



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU UTLÄGGNINGSSKRIFT 66363

C (45) Patentti ajankohdy 10.10.1984
Patent meddelat

(51) Kv.fk. /Int.Cl.³ C 07 D 249/04

(21) Patentihakemus — Patentsökning 793526
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 12.11.79
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 12.11.79
(41) Tulot julkiseksi — Blivit offentlig 30.05.80
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagad och utl.skriften publicerad 29.06.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 29.11.78

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2852067.4

- (71) Schering Aktiengesellschaft, Berlin/Bergkamen, DE; Müllerstrasse 170-178, D-1000 Berlin 65, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Hans-Rudolf Krüger, Berlin, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä 5-merkpto-1,2,3-triatsolien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 5-merkpto-1,2,3-triazoler

Keksintö koskee uutta menetelmää 5-merkpto-1,2,3-triatsolien valmistamiseksi, joilla on merkitystä lähtöaineina valmistettaessa kasvinsuojeluaineita sekä lääkeaineita.

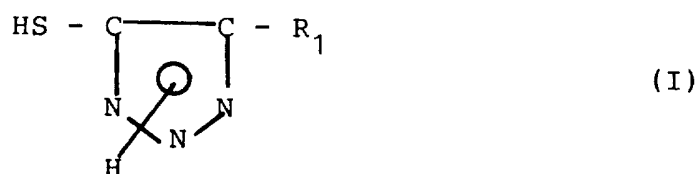
Eräs menetelmä 5-merkpto-1,2,3-triatsolien valmistamiseksi on jo tunnettu (J. Goerdeler ja G. Gnad, Chem. Ber. 99, 1618 (1966)). Tämän menetelmän suurena varjopuolena on kuitenkin se, että lähtöaineena käytetään 5-amino-1,2,3-tiadiatsolia, ainetta, joka ei ole helposti saatavissa ja joka lisäksi ei ole aivan vaaraton.

Eräessä toisessa menetelmässä 5-merkpto-1,2,3-triatsolien valmistamiseksi (DE-hakemusjulkaisu 2 709 122) käytetään lähtöaineena 1-bentsyyli-1,2,3-triatsolia. Tällä menetelmällä on se haittapuoli, että siinä käytettäviä reagensseja täytyy osittain käsitellä erikoisen varotoimenpitein.

Tämän keksinnön tehtävänä on menetelmän aikaansaaminen, joka mahdollistaa 5-merkpto-1,2,3-triatsolien ongelmattoman valmistuksen vain muutamien vaiheiden suurin saannoin ja soveltuu tämän yhdisteryhmän teknilliseen valmistamiseen siten, että mahdollisen teknil-

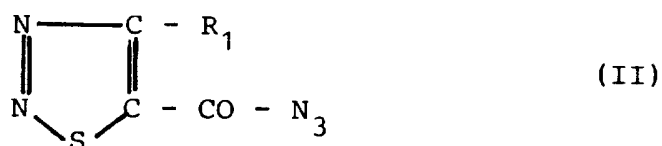
lisen turvallisuuden kannalta arveluttavia väliyhdisteitä ei tarvitse eristää.

Keksinnön kohteena on täten menetelmä kaavan I mukaisten 5-merkapto-1,2,3-triatsolien valmistamiseksi,



jossa kaavassa R_1 on vety tai metyyli.

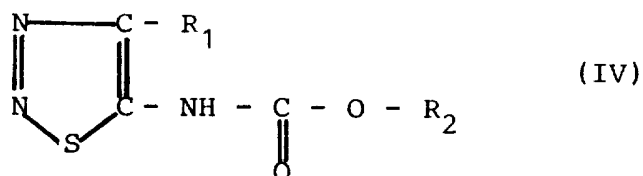
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että kaavan II mukaisen 1,2,3-tiadiatsol-5-karboksyylihappoatsidin,



jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, inerttiin orgaaniseen liuottimeen liuotettuna 50-120°C:n lämpötilassa annetaan reagoida kaavan III mukaisen alkoholin tai fenolin kanssa,



jossa R_2 on tert. butyyli tai fenyyli, kaavan IV mukaiseksi 1,2,3-tiadiatsol-5-yyli-karbamiinihappoesteriksi,



jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, tämän annetaan reagoida näin saadussa reaktioseoksessa 50-120°C:n lämpötilassa happo- tai emäskatalysoidussa reaktiossa kaavan V mukaiseksi 5-amino-1,2,3-tiatsoliksi,



jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, ja tämän annetaan toisiintua näin saadussa reaktioseoksessa $50-120^\circ\text{C}$:n lämpötilassa emäksen läsnäollessa, minkä jälkeen reaktiotuote eristetään sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan II mukaisia 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappoat-sideja voidaan valmistaa jo tunnetuin menetelmin, esimerkiksi

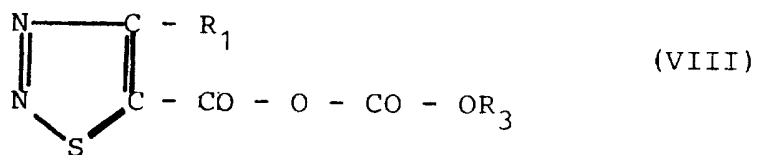
a) antamalla 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappojen, joiden kaava on



reagoida kloorimuurahaishappoesterien kanssa, joiden kaava on



neutraalissa liuottimessa happoa sitovien anideiden läsnäollessa seka-anhydrideiksi, joiden yleiskaava on

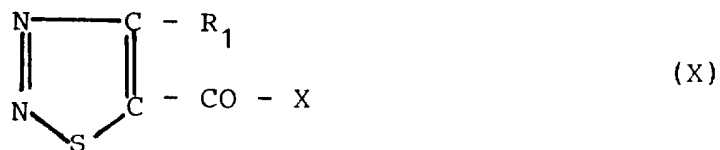


ja antamalla sitten näiden reagoida yleiskaavan



mukaisten alkaliatsidien liuosten kanssa tai

b) antamalla 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappohalogenidien, joiden yleiskaava on



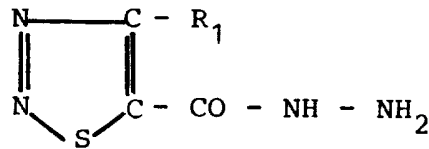
reagoida neutraaleissa orgaanisissa liuottimissa yleiskaavan



(IX)

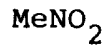
mukaisten alkaliatsidien vesiliuosten kanssa tai

c) antamalla 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappohydratsiidien, joiden kaava on



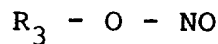
(XI)

reagoida neutraaleissa liuottimissa yleiskaavan

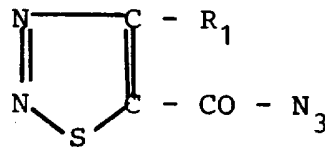


(XII)

mukaisten alkalinitriittien liuosten kanssa tai yleiskaavan



mukaisten alkyylinitriittien kanssa hapon läsnäollessa 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappoatsideiksi, joiden kaava on



(II)

joissa R_1 :llä on edellä mainittu merkitys, R_3 vastaa C_1 - C_6 -alkyyli-
litähdettä, Me yksiarvoista metalliekvivalenttia, lähinnä natrium-,
kalium- tai litium-atomia ja X halogeeniatomia, lähinnä kloori-
atomia.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä voidaan siis käyttää hel-
posti saatavissa olevia lähtöaineita ja se mahdollistaa haluttujen
tuotteiden teknillisesti yksinkertainen ja vaaraton valmistus.

Suurena teknillisenä etuna on tällöin se, että kaavan II
mukaista 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappoatsidia ei tarvitse
eristää sen valmistuksessa käytetyistä reaktioseoksista eikä
myöskään Curtius-pilkkoutumisessa muodostunutta 1,2,3-tiadiatsol-
5-yyli-isosyanaatti-välituotetta.

Panosmenetelmässä karboksyylihappoatsidin II voidaan sitä
vastoin antaa reagoida suoraan kaavan III mukaisen alkoholin tai
fenolin kanssa.

Lisäetuna on edelleen se, että myöskin puhdistamatonta (1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)-karbamiinihappoesteriä IV samoin kuin tämän raakaliuosta tai -suspensiota voidaan käyttää edelleen. Erityisen edullista on lisäksi se, että tähän liittyvän karbamaattihydrolyysin yhteydessä ei-vaaratonta kaavan (V) mukaista 5-amino-1,2,3-tiadiatsolia syntyy yleensä vain in situ ja silloinkin vain liuoksessa, eikä sitä erikseen eristetä, vaan annetaan toisiintua välittömästi alkalia käyttäen 5-merkpto-1,2,3-triatsoli I:ksi.

Erityisen yllättävää on, että valitsemalla tähde R_2 sopivalla tavalla karbamaattihydrolyysi on suoritettavissa hapolla tai emäksellä, koska toisaalta kaavan (IV) mukaiset karbamaatit muodostavat epäorgaanisten emästen kanssa varsin pysyviä suoloja ja toisaalta halutun 5-amino-1,2,3-tiadiatsoli V:n on kuvattu olevan epästabiili happojen suhteen.

5-merkpto-1,2,3-triatsolien I valmistus

Kaavan (II) mukaisen 1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappoatsidin reagoituminen, lähinnä raakaliuoksen muodossa, kaavan (IV) mukaiseksi (1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)-karbamiinihappoesteriksi johtuu Curtius-pilkkoutumisesta 1,2,3-tiadiatsol-5-yyli-isosyanaattivaiheen kautta, jota sitäkään ei yleensä erikseen eritetä, vaan jota muodostuu in situ ja joka reagoi heti edelleen kaavan (III) mukaisen alkoholin tai fenolin kanssa.

Tämä reaktiovaihe suoritetaan lämpötilojen ollessa välillä 50-120°C, edullisimmin kuitenkin vastaavan reaktioseoksen kiehumislämpötilassa. Tarkoituksenmukaisuussyistä menetellään käytännössä siten, että atsidin raakaliuoksen annetaan tippua seoksena ekvimoolimäärän kanssa alkoholia tai fenolia neutraaliin, kiehumislämpötilassa olevaan liuottimeen tai myös lisäämällä atsidiliuos seoksen kiehumislämpötilassa olevan, liuottimella laimennetun alkoholin tai fenolin joukkoon.

Kiehumisintensiteetti mahdollistaa spontaanisen reaktiokulun kontrolloimisen.

Atsidia voidaan kuitenkin lämmittää myös seoksena alkoholin tai fenolin kanssa neutraalin liuottimen läsnäollessa. Sitä vastoin sinänsä tunnetun Curtius-pilkkomisreaktion suorittaminen - nimittäin ensin tapahtuva isosyanaatiksi keittäminen ja vasta sen jälkeen tapahtuva alkoholin tai fenolin lisääminen - ei tarjoa vähäisestä saannosta johtuen mitään etua.

Reagoivien aineiden suhteen neutraaleina liuottimina mainittakoon seuraavat: alifaattiset ja aromaattiset hiilivedyt kuten sykloheksaani, heptaani, ligroiini, bentseeni, klooribentseeni, tolueeni ja ksyleeni, eetterit kuten dioksaani, tetrahydrofuraani ja di-isopropyylieetteri, esterit kuten etikkaesteri ja malonihappoesteri, ketonit kuten asetonit, metyyli-isobutyryliketoni, isoforoni, sykloheksanoni, halogenoidut hiilivedyt kuten metyylikloridi, kloroformi ja tetrakloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, karbonihapponitriilit kuten asetonitriili. Tapahtuneen reaktion jälkeen raakaliuoksen tai -suspension voidaan antaa reagoida suoraan edelleen tai, milloin lisäpuhdistusvaihe on toivottava, käsittelyä jatketaan tunnetulla tavalla, esimerkiksi tislamalla käytetty liuotin pois normaalipaineessa tai vakuuissa, saostamalla vedellä tai useimmiten pelkästään suodattamalla halutut reaktiotuotteet erilleen.

Tällä tavalla saadaan (1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)-karbamiinihappoestereitä huomattavan puhtaassa muodossa ja lähes kvantitatiivisin saannoin eikä tämän lisäksi tarvitse käyttää muita tähän liittyviä puhdistustoimenpiteitä.

Jos jatkokäsittelyssä käytetään raakaliuoksia tai -suspensioita, Curtius-pilkonnassa on käytettävä liuotinta, joka käyttäytyy neutraalisti myös seuraavissa vaiheissa. Sellaisina etusijalle asetettavia ovat esimerkiksi: aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, klooribentseeni, eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani ja halogenoidut hiilivedyt kuten kloroformi, 1,2-dikloorietaani ja metyleenikloridi.

(1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)-karbamiinihappoesterien saippuointi voi tapahtua tunnetulla tavalla happo-katalyyttiä käyttäen. Tämän menettelytavan yhteydessä 5-amino-1,2,3-tiadiatsolit ovat myös eristettävissä.

Tässä tarkoituksessa kaavan (IV) mukaista karbamaattia, joka on edullisesti vesipitoisessa väliaineessa, mahdollisesti seoksena orgaanisten liuottimien kanssa, lämmitetään happamien katalyyttien läsnäollessa. Reaktio suoritetaan lämpötilojen ollessa välillä 50-120°C. Sopivina happamina katalyytteinä mainittakoon: rikkihappo, kloori- ja bromivetyhappo, p-tolueenisulfonihappo. Reagoivien aineiden suhteen neutraaleina liuottimina mainittakoon:

halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi, 1,2-dikloorietaani ja tetrakloorimetaani, alifaattiset ja aromaattiset hiilivedyt kuten petrolieetteri, pentaani, heptaani, sykloheksaani, bentseeni, tolueeni, ksyleeni, klooribentseeni, ja eetterit kuten di-etyylieetteri, tetrahydrofuraani ja dioksaani. Erityisen merkityksellistä on tertiääristen alkoholien karbamattien käyttö koska ne ovat happokatalyyttejä käyttäen helposti saippuoitavissa, mikä on yhteydessä tertiääristen alkoholien helppoon dehydratoituvuuteen olefiineiksi.

Tarkoituksenmukaisuussyistä menetellään siten, että tertiäärisen butyyliesterin tolueeniliuosta tai -suspensiota lämmitetään p-tolueenisulfonihapon, rikki- tai suolahapon läsnäollessa, jolloin isobutyleenin lohjetessa ja dekarboksyyloitumisen yhteydessä saadaan vastaavia kaavan (V) mukaisia 5-amino-1,2,3-tiadiatsoleja. Muodostuneiden happamassa väliaineessa liuenneina olevien 5-amino-1,2,3-tiadiatsolien annetaan sitten reagoida tunnetulla tavalla suurina konsentraatioina käytettävien epäorgaanisten emästen kuten alkali- tai maa-alkalimetallien oksidien, hydroksidien ja karbonaattien tai myös niiden alkoholaattien läsnäollessa Dimroth-toisiintumisreaktion aikana kaavan (I) mukaiseksi 5-merkpto-1,2,3-triatsoliksi. Suurta emäskondentraatiota käytettäessä kaavan (I) mukainen 5-merkpto-1,2,3-triatsoli on vastaavana alkali- tai maa-alkalimetallisuolana, joka vapautetaan vasta sopivaa tavallista epäorgaanista happoa käyttäen. Emästä ja kaavan (V) mukaista 5-amino-1,2,3-tiadiatsolia käytetään tarkoituksenmukaisuussyistä moolisuhteessa 2:1.

Reaktion aikana käytettävät orgaaniset liuottimet voivat samalla toimia 5-merkpto-1,2,3-triatsolien uuttoaaineina.

Tapahtuneen reaktion jälkeen utteita käsitellään edelleen tunnetulla tavalla, esimerkiksi tislaamalla, vastaavan kuivauksen jälkeen, käytetty liuotin pois normaalipaineessa tai vakuuissa.

Tällä tavalla 5-merkpto-1,2,3-triatsoleja saadaan huomattavan puhtaassa muodossa ja erittäin suurin saannoin. Reaktioaika voi reaktiolämpötilassa riippuen olla välillä 0,5 tuntia - 5 tuntia.

(1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)-karbamiinihappoesterien saippuointi voi tapahtua tunnetulla tavalla myös alkalisessa ympäristössä.

Tarkoituksenmukaisuussyistä menetellään siten, että kaavan (IV) mukaista karbamaattia lämmitetään, lähinnä raakaliuoksen tai -suspension muodossa, alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidien vesi- tai alkoholiliuoksen kanssa moolisuhteen (karbamaatti:emäs) ollessa noin 1:3. Reaktio suoritetaan lämpötilojen ollessa välillä 50-120°C. Reaktioaika voi olla reaktiolämpötilasta riippuen välillä 0,5 - 15 tuntia.

Suoritettaessa menetelmää tällä tavalla vastaavaa 5-amino-1,2,3-tiadiatsolia ei voida eristää, vaan saadaan suoraan Dimroth-toisiintumistuotteen alkali- tai maa-alkalimetallisuoloja. 5-merkpto-1,2,3-tiadiatsolit voidaan vapauttaa näistä tunnetulla tavalla.

Esimerkki 1

5-merkpto-4-metyyli-1,2,3-triatsolin valmistus

47,4 g (0,3 moolia) 4-metyyli-1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyli-happohydratsidia liuotetaan kolmikaulaisessa 2 litran pyöreäpohjaisessa pullossa, joka on varustettu sekoittajalla, lämpömittarilla ja tiputussuppilolla, 300 ml:aan vettä ja 36 ml:aan väkevää suolahappoa. Tähän liuokseen lisätään sitten 600 ml tolueenia. Tähän seokseen tiputetaan 30 minuutin kuluessa 0-5°C:n lämpötilassa liuos, jossa on 21,75 g (0,315 moolia) natriumnitriittiä 60 ml:ssa vettä. Sen jälkeen sekoitetaan 15 minuuttia 0-5°C:ssa, tolueeni-faasi erotetaan, pestään 150 ml:lla jäävettä ja kuivataan sitten magnesiumsulfaatilla.

Tänä aikana 150 ml tolueenia ja 31,8 ml (0,33 moolia) tert.-butanolia esilämmitetään 90°C:seen kolmikaulaisessa 2 litran pyöreäpohjaisessa pullossa, joka on varustettu sekoittajalla, lämpömittarilla, paluujäähdyttäjällä ja kuivausputkella. Kuivattu karboksyylihapoatsidiliuos tiputetaan tähän 20 minuutin kuluessa siten, että lämpötila pysyy välillä 100-110°C. Sen jälkeen sekoitetaan 30 minuuttia 100-110°C:ssa, sitten jäähdytetään 5°C:seen ja kiteet suodatetaan erilleen, jotka kiteet kuivataan vakuumissa 40°C:ssa vakio painoisiksi.

Saanto: 47,1 g = 73% teoreettisesta (4-metyyli-1,2,3-tiadiatsoli-5-yyli)-karbamiinihappo-tert.-butyyliesteriä.

Sp.: 152-153°C (hajoten)

Ohutkerroskrom.: liuotin: etyyliasettaatti - R_f -arvo: 0,545.
 21,5 g (0,1 moolia) (4-metyyli-1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)-
 karbamiinihappo-tert.-butyyliesteriä lämmitetään kolmikaulaisessa
 1 litran pyöreäpohjaisessa pullossa, joka on varustettu sekoitta-
 jalla, lämpömittarilla ja paluujäähdyttäjällä, voimakkaasti sekoit-
 taen seoksessa, jossa on 250 ml tolueenia ja 200 ml vettä, 80°C:
 seen ja 15 minuutin kuluessa lisätään sitten 8 ml väkevää suola-
 happoa. Sen jälkeen sekoitetaan 15 minuuttia 80°C:ssa, jäähdyte-
 tään 20°C:seen, seokseen lisätään liuos, jossa on 12 g (0,3 moolia)
 natriumhydroksidia 50 ml:ssa vettä ja sitten lämmitetään 5 minuut-
 tia 80°C:ssa. Sen jälkeen jäähdytetään 20°C:seen, tolueenifaasi
 erotetaan ja heitetään pois; vesifaasi tehdään happameksi 20 ml:lla
 väkevää suolahappoa, lisätään 75 g keittosuolaa ja sitten uutetaan
 etyyliasettaatilla. Magnesiumsulfaatilla kuivatut etyyliasettaatti
 uutteen haihdutetaan kuiviin vakuuissa 40°C:ssa.

Saadaan vaaleankeltaisiksi värjäytyneitä kiteitä.

Saanto: 6,0 g = 52,1% teoreettisesta 5-merkpto-4-metyyli-
 1,2,3-triatsolia.

Sp.: 100-150°C.

Esimerkki 2

5-merkpto-1,2,3-triatsolin valmistus

1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyylihappo-hydratsidista valmiste-
 taan esimerkin 1 mukaisella tavalla (1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)-
 karbamiinihappofenyylimesteriä, jonka sulamispiste on: 216°C (hajo-
 ten), saannon ollessa 88,1% teoreettisesta.

Seosta, jossa on 44,25 g (0,2 moolia) (1,2,3-tiadiatsol-5-
 yyli)-karbamiinihappofenyylimesteriä liuoksessa, jossa on 12 g (0,3
 moolia) natriumhydroksidia 150 ml:ssa vettä, lämmitetään 500 ml:n
 pyöreäpohjaisessa kolmikaulaisessa pullossa, joka on varustettu
 sekoittajalla, lämpömittarilla ja paluujäähdyttäjällä, 4 tuntia
 95°C:ssa. Sitten liuos jäähdytetään 20°C:seen ja lisätään 26,4 ml
 väkevää suolahappoa. 100 grammalla keittosuolaa suoritettuna kylläs-
 tämisen jälkeen uutetaan annoksittain 150 ml:lla etyyliasettaattia;
 etyyliasettaattiuutteita ravistellaan liuoksen kanssa, jossa on 20 g
 kaliumvetykarbonaattia 75 ml:ssa vettä. Vesifaasi neutraloidaan

17,6 ml:lla väkevää suolahappoa ja sen jälkeen uutetaan uudelleen 150 ml:lla etyyliasetaattia. Magnesiumsulfaatilla kuivatut etyyliasetiiniuutteet haihdutetaan kuiviin vakuuissa 40°C:ssa. Saadaan heikosti keltaiseksi värjäytyneitä kiteitä.

Saanto: 10,7 g = 52,9% teoreettisesta 5-merkpto-1,2,3-triat-solia.

Sp.: 53-54°C.

Esimerkki 3

5-merkpto-4-metyyli-1,2,3-triat-solin valmistus

31,6 g (0,2 moolia) 4-metyyli-1,2,3-tiadiatsoli-5-karboksyli-happo hydratsidia liuotetaan kolmikaulaisessa pyöreäpohjaisessa pullossa, joka on varustettu sekoittajalla, lämpömittarilla ja tiputussuppilolla, 200 ml:aan vettä ja 24 ml:aan väkevää suolahappoa. Tähän liuokseen lisätään sitten 400 ml tolueenia. Tähän seokseen tiputetaan 15 minuutin kuluessa 0-5°C:ssa liuos, jossa on 14,5 g (0,21 moolia) natriumnitriittiä 40 ml:ssa vettä. Sen jälkeen sekoitetaan 15 minuuttia 0-5°C:ssa, tolueenifaasi erotetaan, pestään 100 ml:lla vettä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla.

Liuos, jossa on 18,8 g (0,2 moolia) fenolia liuotettuna 100 ml:aan tolueenia, esilämmitetään tänä aikana 110°C:seen kolmikaulaisessa litran pyöreäpohjaisessa pullossa, joka on varustettu sekoittajalla, lämpömittarilla, palyyjäähdyttäjällä, tiputussuppilolla ja kuivausputkella. Kuivattu karboksyylihapoatsidiliuos tiputetaan tähän 20 minuutin kuluessa siten, että lämpötila pysyy 100-110°C:ssa. Sen jälkeen sekoitetaan 15 minuuttia 100-110°C:ssa, jäähdytetään 90°C:seen, tähän suspensioon lisätään liuos, jossa on 24 g (0,6 moolia) natriumhydroksidia 200 ml:ssa vettä ja sen jälkeen lämmitetään edelleen 1,5 tuntia keittäen. Sitten seos jäähdytetään 20°C:seen, vesifaasi erotetaan ja lisätään 52,9 ml väkevää suolahappoa. 70 grammalla keittosuolaa suoritettua kyllästämisen jälkeen uutetaan annoksittain 300 ml:lla etyyliasetaattia; etyyliasetaattiuutteita ravistellaan sitten liuoksen kanssa, jossa on 22 g kaliumvetykarbonaattia 85 ml:ssa vettä.

Vesifaasiin lisätään sen jälkeen 17,6 ml väkevää suolahappoa ja uutetaan annoksittain 300 ml:lla etyyliasetaattia. Magnesiumsulfaatilla kuivatut etyyliasetaattiuutteet haihdutetaan kuiviin vakuuissa 40°C:ssa.

Saadaan valkeita kiteitä.

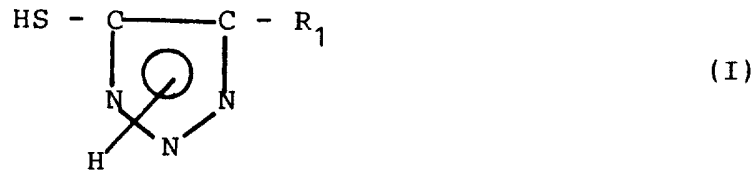
Saanto: 12,9 g = 56% teoreettisesta 5-merkapto-4-metyyli-
1,2,3-triatsolia.

Sp.: 113-114°C.

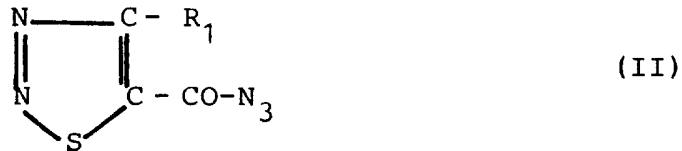
Keksinnön mukaisesti valmistettuja tuotteita voidaan käyttää lähtötuotteina valmistettaessa antibiootteja, lähinnä kefalosporiini-johdannaisia.

Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan (I) mukaisten 5-merkapto-1,2,3-triatsolien valmistamiseksi



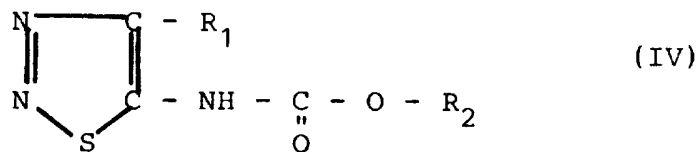
jossa kaavassa R_1 on vety tai metyyli, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukaisen 1,2,3-tiadiatsol-5-karboksyylihappoatsidin,



jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, inerttiin orgaaniseen liuottimeen liuotettuna $50-120^\circ\text{C}$:n lämpötilassa annetaan reagoida kaavan (III) mukaisen alkoholin tai fenolin kanssa,



jossa R_2 on tert. butyyli tai fenyyli, kaavan (IV) mukaiseksi 1,2,3-tiadiatsol-5-yyli-karbamiinihappoesteriksi,



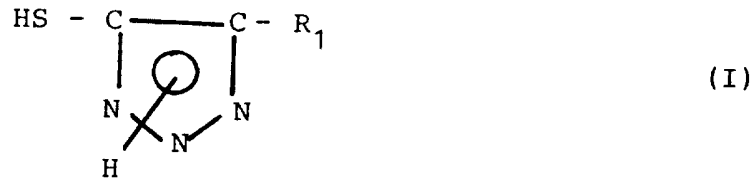
jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, tämän annetaan reagoida näin saadussa reaktioseoksessa $50-120^\circ\text{C}$:n lämpötilassa happotai emäskatalysoidussa reaktiossa kaavan (V) mukaiseksi 5-amino-1,2,3-tiatsoliksi,



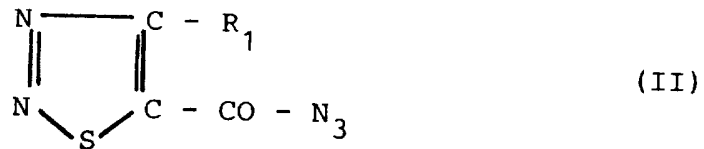
jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, ja tämän annetaan toisiintua näin saadussa reaktioseoksessa $50-120^\circ\text{C}$:n lämpötilassa emäksen läsnäollessa, minkä jälkeen reaktiotuote eristetään sinänsä tunnetulla tavalla.

Patentkrav

Förfarande för framställning av 5-merkпто-1,2,3-triazoler med formeln (I),



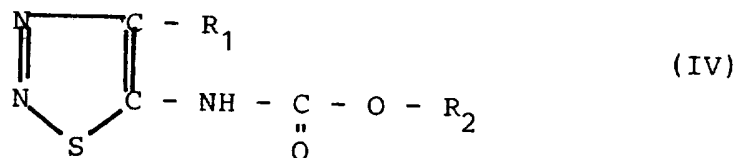
i vilken formel R_1 är väte eller metyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att en 1,2,3-tiadiazol-5-karboxylsyraazid med formeln (II),



där R_1 har samma betydelse som ovan, löst i ett inert organiskt lösningsmedel vid en temperatur av 50-120°C omsätts med en alkohol eller fenol med formeln (III),



där R_2 är tert. butyl eller fenyl, till en 1,2,3-tiadiazol-5-yl-karbaminsyraester med formeln (IV),



där R_1 och R_2 har samma betydelse som ovan, denna omsätts i den så erhållna reaktionsblandningen vid en temperatur av 50-120°C i en syra- eller baskatalyserad reaktion till en 5-amino-1,2,3-tiazol med formeln (V),



där R_1 har samma betydelse som ovan, och denna omlagras i den så erhållna reaktionsblandningen vid en temperatur av 50-120°C i närvaro av en bas, varefter reaktionsprodukten isoleras på ett i och för sig känt sätt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 709 122 (C 07 D 249/04).