**Ausschliessungspatent**

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) **201 303**Int.Cl.³ 3(51) C 07 D257/04**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 233 363 2	(22)	17.09.81	(44)	13.07.83
(31)	187861	(32)	17.09.80	(33)	US

(71) siehe (73)
 (72) KATNER, ALLEN SAMUEL;GB;BOGARD, STEPHEN JAMES;US;
 (73) ELI LILLY AND CO, INDIANAPOLIS, US
 (74) PATENTANWALTSBUERO BERLIN, 1130 BERLIN, FRANKFURTER ALLEE 286

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON BISTETRAZOL-METHYLTHIOLEN

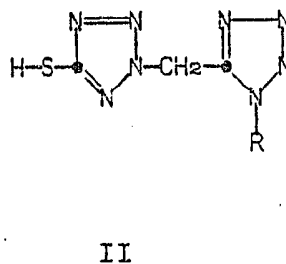
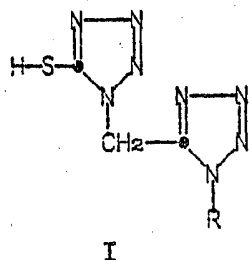
(57) Herstellung neuer isomerer Bistetrazolmethylthiole der Formeln I und II, worin R Wasserstoff oder C₁-C₃ Alkyl bedeutet. 1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiol läßt sich beispielsweise herstellen durch Umsetzung von 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol mit Tetramethylguanidiniumazid. Die hiernach erhältlichen Verbindungen eignen sich vor allem als Zwischenprodukte zur Herstellung von Cephalosporinantibiotika mit breitem Wirkungsspektrum, welche an der in Stellung 3 befindlichen Methylengruppe über eine Thiobindung Reste aufweisen, wie sie sich aus den Verbindungen der Formeln I und II ergeben. Formeln I und II

Vertreter:

Patentanwaltsbüro Berlin

Titel der Erfindung:Verfahren zur Herstellung von Bistetrazolmethyl-
thiolenAnwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von isomeren Bistetrazolmethylthiolen der allgemeinen Formeln I und II



worin R Wasserstoff oder C_1-C_3 Alkyl bedeutet, und von 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol, welches sich als Zwischenprodukt zur Herstellung der Bistetrazolmethylthiole der obigen allgemeinen Formel I eignet.

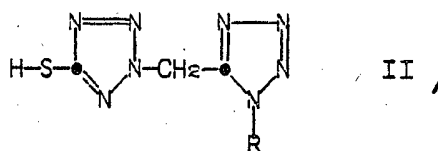
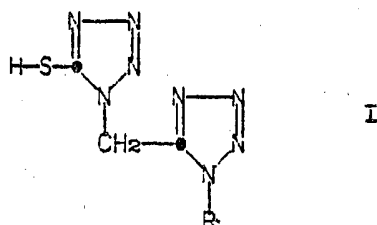
Die 1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiole der obigen allgemeinen Formel I, worin R Wasserstoff bedeutet, werden hergestellt durch Umsetzung von 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol mit Tetramethylguanidiniumazid. Diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, worin R für C_1-C_3 Alkyl steht, werden hergestellt durch Umsetzung eines Esters von 5-Chlor-1H-tetrazol-1-yllessigsäure mit einem C_1-C_3 Alkylamin unter Bildung des entsprechenden 5-Chlor-1H-tetrazol-1-yl-N-(C_1-C_3)alkylamids. Dieses Amid wird dann mit Phosgen in Gegenwart eines tertiärenamins, wie Pyridin, umgesetzt, wodurch ein N-(C_1-C_3 Alkyl)-N-chlorcarbonylamid als Zwischenprodukt gebildet wird, dessen anschließende Umsetzung mit Tetramethylguanidiniumazid zu 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-5-chlor-1H-tetrazol führt. Abschließend wird die hierdurch erhaltene Verbindung durch Umsetzung mit Natriumhydrosulfid in das 5-Thiol überführt.

Das 2H-Tetrazol der obigen allgemeinen Formel II, worin R Wasserstoff ist, nämlich das 2-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-2H-tetrazol-5-thiol, läßt sich herstellen durch Umsetzung von 5-Benzylthio-2-cyanomethyl-2H-tetrazol mit Tetramethylguanidiniumazid oder mit Aluminiumtriazid und anschließende elektrolytische Reduktion der hierdurch erhaltenen Verbindung zur Abspaltung der Benzylgruppe. Das hierzu als Ausgangsmaterial benötigte Cyanomethyltetrazol wird hergestellt, indem man 5-Benzylthio-1H-tetrazol mit Chloracetonitril in Gegenwart einer Base umsetzt. Das Gemisch aus den isomeren 1- und 2-Cyanomethylderivaten wird in üblicher Weise aufgetrennt, und das hierdurch erhaltene 2-Isomer setzt man dann mit dem oben beschriebenen Azid um. Wahlweise kann man das

Gemisch aus den 1- und 2-Cyanomethylderivaten auch zuerst mit dem Azid umsetzen und die hierdurch erhaltenen isomeren Bis-tetrazolmethylprodukte erst dann auftrennen.

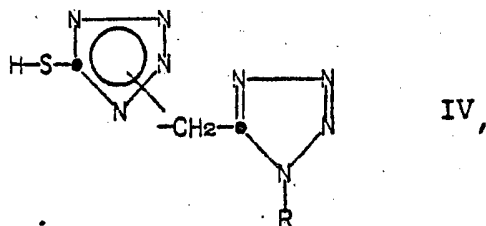
Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Bis-tetrazolmethylthiole eignen sich zur Herstellung von Cephalosporinantibiotika mit breitem Wirkungsspektrum.

Die Bistetrazolmethylthiole, die sich nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellen lassen, haben folgende Formeln I und II



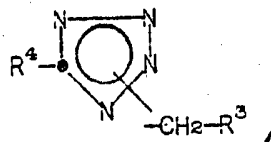
worin die Substituenten R jeweils Wasserstoff oder C₁-C₃ Alkyl bedeuten.

Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 1H- und 2H-Tetrazol-5-thiolen der allgemeinen Formel IV



worin R Wasserstoff oder C_1 - C_3 Alkyl ist,

das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Tetrazol der allgemeinen Formel



worin R^3 für Cyano oder N-(C_1 - C_3 Alkyl)-N-chlorcarbonylamid steht und R^4 Chlor, Thiol oder durch eine Thiolschutzgruppe geschütztes Thiol bedeutet,

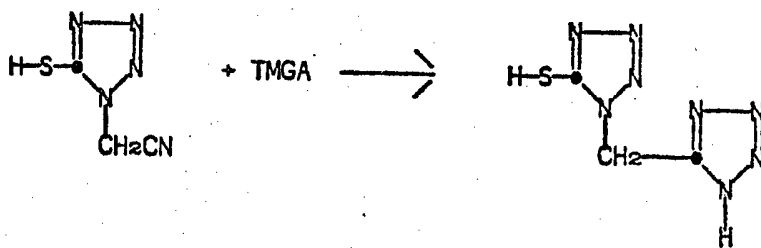
mit Tetramethylguanidiniumazid oder Aluminiumtriazid in einem aprotischen organischen Lösungsmittel bei Rückflußtemperatur umgesetzt.

Die vorliegenden Verbindungen zeichnen sich dadurch aus, daß bei ihnen ein 1H-Tetrazolring über eine Methylengruppe an eine 1H- oder 2H-Tetrazol-5-thiolgruppe gebunden ist. Der Einfachheit halber werden diese Verbindungen vorliegend lediglich als Bistetrazolmethylthiole bezeichnet. Nach der formal richtigen Bezeichnung handelt es sich hierbei um 1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiol oder die entsprechenden C_1 - C_3 Alkylderivate und um 2-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-2H-tetrazol-5-thiol oder die entsprechenden C_1 - C_3 Alkylderivate.

Beispiele für Bistetrazolmethylthiole sind 1-(1H-Tetrazol-5-

ylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiol, 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl-methyl)-1H-tetrazol-5-thiol, 1-(1-Ethyl-1H-tetrazol-5-yl-methyl)-1H-tetrazol-5-thiol, 1-(1-n-Propyl-1H-tetrazol-5-yl-methyl)-1H-tetrazol-5-thiol, 2-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-2H-tetrazol-5-thiol oder 2-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-2H-tetrazol-5-thiol.

Das 1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiol der obigen Formel I, worin R Wasserstoff ist, wird hergestellt durch Umsetzung von 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol mit Tetramethylguanidiniumazid (TMGA) nach folgendem Reaktionsschema:



Die Umsetzung wird durchgeführt, indem man eine Lösung des Cyanomethyltetrazolthiols bis zur beendeten Umsetzung mit TMGA erhitzt. Es wird vorzugsweise mit einem Überschuß an TMGA gearbeitet, wobei insbesondere ein etwa 1,5- bis 2,0-molarer Überschuß verwendet wird. Beispiele für zu dieser Umsetzung geeignete Lösungsmittel sind Dioxan, Toluol oder Chlorbenzol. Die Umsetzung verläuft bei erhöhten Temperaturen von etwa 95 bis 125°C mit zufriedenstellender Geschwindigkeit.

Das TMGA läßt sich nach dem in Fieser und Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Band 2, Seiten 403 bis 404, Wiley-Interscience, N.Y. 1969, beschriebenen Verfahren herstellen.

Zur Herstellung von 1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiol löst man beispielsweise 1 Mol 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol in 500 ml Dioxan und versetzt die Lösung dann mit 1,5

Mol TMGA. Die Lösung wird dann unter Rühren etwa 5 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Zur Isolierung des Produkts wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft und das Reaktionsproduktgemisch dann in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser nichtmischbaren organischen Lösungsmittel, wie Ethylacetat, aufgenommen. Sodann wird die wäßrige Schicht abgetrennt und auf einen pH-Wert von unter 2 angesäuert, worauf man das Produkt mit einem organischen Lösungsmittel, wie Ethylacetat, extrahiert. Durch Waschen des Extrakts, Trocknen und Verdampfen zur Trockne gelangt man zum gewünschten Produkt.

Das bei obigem Verfahren verwendete 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol wird wie folgt hergestellt:

Ethylazidoacetat wird in Gegenwart eines Überschusses an Cyano-genchlorid auf etwa 125°C erhitzt, wodurch man zu 5-Chlor-1H-tetrazol-1-ylacetat in Form eines kristallinen Feststoffs gelangt. Zur Überführung dieses Produkts in das 5-Thiol erhitzt man das 5-Chlortetrazol dann mit Natriumhydrosulfid in einem organischen Lösungsmittel, wie Ethylalkohol. Diese Umsetzung wird am besten bei Rückflußtemperatur in Ethylalkohol über eine Zeitdauer von etwa 20 bis 24 Stunden durchgeführt. Zur Gewinnung des gewünschten Thiols wird das Reaktionsgemisch eingeengt und das Konzentrat mit einem organischen Lösungsmittel, wie Ethylacetat, extrahiert.

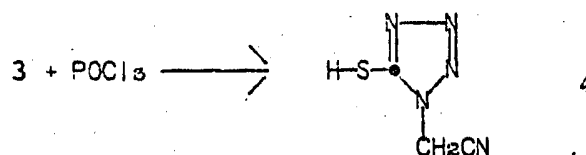
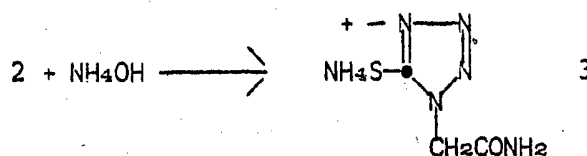
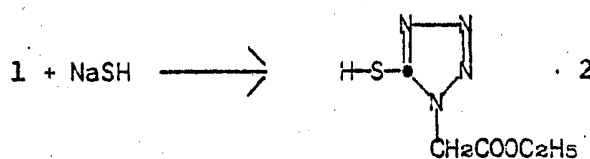
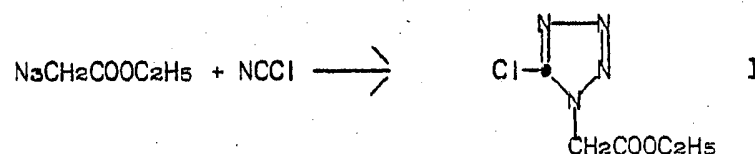
Das hierdurch als Produkt erhaltene Ethyl-5-thiol-1H-tetrazol-1-ylacetat wird dann in das Amid überführt, indem man den 5-Thiolester in einem Gemisch aus konzentriertem Ammoniumhydroxid, Ammoniumchlorid und Ethylalkohol erhitzt. Das Amid wird in Form des Ammoniumsalzes gewonnen. Dieses Amid, nämlich das 5-Thiol-1H-tetrazol-1-ylacetamidammoniumsalz, wird dann zum 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol dehydratisiert. Diese Dehydratisierung des Amids wird durchgeführt, indem man eine

Lösung des Amids in einem inerten organischen Lösungsmittel mit einem Dehydratisierungsmittel in Gegenwart eines Halogenwasserstoffakzeptors erhitzt.

Die Dehydratisierung des Amids in der letzten Stufe des Reaktionsschemas kann in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden, beispielsweise einem Halogenkohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem Di- oder Trichlorethan, wie 1,2-Dichlorethan oder 1,1,2-Trichlorethan.

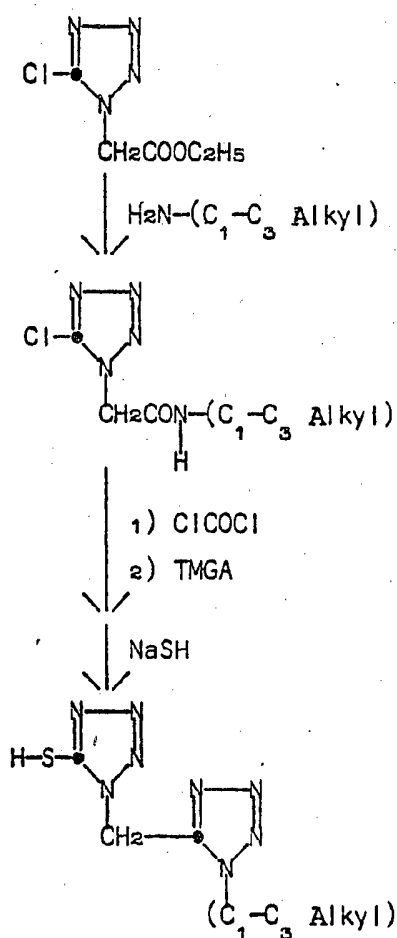
Beispiele für zur Herstellung des 1-Cyanomethyltetrazols geeignete Dehydratisierungsmittel sind Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentoxid oder Thionylchlorid. Phosphoroxychlorid wird als Dehydratisierungsmittel bevorzugt.

Die Herstellung des Cyanomethyltetrazol-5-thiols geht aus folgendem Reaktionsschema hervor:



Die Tetrazolverbindungen der Formel I, worin R für C_1-C_3 Alkyl steht, werden unter Verwendung von 5-Chlor-1H-tetrazol-1-yl-acetatester wie folgt hergestellt:

Der 5-Chlortetrazolester wird mit einem primären C_1-C_3 Alkylamin umgesetzt, wodurch man ein N-(C_1-C_3 Alkyl)-5-chlor-1H-tetrazol-1-ylamid erhält. Durch anschließende Umsetzung dieses Amids mit Phosgen erhält man als Zwischenprodukt das N-Chlorcarbonylamid von 5-Chlortetrazol, dessen nachfolgende Umsetzung mit TMGA zu 5-Chlor-1-[1-(C_1-C_3 alkyl)-1H-tetrazol-5-ylmethyl]-1H-tetrazol führt. Dieses 5-Chlorbistetrazol wird dann mit Natriumhydrosulfid umgesetzt, wodurch man das entsprechende 5-Thiol erhält. Die obigen Umsetzungen gehen aus dem folgenden Reaktionsschema hervor:



Zur Durchführung der ersten Stufe des obigen Verfahrens löst man den 5-Chlortetrazolester, beispielsweise Ethyl-5-chlor-1H-tetrazol-1-ylacetat, in Ethylalkohol und kühlt die Lösung dann auf 0°C oder darunter. Die gekühlte Lösung wird hierauf unter Rühren mit überschüssigem primärem Amin versetzt. Beispiele für hierzu geeignete Amine sind Methylamin, Ethylamin, n-Propylamin oder Isopropylamin. Die Amidbildung verläuft im allgemeinen rasch, und das Produkt kristallisiert gewöhnlich aus dem Reaktionsgemisch aus.

Das hierdurch durch sekundäres Amid substituierte 5-Chlortetrazol wird dann bei etwa 0°C in einem inerten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, mit überschüssigem Phosgen in Gegenwart von Pyridin zum N-Chlorcarbonylamid umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Dioxan suspendiert und die Lösung mit überschüssigem TMGA versetzt. Sodann erhitzt man das Reaktionsgemisch etwa 2 Stunden auf Rückflußtemperatur, wodurch man zur 5-Chlor-N-(C₁-C₃ alkyl)-bistetrazolmethylverbindung gelangt. Durch anschließendes Umsetzen dieser Verbindung mit Natriumhydrosulfid bei etwa 55 bis 85°C wird das entsprechende 5-Thiol gebildet. Das Verfahren zur Herstellung dieses 5-Thiols wird zweckmäßigerweise in Ethylalkohol als Lösungsmittel durchgeführt.

In ähnlicher Weise lassen sich bei dem oben beschriebenen Reaktionsschema auch andere Alkylester von Azidoessigsäure verwenden, beispielsweise die C₁-C₄ Alkylester, wie die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, n-Butyl- oder Isobutylester.

Das 2-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-2H-tetrazol-5-thiol und seine 1-(C₁-C₃ Alkyl)-Derivate der Formel II lassen sich wie folgt herstellen:

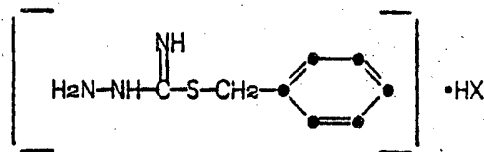
Ein Tetrazol-5-thiol, dessen Thiolgruppe geschützt ist, alkyliert man mit Chloracetonitril oder Bromacetonitril in Ge-

genwart einer Base in einem inerten Lösungsmittel, wodurch man zu einem Gemisch aus etwa gleichen Mengen der 1- und 2-Cyanomethylisomeren gelangt. Beispiele für hierzu geeignete Basen sind die Alkalimetallhydroxide und Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat. Als Lösungsmittel eignen sich für diese Umsetzung Alkanole, beispielsweise C_1 - C_4 Alkanole, wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Butanol, Nitrile, wie Acetonitril oder Propionitril, Amide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon, Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder sonstige herkömmliche organische Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind.

Die Alkylierung kann bei Temperaturen zwischen etwa 15 und 75°C durchgeführt werden, wobei zweckmäßigerweise bei oder in der Nähe von Raumtemperatur gearbeitet wird.

Als Thiolschutzgruppen, die sich zur Blockierung der 5-Thiolgruppe während der Alkylierung verwenden lassen, eignen sich alle leicht abspaltbaren Thiolschutzgruppen, die unter den basischen Bedingungen der Alkylierungsreaktion stabil sind. Zu Schutzgruppen dieser Art gehören die Arylmethylgruppen, wie Benzyl oder Diphenylmethyl oder die substituierten Benzylgruppen und Diphenylmethylgruppen, wie 4-Methylbenzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Nitrobenzyl, 3- oder 4-Chlorbenzyl, 4-Methoxybenzhydryl oder 4,4'-Dimethoxybenzhydryl. Die Benzylgruppe stellt eine bevorzugte Thiolschutzgruppe dar.

Das 1H-Tetrazol-5-thiol, bei welchem die Thiolgruppe geschützt ist, wie beispielsweise 5-Benzylthio-1H-tetrazol, läßt sich herstellen durch Erhitzen von Thiosemicarbazid mit einem Benzylhalogenid oder einem Diphenylmethylhalogenid, beispielsweise einem Chlorid oder Bromid, in Ethylalkohol, wodurch man als Zwischenprodukt ein S-Benzyl- oder S-Benzylhydrylhydrobromid oder -hydrochlorid der Formel



erhält, worin X für Chlor oder Brom steht.

Zur Gewinnung des S-Benzylsalzes dampft man das Reaktionsgemisch zur Trockne ein, löst den Rückstand in Wasser und wäscht die wäßrige Lösung mit einem mit Wasser nichtmischbaren Lösungsmittel, wie Ethylacetat. Sodann wird die wäßrige Lösung des S-Benzylsalzes mit überschüssigem Natrium- oder Kaliumnitrit bei Raumtemperatur behandelt, wodurch man zum in Stellung 5 geschützten Thio-1H-tetrazol, beispielsweise zu 5-Benzylthio-1H-tetrazol, gelangt. Zur Gewinnung des Produkts extrahiert man das wäßrige Reaktionsgemisch mit einem mit Wasser nichtmischbaren organischen Lösungsmittel, wie Ethylacetat.

Das in Stellung 5 geschützte Thio-1H-tetrazol wird dann in der oben beschriebenen Weise alkyliert, wodurch man zu 1- und 2-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol mit geschützter Thiolgruppe gelangt. Das erhaltene Cyanomethyltetrazol wird hierauf mit einem Azidreagens umgesetzt, beispielsweise mit Aluminiumtriazid oder TMGA, und auf diese Weise erhält man die thiolgeschützten isomeren 1- und 2-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)tetrazol-5-thiole.

Die Umsetzung des Azidreagens mit dem Cyanomethyltetrazol wird bei etwa 75 bis 150°C in einem aprotischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Ether, wie Dioxan, Ethylenglykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether durchgeführt. Nach erfolgter Einengung unter Vakuum wird das Bistetrazol durch Extraktion mit Ethylacetat aus dem Reaktionsgemisch gewonnen.

Die isomeren Bistetrazole fallen in den meisten Fällen in Form

eines Öls an, aus denen beim Stehenlassen das kristalline 2-Isomer gebildet wird. Das kristalline Ölgemisch der Isomeren wird zur Auftrennung am besten mit Methylenchlorid oder Diethylether behandelt.

Das 2-Isomer läßt sich vom 1-Isomer durch das NMR-Spektrum identifizieren und unterscheiden. Die beiden Protonen der Methylengruppe, welche die beiden Tetrazolringe miteinander verbinden, zeigen für das 2-Isomer ein Signal bei etwa 5,45 ppm, während für das 1-Isomer ein entsprechendes Signal bei etwa 6,03 ppm auftritt.

Die 5-Thiolschutzgruppe von 2-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)tetrazol-5-thiol wird am besten durch elektrolytische Reduktion entfernt. Vor der Reduktion analysiert man eine kleine Probe polarographisch zur Bestimmung des Reduktionspotentials in einem geeigneten Polarographen.

Zur Durchführung einer solchen elektrolytischen Reduktion löst man beispielsweise 5-Benzylthio-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)tetrazol in destilliertem Dimethylformamid und gibt die erhaltene Lösung dann in eine elektrolytische Zelle. Als Elektrolyt läßt sich hierzu beispielsweise ein Tetraalkylammoniumperchlorat, wie Tetrabutylammoniumperchlorat oder Tetraethylammoniumperchlorat, verwenden, wobei man mit einer Anode aus Platindraht und einer Quecksilberkathode arbeitet, die jeweils durch eine Glasfritte voneinander getrennt sind. Wie bei den meisten elektrolytischen Reduktionen wird auch hier als Standard eine Calomelelektrode eingesetzt. Die Reduktion wird bei einer Temperatur zwischen etwa 15 und 35°C und einer Spannung von -2,7 bis etwa -2,85 Volt durchgeführt.

Zur Gewinnung des als Produkt erhaltenen Thiols dampft man das Reaktionsproduktgemisch unter verringertem Druck ein, löst

den Rückstand in Ethylacetat, filtriert die Lösung erforderlichenfalls, wäscht die Ethylacetatlösung gründlich mit 1-normaler Chlorwasserstoffsäure, trocknet die Lösung und dampft die Lösung schließlich zur Trockne ein.

Das hierdurch erhaltene 2-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)tetrazol-5-thiol läßt sich so wie es ist zur Herstellung von Cephalosporinantibiotika verwenden oder kann vor seiner weiteren Verarbeitung gewünschtenfalls auch durch Umkristallisation gereinigt werden.

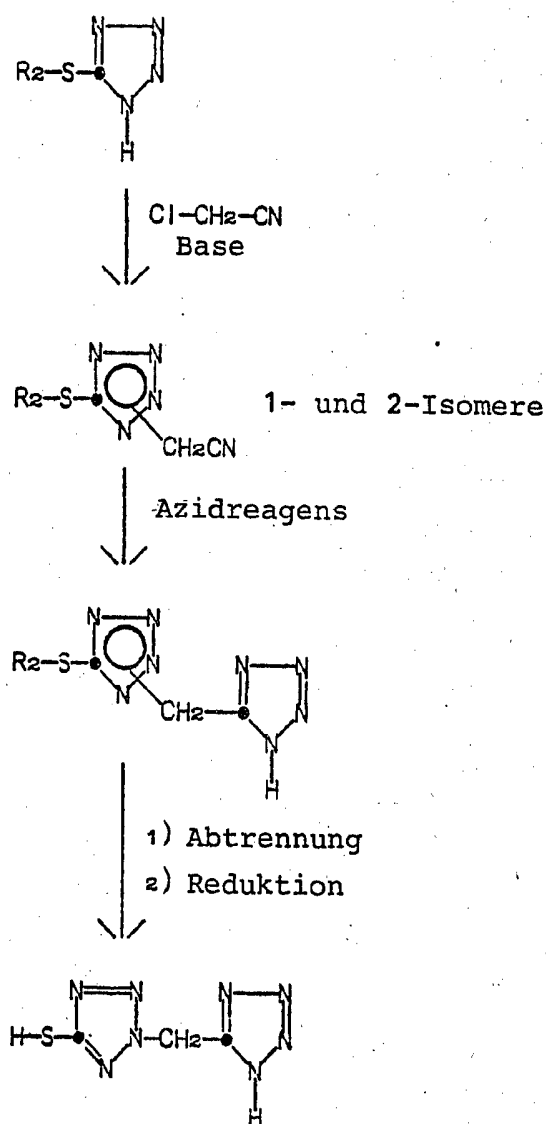
Die Bistetrazolthiole der allgemeinen Formel II, worin R für C_1-C_3 Alkyl steht, lassen sich herstellen, indem man das thiolgeschützte 5-Thio-1H-tetrazol mit einem C_1-C_3 Alkylhalogenid umsetzt, beispielsweise einem Alkyljodid oder einem Alkylbromid. Nach erfolgter Alkylierung wird die 5-Thiolschutzgruppe in der oben beschriebenen Weise durch Elektrolyse abgespalten. Zur Durchführung dieser Alkylierung wandelt man das 1H-Tetrazol zuerst in die Salzform um, und zwar durch Umsetzung mit einer geeigneten Base, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, in einem Alkohol, beispielsweise einem C_1-C_4 Alkanol, wie Methylalkohol oder Ethylalkohol. Zur Bildung des N-Alkyltetrazols versetzt man das Reaktionsgemisch mit dem jeweiligen Alkylhalogenid.

Genauso wie die oben beschriebene Alkylierung unter Bildung des Cyanomethylderivats ergibt auch diese Alkylierung ein Gemisch aus den 1- und 2-Alkylisomeren. Die Isomeren lassen sich durch Kristallisation oder Chromatographie über Silicagel voneinander trennen.

Zu Beispielen für Alkyljodide, welche bei dieser Alkylierung verwendet werden können, gehören Methyljodid, Ethyljodid, n-Butyljodid oder Isopropyljodid. Ferner können auch Alkylbromide und Alkylchloride verwendet werden, wobei die Alkyljodide

infolge ihrer größeren Reaktionsfähigkeit jedoch bevorzugt werden.

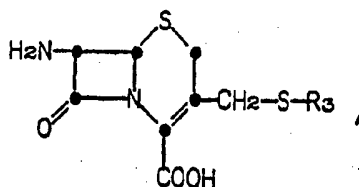
Die oben beschriebene Herstellung von 2-(1H-Tetrazol-5-yl-methyl)tetrazol-5-thiol geht aus dem folgenden Reaktionsschema hervor:



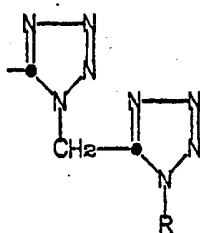
Der Substituent R_2 bedeutet darin eine basenstabile Thiol-schutzgruppe.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Bistetrazolmethylthiole stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Cephalosporinantibiotika mit breitem Wirkungsspektrum dar. Durch Umsetzung von beispielsweise 1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiol mit einer 7-Acylaminocephalosporansäure gelangt man beispielsweise zur entsprechenden 7-Acylamino-3-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl]-3-cephem-4-carbonsäure. Setzt man beispielsweise ein erfindungsgemäßes Bistetrazolmethylthiol mit dem Cephalosporinantibiotikum Cephalothin um, dann erhält man hierdurch die 7-(2-Thienylacetamido)-3-cephem-4-carbonsäure, bei welcher ein Bistetrazolmethylthiol der Formel I oder der Formel II über das Schwefelatom an der Methylengruppe in Stellung 3 des Cephemkerns gebunden ist.

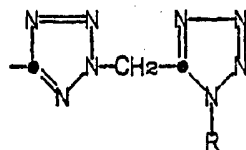
Nach einem anderen Verfahren lassen sich die substituierten Cephalosporinantibiotika auch herstellen, indem man ein erfindungsgemäßes Bistetrazolmethylthiol mit 7-Aminocephalosporansäure zu 7-Amino-3-(bistetrazolmethylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure umsetzt. Die nachfolgende Acylierung dieser Säure an ihrer basischen 7-Aminogruppe ergibt dann die gewünschte antibiotisch wirksame 7-Acylamino-3-(bistetrazolmethylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure. Setzt man hiernach beispielsweise 7-Aminocephalosporansäure in Eisessig mit 1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiol oder mit 2-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-2H-tetrazol-5-thiol um, dann gelangt man so zur entsprechenden 7-Amino-3-(bistetrazolmethylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure. Die in Stellung 3 substituierten Kernverbindungen haben die allgemeine Formel



worin R_3 eine Bistetrazolmethylgruppe der Formeln



oder



bedeutet, worin R Wasserstoff oder C_1 - C_3 Alkyl ist.

Die obigen bistetrazolmethylsubstituierten Kernverbindungen sind Zwischenprodukte, durch deren Acylierung mit der jeweils gewünschten Carbonsäure sich neue 7-Acylaminocephalosporin-antibiotika ergeben. Durch Umsetzung einer 7-Aminokernverbindung der obigen Formel oder eines Esters hiervon in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Acetonitril, mit einem gemischten Anhydrid aus 2-Thiophenessigsäure und Methylchlorformiat oder Isobutylchlorformiat erhält man hierdurch beispielsweise das N-acylierte Derivat 7-(2-Thienylacetamido)-3-(bistetrazolmethylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäure oder einen Ester hiervon.

Die Bistetrazolmethylthiole lassen sich ferner auch mit 3-Halogenmethylcephalosporinestern umsetzen, wodurch man zu in Stellung 3 durch Bistetrazolmethyl substituierten Cephalosporinen gelangt. Durch Umsetzung von p-Nitrobenzyl-7-(2-thienylacetamido)-3-brommethyl-3-cephem-4-carboxylat mit einem erfindungsgemäßen Bistetrazolmethylthiol in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, erhält man hierdurch beispielsweise p-Nitrobenzyl-7-(2-thienylacetamido)-3-(bistetrazolmethylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylat. Die anschließende Abspaltung der p-Nitrobenzylestergruppe mit Zink und Essigsäure, mit Wasserstoff in Gegenwart von 5 %-igem Palladium auf Kohle als Katalysator oder durch elektrochemische Reduktion führt dann zum substituierten Cephalosporin in Form der antibiotisch wirksamen freien Säure.

Das beim erfindungsgemäßen Verfahren unter anderem als Ausgangsmaterial benötigte neue 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol (Verbindung der Formel III) eignet sich neben seiner Verwendbarkeit beim vorliegenden Verfahren ferner auch zur Herstellung antibiotisch wirksamer 7-Amino- und 7-Acylamino-3-(1-cyanomethyltetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carbonsäuren. Die Herstellung entsprechender Cephalosporine unter Verwendung dieses Thiols wird unter Anwendung der gleichen Verfahren durchgeführt, wie sie oben zur Herstellung

der durch Bistetrazolmethyl substituierten Cephalosporine beschrieben worden sind. Durch Umsetzung einer 7-Amino- oder 7-Acylaminocephalosporansäure in einem nichtwässrigen Medium mit 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol gelangt man beispielsweise zu 7-Amino-3-(1-cyanomethyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl) 3-cephem-4-carbonsäure oder der entsprechenden 7-Acylamino- Verbindung. Das als Produkt erhaltene 7-Amino-3-cephem läßt sich in bekannter Weise mit der jeweils gewünschter Carbonsäure oder einem aktiven Derivat hiervon N-acylieren, wodurch sich das entsprechende 7-Acylaminocephalosporin ergibt.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele weiter erläutert.

Bei den folgenden Herstellungen und Beispielen werden die NMR-Spektren jeweils unter Verwendung eines Spektrometers von Varian Associates, Modell T-60, ermittelt, sofern nichts anderes gesagt ist. Die bei der Beschreibung der NMR-Spektren verwendeten Abkürzungen haben folgende Bedeutungen:

- s = Singlett
- d = Doublett
- q = Quartett
- m = Multiplett

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Herstellungsbeispiel 1

Herstellung von 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-ylthiol

A. Ethylazidoacetat

Eine Lösung von 490 g (4 Mol) Ethylchloracetat in 1500 ml Acetonitril versetzt man mit 260 g (4 Mol) Natriumazid und erhitzt das erhaltene Gemisch dann 20 Stunden auf Rückflußtemperatur. Hierauf wird das Reaktionsgemisch

unter 0,5 Stunden langem Rühren in 1 l Wasser gegossen. Sodann wird die organische Schicht von der wäßrigen Schicht abgetrennt und unter Vakuum zur Trockne eingedampft. Das hierbei zurückbleibende gelbe Öl wird in 1200 ml Diethylether gelöst und die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Verdampfen des Diethylethers unter Vakuum gelangt man zu 391 g (Ausbeute = 76 %) Ethylazidoacetat.

B. Ethyl-5-chlor-1H-tetrazol-1-ylacetat

Ein Gemisch aus 130 g (1 Mol) Ethylazidoacetat - hergestellt gemäß obigem Teil A - und 96 g (1,56 Mol) Cyanogenchlorid wird 20 Stunden auf 125°C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das Reaktionsproduktgemisch in Ethylacetat gelöst, worauf man die Lösung filtriert und unter Vakuum eindampft. Auf diese Weise gelangt man zu einer gelben kristallinen Produktmasse. Die gelben Kristalle werden aus wäßrigem Ethylalkohol umkristallisiert, wodurch man zu 149 g (Ausbeute = 78 %) Ethyl-5-chlor-1H-tetrazol-1-ylacetat in Form fahlgelber Kristalle gelangt, die bei etwa 57 bis 60°C schmelzen.

C. Ethyl-5-thiol-1H-tetrazol-1-ylacetat

Eine Lösung von 209 g Chlortetrazolester - hergestellt wie oben unter Teil B beschrieben - und 250 g Natriumhydrosulfid in 5 l Ethylalkohol wird 24 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert, worauf man das Volumen des angesäuerten Gemisches durch Verdampfen unter Vakuum auf ein Viertel des ursprünglichen Volumens reduziert. Das Konzentrat wird mit Ethylacetat extrahiert, worauf man den Extrakt trocknet und unter verringertem Druck zur Trockne eindampft. Durch anschließendes Umkristallisieren des dabei erhaltenen Produkts aus Toluol-Methylenchlorid-Hexan gelangt man zu 129 g der gewünschten Verbindung, die bei etwa 85 bis 88°C schmilzt.

D. 5-Thiol-1H-tetrazol-1-ylacetamidammoniumsalz

Eine Lösung von 20 g (0,106 Mol) Tetrazolthiolester - hergestellt wie oben unter Teil C beschrieben - in 320 ml konzentriertem Ammoniumhydroxid und 200 ml Ethylalkohol, die 500 ml Ammoniumchlorid enthält, wird etwa 12 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Durch anschließendes Eindampfen des Reaktionsgemisches unter Vakuum gelangt man zu einem gelben kristallinen Rückstand. Die Umkristallisation dieses Rückstands aus heißem Ethylalkohol ergibt eine erste Ernte aus 13,7 g (Ausbeute = 73 %) des Produkts in Form weißer Kristalle, die nach Trocknung unter Vakuum bei etwa 197 bis 199°C schmelzen. Eine zweite Ernte führt zu 1,4 g des gewünschten Produkts, welches bei etwa 191 bis 193°C schmilzt.

E. 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol

Eine Suspension von 5,28 g Tetrazolamidammoniumsalz - hergestellt wie oben unter Teil D beschrieben - in 90 ml Methylenchlorid, welches 14,4 ml Pyridin enthält, wird auf etwa 0°C gekühlt. Sodann wird die Suspension unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 4,6 g (30 mMol) Phosphoroxychlorid in 40 ml Methylenchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten auf Rückflußtemperatur erhitzt und dann unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach dem Erhitzen ist das Reaktionsgemisch orange geworden und enthält etwas Niederschlag. Das Reaktionsgemisch wird unter Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in einem 1:1-Gemisch aus Ethylacetat und Wasser (Volumen zu Volumen) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 20 %-iger wäßriger Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die angesäuerte Lösung extrahiert man dann zweimal mit jeweils 75 ml Ethylacetat und vereinigt die Extrakte. Der vereinigte Extrakt wird mit 5 %-iger Chlorwasserstoffsäure sowie Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum ein-

gedampft. Das hierbei zurückbleibende braune Öl kristallisiert beim Stehenlassen. Die Kristalle werden bei Raumtemperatur unter Vakuum getrocknet, wodurch man zu 2,6 g (Ausbeute = 61 %) eines hellbraunen Produkts gelangt, das bei etwa 113 bis 114°C schmilzt.

Die obige Umsetzung wird unter Verwendung von 10,6 g des Tetrazolamidammoniumsalzes wiederholt, und auf diese Weise erhält man 3,7 g des Nitrils in Form weißlicher Kristalle, die bei etwa 116 bis 118°C schmelzen.

Das erhaltene kristalline Produkt verfügt über folgende analytische Daten:

Elementaranalyse für $C_3H_3N_5S$:

Berechnet:	C 25,53	H 2,14	N 49,62
Gefunden:	C 25,82	H 2,40	N 49,91

Das Massenspektrum des kristallinen Produkts zeigt ein Molekulargewicht von 141, was mit diesem Produkt in Übereinstimmung steht.

B e i s p i e l 1

1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiol

Eine Lösung von 6,0 g (42,5 mMol) 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol und 10,0 g (6,3 mMol) Tetramethylguanidiniumazid in 90 ml Dioxan wird 3 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch unter Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in einem 1:1-Gemisch aus Ethylacetat und Wasser gelöst. Die Ethylacetatschicht wird abgetrennt und der pH-Wert der wäßrigen Schicht mit 20 %-iger Chlorwasserstoffsäure auf 1,8 eingestellt. Sodann extrahiert man die angesäuerte wäßrige Schicht dreimal mit jeweils 75 ml Ethylacetat und vereinigt die Extrakte. Die vereinigten Extrakte werden mit 5 %-iger Chlorwasserstoffsäure und mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann unter Vakuum zur Trockne eingedampft. Das hierbei als Rückstand anfallende rote Öl kristallisiert beim Animpfen. Die Kristalle werden mit Ethylacetat und mit Diäthylether gewaschen und dann getrocknet. Auf diese Weise gelangt man zu 3,7 g des Bistetrazolmethylthiols, das bei etwa 173 bis 175°C schmilzt. Das Filtrat der ersten Ernte wird zu einem Öl eingedampft, und durch anschließendes Animpfen des dabei erhaltenen Öls erhält man als zweite Ernte 0,3 g kristallines Produkt. In gleicher Weise gelangt man auch zu 0,3 g einer dritten Ernte. Die gesamte Produktausbeute beträgt demnach 4,3 g (Ausbeute = 55 %).

Ein entsprechendes NMR-Spektrum des Produkts in DMSO-d₆ zeigt ein Singlett bei 5,9 ppm delta für die Protonen der Methylen-Gruppe, die die Tetrazolringe miteinander verbinden.

B e i s p i e l 2

1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiol

A. N-Methyl-5-chlor-1H-tetrazol-1-yl-acetamid

Eine Lösung von 19,5 g (0,102 Mol) Ethyl-5-chlor-1H-tetrazol-1-acetat in 30 ml Ethylalkohol wird in einem Bad aus Trockeneis und Propylalkohol gekühlt, worauf man in diese Lösung über eine Zeitdauer von 5 Minuten gasförmiges Methylamin einleitet. Das hierdurch erhaltene verfestigte Reaktionsgemisch wird mit Ethylalkohol und Diethylether gewaschen und dann auf einem Dampfbad getrocknet. Auf diese Weise gelangt man zu 13,2 g (Ausbeute = 74 %) des gewünschten N-Methylamids in Form weißer kristalliner Nadeln, die bei etwa 146 bis 148°C schmelzen.

Eine Untersuchung dieses kristallinen Produkts ergibt folgende analytische Daten:

Elementaranalyse für $C_4H_6N_5OCl$:

Berechnet: C 27,36 H 3,44 N 39,89 Cl 20,19

Gefunden: C 27,59 H 3,35 N 39,65 Cl 20,49

NMR-Spektrum (DMSO- d_6): $\delta = 2,7$ (d, $J=5\text{Hz}$, 3H, Amidmethyl), $5,28$ s, 2H, CH_2), $8,53$ (s, breit, 1H, N-H) ppm

Über das Massenspektrum bestimmtes Molekulargewicht = 175,5.

B. 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-5-chlor-1H-tetrazol

Eine Suspension von 1,75 g (10 mMol) 5-Chlor-N-methyl-1H-tetrazol-1-acetamid, hergestellt wie oben unter A beschrieben, in 50 ml Methylenchlorid, das 0,8 g Pyridin enthält, wird bei einer Temperatur von etwa 0°C unter Rühren mit überschüssigem Phosgen versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch ohne weitere Kühlung noch 10 Minuten gerührt. Die erhaltene klare Lösung wird dann bei einer Temperatur von etwa 30°C unter verringertem Druck zur Trockne eingedampft. Der das Reaktionsprodukt enthaltende Rückstand wird in 50 ml Dioxan suspendiert, und die Lösung wird mit 2,4 g (15,2 mMol) Tetramethylguanidiniumazid versetzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter verringertem Druck nahezu zur Trockne eingedampft. Das Konzentrat wird in 30 ml Wasser gelöst, und aus der hierdurch entstandenen fahlgelben Lösung kristallisiert das gewünschte Produkt dann in Form farbloser Nadeln aus. Durch Abfiltrieren dieser Nadeln erhält man 0,4 g kristallines Produkt, das bei etwa 138 bis 140°C schmilzt. Aus dem Filtrat wird eine zweite Produkternte von etwa 0,5 g isoliert, die bei etwa 136 bis 139°C schmilzt.

Eine Untersuchung des obigen kristallinen Produkts ergibt folgende analytische Daten:

Elementaranalyse für $C_4H_5N_8Cl$:

Berechnet:	C 23,95	H 2,51	N 55,86	Cl 17,45
Gefunden:	C 24,17	H 2,75	N 55,81	Cl 17,85

NMR-Spektrum (DMSO- d_6): δ = 4,27 (s, 3H, N-CH₃),
6,33 (s, 2H, CH₂) ppm.

C. 1-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-ylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiol

Eine Suspension von 0,5 g (2,5 mMol) des 5-Chlorbistetrazols, hergestellt gemäß obiger Stufe B, in 40 ml Ethylalkohol wird mit 0,6 g Natriumhydrosulfid versetzt. Das Gemisch wird dann 16 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt, hierauf auf Raumtemperatur abgekühlt und dann filtriert. Das Filtrat wird unter verringertem Druck nahezu zur Trockne eingedampft und dann mit 30 ml 5 %-iger Chlorwasserstoffsäure versetzt. Das angesäuerte Konzentrat wird dreimal mit jeweils 30 ml Ethylacetat extrahiert, wobei man die Extrakte vereinigt, mit 5 %-iger Chlorwasserstoffsäure und mit Kochsalzlösung wäscht und über Natriumsulfat trocknet. Der getrocknete Extrakt wird auf ein kleines Volumen eingeeengt, und aus diesem Konzentrat fällt hierauf das kristalline Produkt aus. Durch Umkristallisieren dieses Produkts aus Ethylacetat-Hexan gelangt man zu 0,3 g nahezu farblosen Kristallen, die bei etwa 190 bis 192°C schmelzen.

Das obige kristalline Produkt ergibt bei einer entsprechenden Untersuchung folgende analytische Daten:

Elementaranalyse für $C_4H_6N_8S$:

Berechnet: C 24,24 H 3,05 N 56,53

Gefunden: C 24,21 H 3,28 N 56,43

NMR-Spektrum (DMSO- d_6): δ = 4,22 (s, 3H, CH_3), 5,95 (s, 2H, CH_2), 10,57 (breit s, 1H, SH).

Das durch Massenspektrum bestimmte Molekulargewicht liegt bei 198.

B e i s p i e l 3

2-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-tetrazol-5-thiolA. 5-Benzylthio-1H-tetrazol

Eine Lösung von 30 g (0,33 Mol) Thiosemicarbazid und 51 g (0,40 Mol) Benzylchlorid in 500 ml Ethylalkohol wird etwa 3,5 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Lösung wird mit Ethylacetat gewaschen und zu einer Lösung von 25 g (0,36 Mol) Natriumnitrit in 50 ml Wasser gegeben. Die Lösung wird 15 Minuten gerührt und dann mit Ethylacetat versetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Die getrocknete Ethylacetatlösung wird unter verringertem Druck eingedampft, worauf man den hierdurch erhaltenen Rückstand mit Methylenchlorid wäscht und aus Ethylacetat umkristallisiert. Auf diese Weise gelangt man zu 21 g eines bei etwa 134 bis 136°C schmelzenden Produkts.

Elementaranalyse für $C_8H_8N_4S$:

Berechnet: C 49,98 H 4,19 N 29,14

Gefunden: C 49,81 H 4,17 N 28,95

B. 1- und 2-Cyanomethyl-5-benzylthio-1H-tetrazol

Eine Lösung von 2,7 g Kaliumhydroxid in 5 ml Methylalkohol gibt man unter Rühren zu einer Lösung von 7,9 g (0,041 Mol) 5-Benzylthio-1H-tetrazol in 25 ml Methylalkohol, und nach 15 Minuten langem Rühren bei Raumtemperatur wird diese Lösung dann mit 3,4 g (0,045 Mol) Chloracetonitril versetzt.

Das Reaktionsgemisch wird etwa 12 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt und der hierdurch entstandene weiße Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird unter Vakuum zu einem öligen Rückstand eingeengt, den man dann in einem Gemisch aus Diethylether und Wasser löst. Die Etherschicht wird abgetrennt, mit einer wäßrigen Lösung von Natriumbicarbonat, mit Wasser und mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und dann unter Vakuum zur Trockne eingedampft. Auf diese Weise gelangt man zu 3,4 g eines Gemisches aus 1- und 2-Cyanomethyl-5-benzylthio-1H-tetrazol in Form eines rötlichen Öls. Das NMR-Spektrum dieses Öls zeigt, daß es sich hierbei um ein Gemisch aus jeweils etwa 50 % der beiden Isomeren handelt.

C. 5-Benzylthiol-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-2H-tetrazol

Man versetzt 70 ml trockenes Tetrahydrofuran unter Kühlen in einem Bad aus Eis und Ethanol in kleinen Anteilen mit 4,04 g (0,03 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid. Nach beendeter Zugabe versetzt man das Ganze unter Rühren mit 5,85 g (0,09 Mol) feinpulvrigem Natriumazid. Das Reaktionsgemisch wird 5 Minuten gerührt, mit einer Lösung von 3,93 g (0,017 Mol) des isomeren Gemisches aus 1- und 2-Cyanomethyl-5-benzylthiotetrazol in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt und dann 24 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch in einem Gemisch aus Eis und Ethanol gekühlt und durch tropfenweise Zugabe von 30 ml 20 %-iger Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Das angesäuerte Gemisch wird unter verringertem Druck auf etwa 30 ml eingeengt und das Konzentrat dreimal mit jeweils 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der getrocknete Extrakt wird unter Vakuum zur Trockne eingedampft, wodurch man zu 4,5 g (Ausbeute = 97 %) der isomeren 5-Benzylthio-1- und-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-

1H- und -2H-tetrazole in Form eines lohfarbenen Öls gelangt. Nach mehrtägigem Stehenlassen bilden sich in dem Öl Kristalle. Das Gemisch wird mit Methylenchlorid behandelt und abfiltriert, wodurch man zu 0,85 g cremefarbenen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von etwa 115 bis 117°C gelangt. Aus dem Filtrat erhält man eine zweite Kristallernte, die 0,2 g wiegt.

Das obige Verfahren wird unter Umsetzung von 7,1 g des isomeren 5-Benzylthio-1- und -2-cyanomethyltetrazols mit Aluminiumazid (in der oben beschriebenen Weise durch Umsetzen mit 7,3g Aluminiumchlorid und 10,7 g Natriumazid gebildet) wiederholt. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt, mit 20 %-iger Chlorwasserstoffsäure angesäuert, auf ein Volumen von etwa 60 ml eingengt und mit Ethylacetat extrahiert, worauf man den Extrakt mit Kochsalzlösung wäscht, trocknet und zur Trockne eindampft. Der Rückstand kristallisiert beim Stehenlassen. Die cremefarbenen Kristalle werden in Methylenchlorid suspendiert, und durch anschließendes Filtrieren dieser Suspension gelangt man zu 3,5 g kristallinem Material. Durch Eindampfen des Filtrats zur Trockne erhält man 4,9 g eines orangen Öls.

Ein NMR-Spektrum des kristallinen Produkts in deuteriertem DMSO zeigt im wesentlichen ein Isomer, nämlich das 2-Isomer, während das NMR-Spektrum des Öls hauptsächlich das 1-Isomer zeigt.

D. 2-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-2H-tetrazol-5-thiol

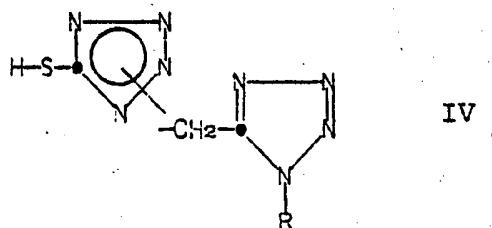
Man löst 175 mg 5-Benzylthio-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-2H-tetrazol, hergestellt wie oben unter Teil C beschrieben, in 40 ml destilliertem Dimethylformamid und reduziert das Ganze dann an der Quecksilbersammelkathode (Quecksilbermenge = 14 cm²)

mit einer Platindrahtanode. Die Elektroden sind durch eine Glasfritte voneinander getrennt. Als Elektrolyt wird Tetraethylammoniumperchlorat in einer Menge von 0,1 Mol in der Dimethylformamidlösung des Substrats verwendet. Die Elektrolyse wird bei einer Spannung von -2,7 bis -2,85 Volt über eine Zeitdauer von 500 Sekunden und bei einer Spannung von -2,80 Volt über eine Zeitdauer von etwa 630 Sekunden durchgeführt.

Das Reduktionsproduktgemisch aus der Reduktion eines Elektrons wird zur Trockne eingedampft und der Produktrückstand in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird dreimal mit einem Gemisch aus 9 Volumenteilen einer gesättigten Natriumchloridlösung und 1 Volumenteil 0,1-normaler Chlorwasserstoffsäure gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die getrocknete Lösung wird unter Vakuum eingengt, und aus dem Konzentrat fallen dann 111 mg der Titelverbindung aus. Das Produkt wird abfiltriert und getrocknet.

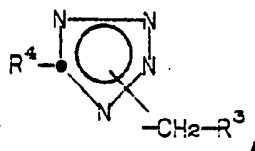
Erfindungsansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1H- und 2H-Tetrazol-5-thiolen der allgemeinen Formel IV



worin R Wasserstoff oder C_1 - C_3 Alkyl ist,

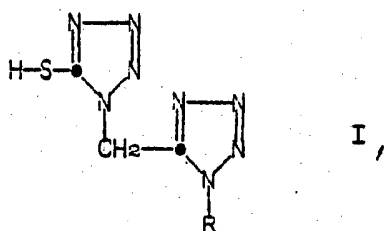
dadurch gekennzeichnet, daß man ein Tetrazol der allgemeinen Formel



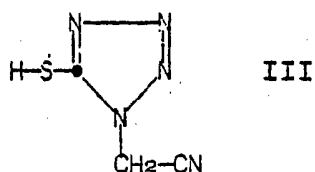
worin R^3 für Cyano oder N-(C_1 - C_3 Alkyl)-N-chlorcarbonylamid steht und R^4 Chlor, Thiol oder durch eine Thiolschutzgruppe geschütztes Thiol bedeutet,

mit Tetramethylguanidiniumazid oder Aluminiumtriazid in einem aprotischen organischen Lösungsmittel bei Rückflußtemperatur umgesetzt.

2. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



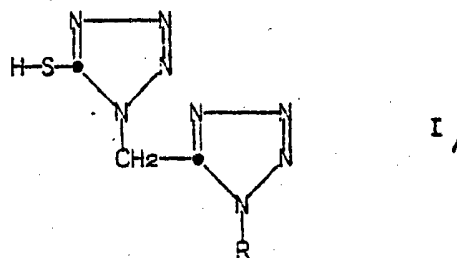
worin R für Wasserstoff steht, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 1-Cyanomethyl-1H-tetrazol-5-thiol der Formel III



mit Tetramethylguanidiniumazid in einem aprotischen organischen Lösungsmittel bei Rückflußtemperatur umgesetzt.

3. Verfahren nach Punkt 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung mit einem etwa 1,5- bis 2,0-molaren Überschuß an Tetramethylguanidiniumazid durchführt.

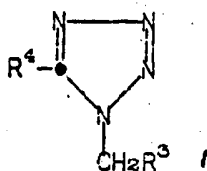
4. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



worin R für C₁-C₃ Alkyl steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^3 für N-(C₁-C₃ Alkyl)-N-chlorcarbonylamid steht und R^4 Chlor bedeutet,

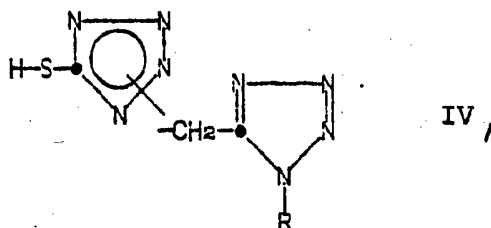
mit Tetramethylguanidiniumazid in einem aprotischen organischen Lösungsmittel bei Rückflußtemperatur umgesetzt und

b) die hierbei erhaltene 5-Chlorverbindung dann mit Natriumhydrosulfid in einem geeigneten Lösungsmittel erhitzt.

5. Verfahren nach Punkt 4, Stufe b, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei einer Temperatur von etwa 55 bis 85°C durchführt.

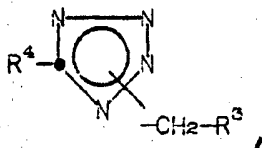
6. Verfahren nach Punkt 4, Stufe b, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Ethylalkohol verwendet.

7. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von 1H- oder 2H-Tetrazol-5-thiolen der allgemeinen Formel IV



worin R für Wasserstoff steht,

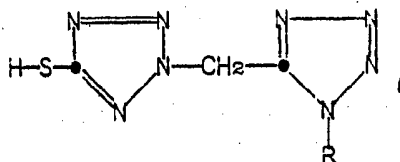
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^3 für Cyano steht und R^4 ein durch eine basenstabile Thiolschutzgruppe geschütztes Thiol ist,

mit Tetramethylguanidiniumazid oder Aluminiumtriazid in einem aprotischen organischen Lösungsmittel bei Rückflußtemperatur umgesetzt, die erhaltenen Isomeren auftrennt und die Thiolschutzgruppe abspaltet.

8. Verfahren nach Punkt 1 oder 7 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R für C_1-C_3 Alkyl steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man ein thiolgeschütztes 2-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)tetrazol-5-thiol mit einem C_1-C_3 Alkylhalogenid alkyliert und dann die Thiolschutzgruppe entfernt.

9. Verfahren nach Punkt 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltenen Isomeren durch Kristallisation des 2-Isomers aus Methylenchlorid voneinander trennt.

10. Verfahren nach Punkt 7, 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die basenstabile Thiolschutzgruppe durch elektrolytische Reduktion abspaltet.

11. Verfahren nach einem der Punkte 1, 2, 4, Stufe a, oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines Ethers, Kohlenwasserstoffs oder Halogenkohlenwasserstoffs als Lösungsmittel durchführt.

12. Verfahren nach Punkt 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Dioxan verwendet.