



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 290 011 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 257/08

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 335 476 5 (22) 11.12.89 (44) 16.05.91

(71) siehe (73)

(72) Just, Manfred, Prof. Dr. sc.; Thalmann, Frank, Dipl.-Chem., DE

(73) Pädagogische Hochschule „Dr. Theodor Neubauer“ Erfurt – Mühlhausen, Nordhäuser Straße 63, O - 5064 Erfurt, DE

(74) Zentralinstitut für Molekularbiologie der Akademie der Wissenschaften der DDR, AG Patent- und Neuerwesen, Robert-Rößle-Straße 10, O - 1115 Berlin, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 3-substituierten 6-Alkylthio-1,2,4,5-tetrazinen

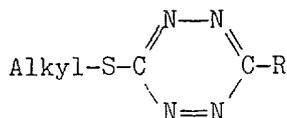
(55) Verfahren; 3-substituierte 6-Alkylthio-1,2,4,5-tetrazine; Acylimidoalkylesterhydrohalogenide; S-Alkylisothiocarbodihydrazid-salze; Oxidantien; Landwirtschaft; chemische Industrie

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-substituierten 6-Alkylthio-1,2,4,5-tetrazinen.

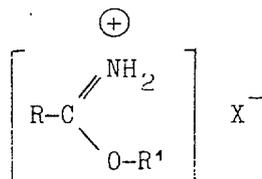
Erfindungsgemäß setzt man Acylimidoalkylesterhydrohalogenide mit S-Alkylisothiocarbodihydrazid-salzen unter Zugabe von säurebindenden Stoffen um, oxidiert das entstandene Dihydotetrazin und isoliert die Zielverbindungen. Anwendungsgebiete sind die Landwirtschaft und die chemische Industrie.

Patentansprüche:

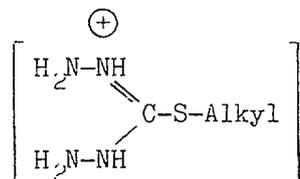
1. Verfahren zur Herstellung von 3-substituierten 6-Alkylthio-1,2,4,5-tetrazinen der allgemeinen Formel I,



wobei R Alkyl bzw. substituiertes Alkyl oder Aryl bzw. substituiertes Aryl bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Acylimidoalkylesterhydrohalogenide der allgemeinen Formel II,



wobei R o. g. Bedeutung besitzt und R¹ = Alkyl und X = Halogen bedeuten, mit S-Alkylisothiocarbodihydrazid-salzen der allgemeinen Formel III,

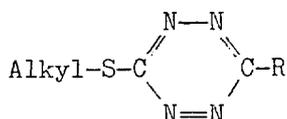


worin Y = Halogen oder Methylsulfat bedeutet, in einem org. Lösungsmittel oder Wasser oder Gemischen davon unter Zugabe von säurebindenden Stoffen unter Erhitzen umgesetzt, anschließend das entstandene Dihydro-tetrazin wäscht, in Eisessig mit einem darin löslichen Oxidationsmittel oxidiert und die Zielverbindung nach an sich bekannten Verfahren isoliert.

- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Verbindung II die entsprechenden Hydrochloride einsetzt und die Umsetzung in wäßriger, wäßrig-ethanolischer oder wäßrig-methanolischer Lösung bei 55 bis 65°C erfolgt.
- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als säurebindende Stoffe Alkalicarbonate, Alkalihydrogencarbonate oder tertiäre Amine einsetzt.
- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man zur Oxidation Brom in Eisessig verwendet.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-substituierten 6-Alkylthio-1,2,4,5-tetrazinen der allgemeinen Formel I,



wobei R Alkyl bzw. substituiertes Alkyl oder Aryl bzw. substituiertes Aryl bedeutet. Anwendungsgebiete sind die Landwirtschaft und die chemische Industrie.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Methylthio-1,2,4,5-tetrazine werden als Wuchshemmer für die Landwirtschaft beschrieben (US Pat. 3 155 488, 1964). Sie eignen sich auch als Antimalariamittel (Johnson, Withney, Worbel: J. Heterocycl. Chem. 17, 501, [1980]).

Methylthio-tetrazine reagieren leicht mit O-, N-, S-nukleophilen Reaktionspartnern. Sie sind dadurch wertvolle Ausgangsverbindungen für Folgesynthesen, die zu Flüssigkristallen (Enzenberg: Diss. A, MLU Halle [1984]), oder weiteren Antimalariamitteln führen (Mangia, Bortesi, Amendola: J. Heterocycl. Chem. **14** [1], 587 [1977]; Werbel u. a.: J. Heterocycl. Chem. **16** [7], 881 [1979]).

Nach bisher bekannten Methoden zur Herstellung von 6-Alkylthio-1,2,4,5-tetrazinen der Formel I, in denen in der Stellung 3 eine Arylgruppe substituiert ist, wird S-Methyl-isothiocarbodihydrazid-hydroiodid mit der entsprechenden [(Arylthio-oxomethyl)thio]-essigsäure zum 3-Aryl-6-methylthio-1,2,4,5-dihydropyridazin umgesetzt (Esmail, Kurzer: J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1787 [1975]).

Aus diesem wird dann durch Oxydation das Tetrazin (I) gebildet. Bei diesem bekannten Verfahren begrenzen sowohl die Verfügbarkeit der benötigten [(Arylthio-oxomethyl)thio]-essigsäuren, ferner die geringen Ausbeuten und auch die aufwendige Reaktionsführung die technische Anwendbarkeit. Ökonomisch besonders ungünstig ist die Notwendigkeit, mit einem molaren Zusatz an Imidazol und in Pyridin zu arbeiten, wobei eine Wiederaufarbeitung des Imidazols nur mit sehr großen Verlusten möglich ist.

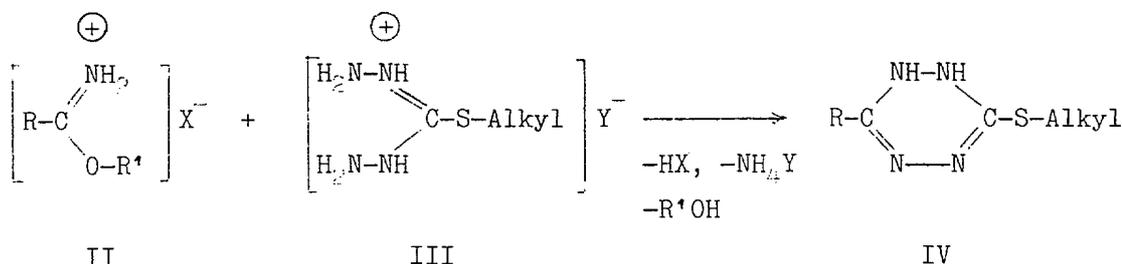
Das genannte Verfahren ist nur für die Synthese von Aryl-tetrazinen beschrieben. Die Herstellung der ebenso wertvollen Alkyl-tetrazine ist bisher nur in einer mehrstufigen Synthese aus 3,6-Dimethylthio-1,2,4,5-tetrazin über 3-Hydrazino-6-methylthio und dessen Umsetzung mit den Natriumverbindungen der Alkylmalonsäuredi-(trimethylsilyl)ester und deren Decarboxylierung möglich gewesen (Mangia, Bortesi, Amendola: J. Heterocycl. Chem. **14**, 587 [1977]). Es sind deshalb nur wenige Derivate der Verbindung I mit Alkylgruppen als Substituenten beschrieben worden.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein technisch einfaches und ökonomisches Verfahren zur Herstellung von 6-Alkylthio-1,2,4,5-tetrazinen zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

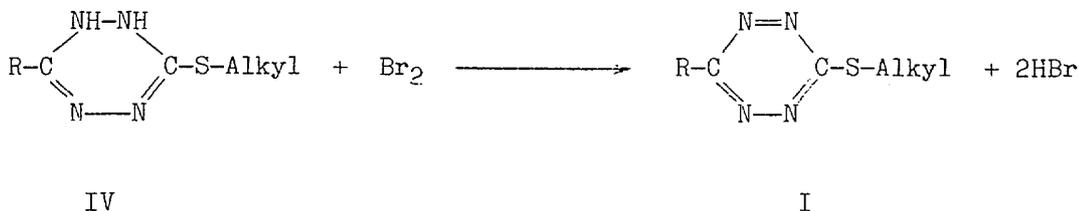
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, auf der Basis leicht zugänglicher Ausgangsverbindungen die Verbindungen I mit guten Ausbeuten zugänglich zu machen und dabei eine breite Substituentenvariation am Ringatom 3 zu ermöglichen. Erfindungsgemäß werden Acylimidoalkylester-hydrohalogenide (II), vornehmlich deren Hydrochloride mit S-Alkylisothiocarbodihydrazid-salzen (Verbindungen III) in wäßriger, wäßrig-ethanolischer oder ethanolischer bzw. methanolischer Lösung unter Zusatz molarer Mengen an säurebindenden Stoffen, wie Alkalicarbonaten, Alkalihydrogencarbonaten oder tert. Aminen etwa 15 Minuten unter Rühren bei 60°C umgesetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch einige Zeit, vornehmlich 15 bis 60 Minuten, bei 0°C gelagert. Dabei scheidet sich das Dihydropyridazin (IV) ab, das mit wenig eiskaltem Wasser oder Methanol gewaschen wird:



R¹ = Alkyl, X = Halogen, Y = Halogen oder Methylsulfat

Eine Reinigung der Verbindung IV ist für die Weiterverarbeitung nicht erforderlich.

Die Oxidation der Dihydropyridazine (IV) erfolgt am zweckmäßigsten in Eisessiglösung mit einem darin löslichen Oxidationsmittel. Besonders vorteilhaft ist dazu Brom geeignet:



Da die Eigenschaften 6-Alkylthio-1,2,4,5-tetrazine stark vom Substituenten am Ringatom 3 abhängen, ist die Isolierung der Zielverbindungen entsprechend anzupassen (siehe Ausführungsbeispiele); sie erfolgt nach an sich bekannten Verfahren. Im Unterschied zu bisher beschriebenen Methoden ist es nach dem erfindungsgemäßen Syntheseweg erstmals möglich, Aryl- und Alkyl-Gruppen als Substituenten nach einem einheitlichen Verfahren in die Ringstellung 3 der 6-Alkylthio-tetrazine einzubauen. Außerdem erübrigt sich im erfindungsgemäßen Verfahren der kostenspielige Einsatz des Imidazole. Als günstig erweist sich auch die Möglichkeit, anstelle der Alkyljodide die wesentlich preiswerteren Dialkylsulfate bei der Herstellung der S-Alkyl-isothiocarbodihydrazid-salze (III) zu verwenden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen I mit R = subst. Alkyl bzw. subst. Aryl sind neu. Die Verbindungen sind biologisch aktiv. Sie eignen sich für einen Einsatz als Herbizide. Da sie verhältnismäßig stabil sind, können sie längere Zeit gelagert werden. Andererseits sind sie wertvolle und reaktionsfähige Ausgangsverbindungen, die bei Folgesynthesen zu Derivaten mit hohen Ausbeuten führen.

Ausführungsbeispiele

1. Herstellung der Ausgangsverbindungen

1.1. S-Methyl-isothiocarbodihydrazid-hydroiodid (III)

Zu einer Suspension von 12 g Thiocarbodihydrazid (113,2 mmol) in 400 ml am Rückfluß siedendem Ethanol werden innerhalb von 30 min 18 g Idomethan (7,9 ml; 126,8 mmol) zugetropft und solange weiter erhitzt, bis sich das gesamte Thiocarbodihydrazid gelöst hat. Das Reaktionsgemisch wird heiß filtriert. Nach dem Abkühlen kristallisiert die Zielverbindung in langen farblosen Nadeln aus, deren Reinheit für die weitere Umsetzung ausreichend ist.

Ausbeute: 22 g (80% bezogen auf Thiocarbodihydrazid)

Fp.: 145°C

1.2. S-Methyl-isothiocarbodihydrazid-methylsulfat (III)

In eine auf etwa 40°C erwärmte Suspension von 15 g Thiocarbodihydrazid (142 mmol) in 400 ml Ethanol werden unter Rühren 13,5 ml Dimethylsulfat (17,8 g; 142 mmol) getropft. Es wird bis zur vollständigen Lösung des Thiocarbodihydrazides weiter gerührt. Anschließend wird der Alkohol im Vakuum durch Erhitzen im Ölbad abgezogen. Die Zielverbindung bleibt im Kolben. Sie wird in Wasser gelöst und unverzüglich weiterverarbeitet.

1.3. Arencarbimidoethylesterhydrochloride (II)

0,5 mol des entsprechenden wasserfreien Nitrils werden in einem Gemisch von 100 ml wasserfreiem Ethanol und 125 ml trockenem Benzen gelöst. Dann wird auf 0°C gekühlt, und innerhalb von 1 bis 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt, wobei weiterhin mit einem Eis/Kochsalz-Gemisch gekühlt wird. Der Ansatz bleibt 1 bis 2 Tage bei 0 bis 10°C stehen. In einem 40°C heißen Ölbad wird danach im Vakuum das Lösungsmittel abdestilliert. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand im Kolben mit etwa 100 ml absolutem Diethylether verrührt. Das Reaktionsprodukt kristallisiert dabei aus. Es wird abgesaugt und zweimal mit absolutem Ether gewaschen. Die Etherreste werden im Vakuum entfernt. Das Imidoesterhydrochlorid wird ohne weitere Reinigung für die Folgesynthese eingesetzt.

R = Phenyl Ausbeute: 49,7 g (58%)

= p-Tolyl Ausbeute: 74,2 g (74%)

1.4. Alkancarbimidoethylesterhydrochloride (II)

0,5 mol des entsprechenden Alkannitrils werden in 100 ml absolutem Diethylether gelöst und mit 0,5 mol wasserfreiem Ethanol (29,2 ml) versetzt. Diese Lösung wird mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt, wobei das Reaktionsgefäß in einer Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt wird. Der Ansatz bleibt über Nacht bei 0 bis 5°C stehen. Dann wird in einem 40°C heißem Ölbad im Vakuum das Lösungsmittel abdestilliert, das Diethyloxoniumchlorid zersetzt und überschüssiger Chlorwasserstoff abgezogen. Nach erneutem Zusatz von etwa 50 ml absolutem Ether kristallisiert das Alkancarbimidoesterhydrochlorid aus. Es wird zweimal mit je 30 ml absolutem Ether gewaschen. Der restliche Ether wird im Vakuum entfernt.

R = Ethyl Ausbeute: 54 g (78%)

= Benzyl Ausbeute: 74 g (74%)

2. Umsetzung zur Verbindung IV

2.1. 3-substituierte 6-Methylthio-1,2,4,5-dihydropyridazine

Methode A

Zu einer auf 60°C erwärmten Lösung von 0,1 mol S-Methyl-isothiocarbodihydrazid-hydroiodid in 150 ml Wasser werden 15,5 ml Pyridin und sofort danach auf einmal 0,1 mol des entsprechenden Alkyl- oder Aryl-imidoesterhydrochlorids gerührt. Bei Zimmertemperatur wird noch weitere 15 min gerührt. Danach wird auf 0°C abgekühlt. Wenn die Abscheidung des schwachgelben Dihydropyridazins beendet ist, wird abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen.

R = Phenyl Ausbeute: 14,2 g (69%) Fp.: 171°C

= Ethyl Ausbeute: 9,8 g (62%) Fp.: 140,5°C

Methode B

Die Synthese verläuft analog der Vorschrift 2.1. Es wird jedoch das entsprechende S-Methyl-isothiocarbodihydrazid-methylsulfat (aus Vorschrift 1.2) anstelle des Hydroiodids eingesetzt. Die Ausbeuten sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Methode A.

Die Dihydropyridazine sind, unabhängig von der Methode nach der sie hergestellt wurden, ohne weitere Reinigung für die Weiterverarbeitung einsetzbar.

3. Herstellung der Tetrazine (I)

3.1. 3-Aryl-6-methylthio-1,2,4,5-tetrazine

Zur Oxidation zum Methylthio-tetrazin werden 40 mmol des entsprechenden Dihydropyridazins bei 60°C in 100 ml Eisessig gelöst und 40 ml einer 1 M Brom-Eisessiglösung hinzugegeben. Nach einstündigem Rühren wird auf Eis gegossen, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Zur weiteren Reinigung wird aus Methanol umkristallisiert. Sehr reine Zielprodukte werden erhalten, wenn das Rohprodukt in einer Soxhlet-Apparatur mit Benzin (60–85°C) extrahiert und dann das Extraktionsmittel im Vakuum verdampft wird.

3.2. 3-Alkyl-6-methylthio-1,2,4,5-tetrazine

12,5 mmol des entsprechenden 3-Alkyl-6-methylthio-tetrazins werden in 10 ml Eisessig gelöst und bei 40°C unter Rühren tropfenweise mit 15 ml einer 1 M Brom-Eisessiglösung versetzt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen. Die entstehende Emulsion wird mit 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Anschließend wird die organische Phase

mit Natriumthiosulfatlösung vom überschüssigen Brom befreit, danach mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mehrmals mit Wasser bis zu dessen neutraler Reaktion gewaschen. Die Methylenchloridlösung wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Im Vakuum wird dann das Lösungsmittel abgezogen. Es bleibt ein himbeerroter Rückstand, der mit Hexan oder Petrolether aufgenommen wird. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels bleiben die 3-Alkyl-6-methylthio-1,2,4,5-tetrazine als rote, ölige Flüssigkeiten zurück.

Tabelle 3-substituierte 6-Methylthio-1,2,4,5-tetrazine (I)

R	Ausb. (%)	Fp. (°C)	IR (cm ⁻¹)			vis (nm/Ext.)		
Phenyl	72	106	1 350	1 195	–	555	346/3,14	530/2,70
p-Tolyl	82	118–120	1 350	1 190	–	560	356/3,07	532/2,67
Ethyl	63	ölig	1 360	1 090	1 020	800	365/2,78	530/2,54
Benzyl	67	ölig	1 360	1 090	1 020	790	364/2,41	530/2,45