in inerte oplosmiddelen met oplossingen van alkalini-

trieten met de algemene formule 12 of met alkylnitrieten met de algemene formule 13 in tegenwoordigheid van zuur omzet in de 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuuraziden met de formule 2;

waarbij R_1 de bovenvermelde betekenis bezit en R_3 een C_1-C_6-alkylgroep, Me een eenwaardig metaalequivalent, bij voorkeur een natrium-, kalium- of lithiumatoom en X een halogeenatoom, bij voorkeur een chlooratoom, voorstellen.

Bij de werkwijze volgens de uitvinding wordt derhalve gebruik gemaakt van gemakkelijk toegankelijke uitgangsverbindingen, terwijl deze werkwijze een technisch eenvoudige en ongevaarlijke bereiding van de gewenste produkten mogelijk maakt.

Een groot voordeel hierbij is, dat noch het 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurazide met de formule 2 uit de reactiemengsels van de bereiding, noch het bij de ontleding volgens Curtius gevormde tussenprodukt 1,2,3-thiadiazool-5-yl-isocyanaat behoeft te worden geïsoleerd.

Integendeel kan het carbonzuurazide met de formule 2 met de alcohol of het fenol met de formule 3 met behulp van een ééntrapswerkwijze worden omgezet.

Een extra voordeel is, dat ook de ongezuiverde (1,2,3-thiadiazool-5-yl)carbaminezuurester met de formule 4, alsmede de ruwe oplossing of ruwe suspensie daarvan verder worden verwerkt. Een bijzonder voordeel is bovendien, dat bij de daarop volgende carbamaathydrolyse het niet-ongevaarlijke 5-amino-1,2,3-thiadiazool met de formule 5 in de regel slechts in situ en dán nog slechts in oplossing ontstaat en niet afzonderlijk geïsoleerd wordt, doch spontaan met alkali wordt omgelegd tot het 5-mercapto-1,2,3-triazool met de formule 1.

Het is bijzonder verrassend, dat door een geschikte keuze van de groep R_2 de carbamaathydrolyse in zuur of alkalisch milieu kan worden uitgevoerd, omdat enerzijds carbamaten met de formule 4 met anorganische basen zeer stabiele zouten vormen en anderzijds het te verwachten 5-amino-1,2,3-thiadiazool met de formule 5 als instabiel ten opzichte van zuur beschreven

wordt.

Bereiding van de 5-mercapto-1,2,3-triazolen met de formule 1

De omzetting van het 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurazide met de formule 2, bij voorkeur in de vorm van een ruwe oplossing, in de (1,2,3-thiadiazool-5-yl)carbaminezuurester met de formule 4, berust op een ontleding volgens Curtius via de 1,2,3-thiadiazool-5-yl-isocyanaat-trap, welk isocyanaat in de regel eveneens niet afzonderlijk geïsoleerd wordt, doch in situ ontstaat en onmiddellijk met de alcohol of het fenol met de formule 3 verder reageert.

Deze reactietrap vindt plaats bij temperaturen tussen 20°C en 180°C, bij voorkeur tussen 50°C en 120°C, in het bijzonder echter bij de terugvloeitemperatuur van het betreffende reactiemengsel. Een geschikte praktische uitvoeringsvorm is die, waarbij men de ruwe oplossing van het azide in het mengsel met de equimolaire hoeveelheid van de alcohol of het fenol in een inert oplosmiddel bij terugvloeitemperatuur van dat mengsel laat druppelen of waarbij men de azideoplossing aan de met het oplosmiddel verdunde alcohol of het met Het oplosmiddel verdunde fenol bij de terugvloeitemperatuur van het mengsel toevoegt.

De terugvloei-intensiteit levert een controlemogelijkheid voor het spontane verloop van de reactie.

Het azide kan echter ook in het mengsel met de alcohol of met het fenol in tegenwoordigheid van een inert oplosmiddel verhit worden. Ten opzichte hiervan levert de op zichzelf bekende uitvoering van de ontledingsreactie volgens Curtius - nl. eerst "verkoken" tot het isocyanaat en pas daarna de alcohol of het fenol toevoegen - door de geringere opbrengst geen voordeel op.

Als oplosmiddelen, die ten opzichte van de reactiecomponenten inert zijn, kunnen de volgende worden genoemd: alifatische en aromatische koolwaterstoffen, zoals cyclohexaan, heptaan, ligroïne, benzeen, chloorbenzeen, tolueen en xyleen; ethers, zoals dioxaan, tetrahydrofuran en diïsopropylether; esters, zoals ethylacetaat en malonacetaat; ketonen, zoals aceton, methyl-

isobutylketon, isoforon, cyclohexanon; gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals methyleenchloride, chloroform en tetrachloorkoolstof, 1,2-dichloorethaan; carbonzuurnitrilen, zoals acetonitrile. Na voltooiing van de reactie kan de ruwe oplossing of ruwe suspensie rechtstreeks verder worden omgezet of, indien een verdere zuiveringsstap gewenst is, volgens een op zichzelf bekende wijze verwerkt worden, b.v. door afdestillatie van het toegepaste oplosmiddel bij normale of verminderde druk, door neerslaan met water of in de meeste gevallen door louter affiltreren van de gewenste reactieprodukten.

Op deze wijze worden (1,2,3-thiadiazool-5-yl)carbaminezuuresters in zeer zuivere vorm en in nagenoeg kwantitatieve opbrengsten verkregen, terwijl voor verdere toepassing geen daarop volgende zuiveringsbewerkingen nodig zijn.

Wanneer met de ruwe oplossingen of ruwe suspensies verder wordt gewerkt, dan dient voor de ontleding volgens Curtius een oplosmiddel te worden toegepast, dat zich ook bij de volgende trappen inert gedraagt. Voorbeelden hiervan zijn: aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, tolueen, xyleen, chloorbenzeen; ethers, zoals tetrahydrofuran en dioxaan; en gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals chloroform, 1,2-dichloorethaan en methyleenchloride.

De verzeping van de (1,2,3-thiadiazool-5-yl)-carbaminezuuresters kan volgens een op zichzelf bekende wijze plaatsvinden door zure katalyse. Bij deze methode is het mogelijk ook de 5-amino-1,2,3-thiadiazolen te isoleren.

Hiertoe wordt het carbamaat met de formule 4, bij voorkeur in waterig milieu, desgewenst gemengd met organische oplosmiddelen, in tegenwoordigheid van zure katalysatoren verhit. De reactie vindt plaats bij temperaturen van 0°C tot 150°C, bij voorkeur bij temperaturen van 50°C tot 120°C. Als gangbare zure katalysatoren kunnen worden genoemd: zwavelzuur, chloor- en broomwaterstofzuur, p-tolueensulfonzuur. Als oplosmiddelen, die ten opzichte van de reactiecomponenten inert zijn, kunnen worden genoemd:

gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals methyleenchloride, chloroform, 1,2-dichloorethaan en tetrachloorkoolstof; alifatische en aromatische koolwaterstoffen, zoals petroleumether, pentaan, heptaan, cyclohexaan, benzeen, tolueen, xyleen, chloorbenzeen; en ethers, zoals diëthylether, tetrahydrofuran en dioxaan. Van bijzonder belang is de toepassing van carbamaten van tertiaire alcoholen vanwege hun door zure katalyse gemakkelijke verzeepbaarheid, hetgeen samenhangt met de gemakkelijke dehydrateerbaarheid van tertiaire alcoholen tot alkenen.

Een geschikte uitvoeringswijze is die, waarbij de oplossing of suspensie van de tert-butylesters in tolueen in tegenwoordigheid van p-tolueensulfonzuur, zwavelzuur of zoutzuur wordt verhit, waarbij onder afsplitsing van isobuteen en onder decarboxylering de overeenkomstige 5-amino-1,2,3-thiadiazolen met de formule 5 worden verkregen. De gevormde, in zuur waterig milieu in opgeloste vorm aanwezige 5-amino-1,2,3-thiadiazolen worden dan op bekende wijze in tegenwoordigheid van een hoge concentratie aan anorganische basen, zoals oxyden, hydroxyden en carbonaten van de alkali- of aardalkalimetalen of ook van de alcoholaten daarvan tijdens het optreden van een omlegging volgens Dimroth omgezet. Door het toepassen van de hoge baseconcentratie is het 5-mercapto-1,2,3-triazool met de formule 1 aanwezig in de vorm van het overeenkomstige alkali- of aardalkalizout, dat pas door toepassing van het geschikte gangbare anorganische zuur wordt vrijgemaakt. Het verdient aanbeveling base en 5-amino-1,2,3-thiadiazool met de formule 5 toe te passen in een molverhouding van 2 : 1.

De tijdens het reactieverloop toegepaste organische oplosmiddelen kunnen tegelijkertijd als extractiemiddel voor de 5-mercapto-1,2,3-triazolen dienen.

Na voltooiing van de reactie worden de extracten op bekende wijze verwerkt, b.v. na de desbetreffende droging door afdestillering van het toegepaste oplosmiddel bij normale of verminderde druk.

Op deze wijze worden 5-mercapto-1,2,3-triazolen in zeer zuivere vorm en met zeer hoge opbrengsten verkregen. De reactietijd kan al naargelang de reactietemperatuur 0,5 uur tot 5 uur bedragen.

De verzeping van de (1,2,3-thiadiazool-5-yl)carbaminezuuresters kan volgens op zichzelf bekende wijze ook in alkalisch milieu plaatsvinden.

Het verdient dan aanbeveling zodanig te werken, dat het carbamaat met de formule 4, bij voorkeur in de vorm van de ruwe oplossing of ruwe suspensie verhit wordt met een waterige of alcoholische oplossing van alkali- of aardalkalihydroxyde in een molverhouding van ongeveer 1 : 3 (carbamaat : base). De reactie vindt plaats bij temperaturen van 0°C tot 150°C, bij voorkeur bij temperaturen van 50°C tot 120°C. De reactietijd kan al naargelang de reactietemperatuur 0,5 uur tot 15 uur bedragen.

Bij deze wijze van uitvoering van de werkwijze is het niet mogelijk het betreffende 5-amino-1,2,3-thiadiazool te isoleren, doch worden rechtstreeks de alkali- of aardalkalizouten van de produkten van de omlegging volgens Dimroth verkregen. De 5-mercapto-1,2,3-thiadiazolen worden hieruit op bekende wijze vrijgemaakt.

Voorbeeld I

Bereiding van 5-mercapto-4-methyl-1,2,3-triazool

In een driehalsrondkolf van 2 liter, voorzien van roerder, thermometer en druppeltrechter, werd 47,4 g (0,3 mol) 4-methyl-1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurhydrazide opgelost in 300 ml water en 36 ml geconcentreerd zoutzuur. Aan de hierbij verkregen oplossing werd vervolgens 600 ml tolueen toegevoegd. Aan het resulterende mengsel werd in 30 minuten bij 0° - 5°C een oplossing toegedruppeld van 21,75 g (0,315 mol) natriumnitriet in 60 ml water. Bij 0° - 5°C werd 15 minuten nageroerd, waarna de tolueenfase werd afgescheiden, gewassen met 150 ml ijswater en daarna met magnesiumsulfaat gedroogd.

In een driehalsrondkolf van 2 liter, voorzien van

roerder, thermometer, terugvloeikoeler en droogbuis, werden intussen 150 ml tolueen en 31,8 ml (0,33 mol) tert-butanol op 90°C voorverwarmd. De gedroogde carbonzuurazideoplossing werd hieraan in 20 minuten zodanig toegedruppeld, dat de inwendige temperatuur op 100 - 110°C werd gehouden. Bij 100 - 110°C werd 30 minuten nageroerd, waarna tot 5°C werd gekoeld en de kristallen werden afgezogen, die vervolgens onder verminderde druk bij 40°C tot constant gewicht werden gedroogd.

Opbrengst: 47,1 g = 73% (4-methyl-1,2,3-thiadiazool-5-yl)carbaminezuur-tert-butylester.

Smeltpunt: 152 - 153°C (onder ontleding).

DC: loopmiddel : ethylacetaat; R_f-waarde: 0,545.

In een driehalsrondkolf met een inhoud van 1 liter, voorzien van roerder, thermometer en terugvloeikoeler, werd onder krachtig roeren 21,5 g (0,1 mol) (4-methyl-1,2,3-thiadiazool-5-yl)carbaminezuur-tert-butylester in een mengsel van 250 ml tolueen en 200 ml water op 80°C verwarmd, waarna in 15 minuten 8 ml geconcentreerd zoutzuur werd toegevoegd. Bij 80°C werd 15 minuten nageroerd, vervolgens afgekoeld tot 20°C, waarna aan het mengsel een oplossing van 12 g (0,3 mol) natriumhydroxyde in 50 ml water werd toegevoegd en vervolgens 5 minuten op 80°C werd verwarmd. Daarna werd afgekoeld tot 20°C, de tolueenfase afgescheiden en afgevoerd; de waterfase werd aangezuurd met 20 ml geconcentreerd zoutzuur, waarna 75 g keukenzout werd toegevoegd en vervolgens werd geëxtraheerd met ethylacetaat. De met magnesiumsulfaat gedroogde ethylacetaatextracten werden bij 40°C onder verminderde druk ingedampt.

Verkregen werden lichtgeel-gekleurde kristallen.

Opbrengst: 6,0 g = 52,1% 5-mercapto-4-methyl-1,2,3-triazool.

Smeltpunt: 100 - 105°C.

Voorbeeld II

Bereiding van 5-mercapto-1,2,3-triazool

Op een wijze analoog aan die, welke in voorbeeld I is beschreven, werd (1,2,3-thiadiazool-5-yl)carbaminezuurfenylester met een smeltpunt van 216°C (onder ontleding) uit 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurhydrazide met een opbrengst van 88,1% bereid.

In een driehalsrondkolf met een inhoud van 500 ml, voorzien van roerder, thermometer en terugvloeikoeler, werd 44,25 g (0,2 mol) (1,2,3-thiadiazool-5-yl)carbaminezuurfenylester in een oplossing van 12 g (0,3 mol) natriumhydroxyde in 150 ml water 4 uur op 95°C verwarmd. Vervolgens werd de oplossing afgekoeld tot 20°C, waarna 26,4 ml geconcentreerd zoutzuur werd toegevoegd. Na verzadiging met 100 g keukenzout werd met 150 ml ethylacetaat portiegewijze geëxtraheerd; de ethylacetaatextracten werden uitgeschud met een oplossing van 20 g kaliumwaterstofcarbonaat in 75 ml water. De waterige fase werd met 17,6 ml geconcentreerd zoutzuur geneutraliseerd, waarna nogmaals met 150 ml ethylacetaat werd geëxtraheerd. De met magnesiumsulfaat gedroogde ethylacetaatextracten werden bij 40°C onder verminderde druk drooggedampt. Verkregen werden lichtgeelgekleurde kristallen.

Opbrengst: 10,7 g = 52,9% 5-mercapto-1,2,3-triazool

Smeltpunt: 53 - 54°C.

Voorbeeld III

Bereiding van 5-mercapto-4-methyl-1,2,3-triazool

In een driehalsrondkolf met een inhoud van 1 liter, voorzien van roerder, thermometer en druppeltrechter, werd 31,6 g (0,2 mol) 4-methyl-1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurhydrazide in 200 ml water en 24 ml geconcentreerd zoutzuur opgelost. Aan deze oplossing werd vervolgens 400 ml tolueen toegevoegd. Aan dit mengsel werd in 15 minuten bij 0 - 5°C een oplossing van 14,5 g (0,21 mol) natriumnitriet in 40 ml water toegedruppeld. Bij 0 - 5°C werd 15 minuten nageroerd, waarna de tolueenfase werd afgescheiden, gewassen met 100 ml water en vervolgens gedroogd met

magnesiumsulfaat.

In een driehalsrondkolf met een inhoud van 1 liter, voorzien van roerder, thermometer, terugvloeikoeler, druppeltrechter en droogbuis, werd intussen 18,8 g (0,2 mol) fenol in 100 ml tolueen opgelost en op 110°C voorverwarmd. De gedroogde carbonzuurazide-oplossing werd hiertoe in 20 minuten zodanig toegedruppeld, dat de inwendige temperatuur op 100 - 110°C werd gehouden. Bij 100 - 110°C werd 15 minuten nageroerd, waarna tot 90°C werd afgekoeld, aan de aldus verkregen suspensie een oplossing van 24 g (0,6 mol) natriumhydroxyde in 200 ml water werd toegevoegd en vervolgens nog 1,5 uur onder terugvloeikoeling werd gekookt. Daarna werd het mengsel tot 20°C afgekoeld, de waterfase afgescheiden en daaraan 52,9 ml geconcentreerd zoutzuur toegevoegd. Na verzadiging met 70 g keukenzout werd portiegewijze geëxtraheerd met 300 ml ethylacetaat; de ethylacetaatextracten werden daarna uitgeschud met een oplossing van 22 g kaliumwaterstofcarbonaat in 85 ml water.

Aan de waterige fase werd vervolgens 17,6 ml geconcentreerd zoutzuur toegevoegd, waarna portiegewijze met 300 ml ethylacetaat werd geëxtraheerd. De met magnesiumsulfaat gedroogde ethylacetaatextracten werden bij 40°C onder verminderde druk ingedampt.

Verkregen werden witte kristallen.

Opbrengst: 12,9 g = 56% 5-mercapto-4-methyl-1,2,3-triazool.

Smeltpunt: 113 - 114°C.

De volgens de uitvinding bereide produkten kunnen worden toegepast als uitgangsverbindingen voor de bereiding van antibiotica, bij voorkeur cefalosporinederivaten.

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor het bereiden van 5-mercapto-1,2,3-triazolen met de algemene formule 1, waarin

R_1 waterstof of een desgewenst gesubstitueerde C_1-C_4-alkylgroep voorstelt, met het kenmerk, dat men een 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurazide met de formule 2 met een alcohol of een fenol met de algemene formule 3, opgelost in een inert organisch oplosmiddel, laat reageren tot de (1,2,3-thiadiazool-5-yl)carbaminezuurester met de algemene formule 4, deze ester in een door zuur of base gekatalyseerde reactie omzet in het 5-amino-1,2,3-thiadiazool met de algemene formule 5 en laatstgenoemde verbinding in tegenwoordigheid van basen omlegt en het reactieprodukt volgens een op zichzelf bekende wijze isoleert; waarbij

R_2 een desgewenst gesubstitueerde C_1-C_4-alkylgroep, een desgewenst gesubstitueerde C_5-C_8-cycloalkylgroep, een desgewenst gesubstitueerde aryl-C_1-C_3-alkylgroep en een desgewenst enkel- of meervoudig door C_1-C_6-alkyl en/of halogeen en/of C_1-C_6-alkoxy en/of een nitrogroep en/of een trifluormethylgroep gesubstitueerde aromatische koolwaterstofgroep voorstelt en

R_1 de bovengenoemde betekenis bezit.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de omzetting van het 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurazide met de formule 2 met alcoholen of fenolen met de formule 3 wordt uitgevoerd bij temperaturen van 20°C tot 180°C, bij voorkeur van 50°C tot 120°C.

3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de omzetting plaatsvindt bij het kookpunt van het reactiemengsel.

4. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat equimolaire hoeveelheden van het azide met de formule 2 en van de alcohol of van het fenol met de algemene formule 3 worden

omgezet.

5. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de omzetting van het azide met de formule 2 met de alcohol of met het fenol met de formule 3 in één trap plaats vindt.

6. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat een 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurazide met de formule 2 wordt toegepast, dat volgens op zichzelf bekende werkwijzen bereid en uit de verkregen reactiemengsels niet geïsoleerd is.

7. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat een (1,2,3-thiadiazool-5-yl)carbaminezuurester met de algemene formule 4 wordt toegepast, die uit de reactiemengsels niet geïsoleerd is.

8. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat een carbaminezuurester met de formule 4 in een door een base of een zuur gekatalyseerde reactie bij temperaturen van 0°C tot 150°C, bij voorkeur van 50°C tot 120°C, in 5-amino-1,2,3-thiadiazool met de algemene formule 5 wordt omgezet, welke laatstgenoemde verbinding uit de oplossingen, waarin zij is ontstaan, niet geïsoleerd is.

9. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat een 5-amino-1,2,3-thiadiazool met de formule 5 wordt toegepast, dat uit de verkregen reactiemengsels niet geïsoleerd is.

10. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat een 5-amino-1,2,3-thiadiazool met de formule 5 volgens op zichzelf bekende werkwijzen bij temperaturen van 0°C tot 150°C, bij voorkeur van 50°C tot 120°C, in tegenwoordigheid van basen in 5-mercapto-1,2,3-triazool met de algemene formule 1 wordt omgezet.

11. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuuraziden met de formule 2 bereid worden doordat men:

a) 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuren met de formule 6 met chloormierezuuresters met de algemene formule 7 in een inert oplosmiddel in tegenwoordigheid van zuurbindende middelen

tot de gemengde anhydriden met de algemene formule 8 laat reageren en vervolgens met oplossingen van alkaliaziden met de algemene formule 9 omzet of

b) 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurhalogeniden met de algemene formule 10 in inerte organische oplosmiddelen met waterige oplossingen van alkaliaziden met de algemene formule 9 omzet of

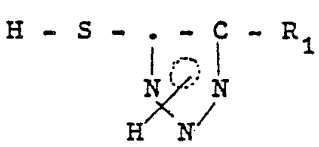
c) 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuurhydraziden met de formule 11 in inerte oplosmiddelen met oplossingen van alkalinitrieten met de algemene formule 12 of met alkylnitrieten met de algemene formule 13 in tegenwoordigheid van zuur in de 1,2,3-thiadiazool-5-carbonzuuraziden met de algemene formule 2 omzet;

waarbij R_1 de bovengenoemde betekenis heeft en
R_3 een C_1-C_6-alkylgroep,
Me een eenwaardig metaalequivalent, bij voorkeur een natrium-, kalium- of lithiumatoom en
X een halogeenatoom, bij voorkeur een chlooratoom,
voorstellen.

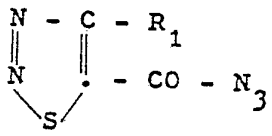
12. Werkwijze volgens conclusie 1, waarin R_1 waterstof, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, chloormethyl, methylthiomethyl of hydroxymethyl en R_2 alkyl met 1 - 4 koolstofatomen, C_5-C_8-cycloalkyl, aryl-C_1-C_3-alkyl, fenyl, 4-chloorfenyl, 3-chloorfenyl, 2-chloorfenyl, 2,4-dichloorfenyl, 3,4-dichloorfenyl, pentachloorfenyl, 4-fluorfenyl, 4-methylfenyl, 3-methylfenyl, 2-methylfenyl, 4-nitrofenyl, 3-trifluormethylfenyl, 4-methoxyfenyl of 3-methoxyfenyl voorstellen.

13. Werkwijze voor het bereiden van anti-biotica, in het bijzonder cefalosporinederivaten, met het kenmerk, dat daarbij als uitgangsprodukten de volgens conclusie 1 bereide eindprodukten worden toegepast.

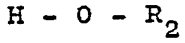
1



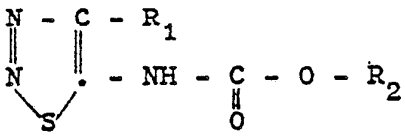
2



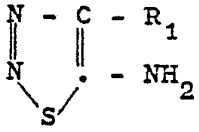
3



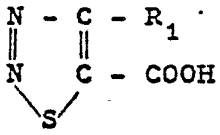
4



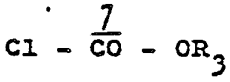
5



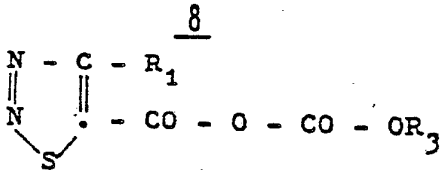
6



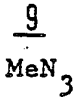
7



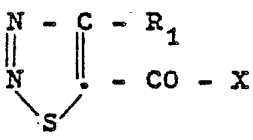
8



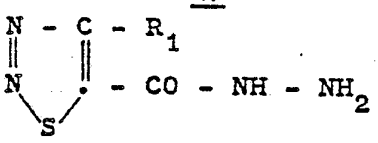
9



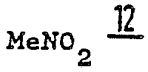
10



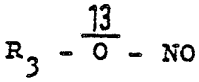
11



12



13



7908605

Schering Aktiengesellschaft