



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 867308

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 25.03.77 (21) 2464301/23-04

(23) Приоритет - (32) 26.03.76

(31) 34014/76 (33) Япония

(51) М. Кл.³

С 07 D 405/04//
А 61 К 31/35

Опубликовано 23.09.81. Бюллетень № 35

(53) УДК 547.814.
.1.07
(088.8)

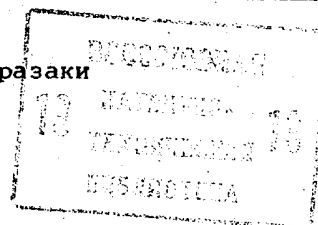
Дата опубликования описания 23.09.81

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Акира Нохара, Такеси Като, Тадао Каваразаки
и Ёичи Сава
(Япония)

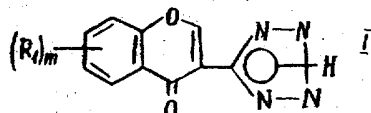
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Такела Кемикал Индастриз, ЛТД"
(Япония)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМОНА
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

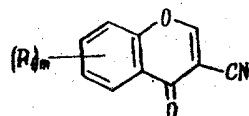
Изобретение относится к способам
получения производных хромона форму-
лы



где m - целое число, равное 0, 1 или 2; R_1 - атом водорода или галогена, нитрогруппа, низшая алкоксигруппа, низший алкил или бутадиенил ($-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}=\text{CH}-$), который образует бензольное кольцо с помощью двух любых соседних атомов углерода в положениях 5, 6, 7 и 8, или их солей.

Эти соединения обладают ценными биологически активными свойствами.

Известен способ получения производных хромона, формулы I, заключающийся в том, что акрилонитрильное производное бензопирана формулы



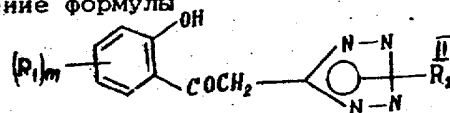
где R_1 и m имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с азидом натрия в присутствии безвод-

ного хлористого алюминия в среде тетрагидрофурана при температуре кипения реакционной среды [1].

Недостатком этого способа является то, что используемый азид натрия способствует выделению паров азотистоводородной кислоты, являющихся взрывчатым и токсичным газом, что затрудняет применение этого способа.

Цель изобретения - упрощение процесса.

Эта цель достигается тем, что соединение формулы



где R_1 и m имеют указанные значения; R_2 - атом водорода, низший алкил или бензил, подвергают взаимодействию с муравьиной кислотой или ее производным в присутствии минеральной кислоты, основания или галоидного соединения при температуре 20-150°C, и в случае, если R_2 - низший алкил или бензил, удаляют защитную группу с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Реакцию соединения II с производным муравьиной кислоты предпочтительно проводят в присутствии основания, например метилата натрия, этилата натрия, трет.-бутилата калия, гидридов натрия, калия или кальция, в среде органического растворителя, такого как спирт, например метанол, этанол, пропанол, бутанол и т.п., углеводороды, например бензол, толуол, ксилол, и т.п., а также эфиры, например тетрагидрофуран, диоксан, этиловый эфир, диметиловый эфир, этиленгликоль и т.п.

При использовании амидного производного муравьиной кислоты его количество не является решающим, хотя предпочтительно используют 1-40 молярных эквивалентов по отношению к соединению формулы II.

В качестве неорганического галоидного производного предпочтительно используют такие, как хлорокись фосфора, трихлористый фосфор, тетрахлорпирофосфорную кислоту, тионил хлорид, пентахлорид фосфора или фосген.

В качестве органического растворителя используют амидное производное. Можно также использовать ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол или галогенированные углеводороды, например хлороформ, дихлорметан и тетрахлорэтан.

В качестве кислоты используют серную, бромистоводородную, иодистоводородную или фосфорную кислоты. Количество муравьиной кислоты не играет решающей роли, поскольку она может представлять собой растворитель, хотя лучше всего использовать соотношение 1-100 молярных эквивалентов относительно исходного соединения. Температура и время реакции не играют решающей роли. Обычно реакцию проводят при температуре от комнатной до 160°C в течение 30 мин - 3 дней.

Соотношение бромистоводородной и муравьиной кислот, а также из соответствующие объемы не играют решающей роли, хотя предпочтительно, чтобы исходное соединение гомогенно растворялось при нагревании.

Если необходимо, защитную группу R₂ удаляют из соединения, полученного циклизацией соединения формулы II. Удаление защитной группы R₂ проводят в присутствии минеральной кислоты или кислоты Льюиса. В качестве примеров минеральной кислоты можно использовать хлористоводородную, бромистоводородную кислоты, бромистый водород, хлористый водород или раствор хлористого водорода или бромистого водорода в органической кислоте (например, уксусной, иодистоводородной, серной, азотной и фосфорной). Кислота Льюиса может представлять собой, например, хлористый алюминий, бромистый алюминий, хлористый цинк

или трехфтористый бор. В том случае, когда кислота Льюиса представляет собой твердое вещество, реакцию обычно проводят в органическом растворителе, например ароматических углеводородах, таких как бензол, толуол и ксилол, а также галогенированных углеводородах, таких как хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан и тетра-хлорэтан.

Отношение минеральной кислоты или кислоты Льюиса, используемое в реакции удаления защитной группы R₂ предпочтительно составляет 1-100 молярных эквивалентов на соль соединения, получаемого циклизацией соединения формулы II. Реакцию обычно проводят при 40-160°C в течение 30 мин - 3 дней.

Соединение формулы II может быть превращено в соответствующую соль органического амина, соль щелочного металла или аммониевую соль, например, в результате нагревания соединения формулы совместно с органическим амином, например этаноламином, ди-метилэфедрин, 1-(3,5-дигидрокси-фенал)-1-изопропиламиноэтанолом, изопротеренолом, декстрометорфаном, гетразаном (диэтилкарбамазин), диэтиламином, триэтиламином и т.д., гидроокисью щелочного металла (гидроокись натрия, калия и т.п.) или аммиаком в подходящем растворителе.

Пример 1. Раствор, состоящий из этил-(1H-тетразол-5-ил)-ацетата (1,64 г), трет.-бутанола (1,2 мл), трифторуксусной кислоты (4,0 мл) и концентрированной серной кислоты (0,3 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего его концентрируют при пониженном давлении. К полученному остатку добавляют N-водный раствор гидроокиси натрия (20 мл) вместе с концентрированным водным раствором гидроокиси натрия (5 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь встряхивают с этилацетатом, водный слой подкисляют концентрированной соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат над безводным сульфатом натрия и отгоняют растворитель. Полученный остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетатпетролейный эфир. Согласно описанной методике получают (2-трет.-бутил-2H-тетразол-5-ил)-уксусную кислоту в виде бесцветных кристаллов. Выход 1,01, т.пл. 125-127°C.

60 Элементный анализ:
Найдено, %: C 45,91; H 6,60;
N 30,56.

$C_{12}H_{14}N_4O_2$

Вычислено, %: C 45,64; H 6,57;

65 N 30,42.

Пример 2. Смесь 3,1 г этил (1Н-тетразол-5-ил)-ацетата, 20 мл диметилформамида, 2,8 г бромистого этила 8,9 г триэтиламина перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель отгоняют и после добавления 70 мл воды остаток экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой промывают 20%-ным водным раствором аммиака и водой, затем этилацетат отгоняют, в результате чего получают 3,0 г бледно-желтого масла. На основании ЯМР-спектра (в дейтерохлороформе) этот продукт идентифицировали как смесь этил (2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-ацетата и этил (1-этил-1Н-тетразол-5-ил)-ацетата в соотношении приблизительно 3:1.

2,8 г этой смеси нагревают с обратным холодильником с 50 мл 5%-ного спиртового раствора гидроокиси натрия в течение 1,5 ч. Растворитель отгоняют и остаток встряхивают с этилацетатом. Водный слой подкисляют соляной кислотой. После добавления хлористого натрия маслянистый осадок экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия и отгоняют, в результате чего получают 1,6 г кристаллического продукта, который дважды перекристаллизовывают из этилацетата. Согласно описанной методике получают (2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-уксусную кислоту в виде бесцветных игл, т.пл. 88-92°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 38,62; Н 4,87;
N 36,16.

$C_5H_8N_4O_2$

Вычислено, %: С 38,46; Н 5,16;
N 36,88.

Пример 3. Смесь 1,56 г этил (1Н-тетразол-5-ил)-ацетата, 2 мл трет.-бутанола, 10 мл трифторуксусной кислоты и 5 капель концентрированной серной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение часа. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и к остатку добавляют воду. Полученный в результате маслянистый осадок экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой промывают водой, разбавленным водным раствором аммиака, снова водой и отгоняют.

По описанной методике получают 1,8 г этил (2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)ацетата в виде маслянистого остатка.

Этот остаток нагревают с обратным холодильником с 10 мл 10%-ного спиртового раствора гидроокиси калия в течение 2 ч после чего растворитель отгоняют. Затем к остатку добавляют воду, и смесь подкисляют хлористоводородной кислотой, в результате чего выпадают кристаллы. Фильтрацией получают 1,2 г кристаллов. Затем кристал-

лы перекристаллизовывают из этилацетата с получением (2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-уксусной кислоты в виде бесцветных призм, т.пл. 124-125°C.

5 Элементный анализ:

Найдено, %: С 45,54; Н 6,31;
N 30,73.

$C_7H_{12}N_4O_2$

Вычислено, %: С 45,64; Н 6,57;
N 30,42.

10 **Пример 4.** Согласно способу, описанному в примерах 2 и 3, синтезируют следующие соединения.

(1-н-Бутил-1Н-тетразол-5-ил)-уксусной кислоты, т.пл. 114-115°C.

15 Элементный анализ:

Найдено, %: С 45,73; Н 6,58;
N 30,52.

$C_7H_{12}N_4O_2$

Вычислено, %: С 45,64; Н 6,57;
N 30,42.

20 (2-Бензил-2Н-тетразол-5-ил)-уксусной кислоты, т.пл. 87-88°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 54,92; Н 4,65;
N 25,58.

25 $C_{10}H_{10}N_4O_2$

Вычислено, %: С 55,04; Н 4,62;
N 25,68.

30 (1-Бензил-1Н-тетразол-5-ил)-уксусной кислоты, т.пл. 150-151°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 54,74; Н 4,47;
N 26,02.

$C_{10}H_{10}N_4O_2$

35 Вычислено, %: С 55,04; Н 4,62;
N 25,68.

40 **Пример 5.** Смесь 5,0 г (2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-уксусной кислоты, 4,9 г пятихлористого фосфора и 20 мл бензола перемешивают при 70-75°C в течение 1,5 ч. Растворитель и побочный оксихлорид фосфора отгоняют при пониженном давлении. Согласно описанной методике получают 5,5 г (2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-ацетилхлорида в виде маслянистого продукта.

50 **Пример 6.** Смесь 18,4 г (2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-уксусной кислоты и 150 мл бензола перемешивают и после добавления небольшими порциями 21,8 г пятихлористого фосфора смесь перемешивают при 70-75°C в течение 1,5 ч. Растворитель и побочный оксихлорид фосфора отгоняют при пониженном давлении. Согласно описанной методике получают 20,0 г 3-(2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-ацетатхлорида в виде маслянистой жидкости.

60 ИК-спектр (жидкая пленка):
1800 cm^{-1} .

ЯМР-спектр ($CDCl_3$) ppm: 1,73 (9H, s), 4,48 (2H, s).

65 **Пример 7.** 2,1 г масла, полученного в примере 5, добавляют к

смеси 1,4 г п-этиланизола и 20 мл 1,2-дихлорэтана. После этого добавляют 2,8 г безводного хлористого алюминия. Смесь нагревают с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливают на ледяную воду и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой промывают водой, разбавленным раствором гидроокиси натрия, снова водой и сушат над безводным сульфатом магния. Этилацетат отгоняют и маслянистый остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюирование бензолом). Согласно описанной методике получают 1,2 г 2-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-метоксиацетофенона в виде маслянистого продукта.

Смесь 0,7 г этого масла и 7 мл 47%-ной бромистоводородной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч после чего добавляют воду. Полученный в результате маслянистый осадок экстрагируют бензолом и бензольный слой промывают разбавленным водным раствором аммиака и водой, затем сушат над безводным сульфатом магния. Бензол отгоняют и к твердому остатку добавляют н-гексан. В результате фильтрации получают 400 мг кристаллического вещества. Перекристаллизация из смеси бензола и н-гексана дает 2-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенон в виде бесцветных хлопьев, т.пл. 68-69°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 59,87; Н 6,28;

N 21,64.

$C_{13}H_{16}N_4O_2$

Вычислено, %: С 59,99; Н 6,20;

N 21,53.

Пример 8. Смесь 6,1 г п-этилфенола, 80 мл 1,2-дихлорэтана и 10 г безводного хлористого алюминия перемешивают при комнатной температуре и по каплям добавляют смесь хлорангидрида, полученного в примере 6, и 4 мл дихлорэтана в течение 20 мин. Затем смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. После добавления воды дихлорэтановый слой отделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом. Слои растворителя сливают и промывают 5%-ным раствором гидроокиси натрия и затем водой. Растворители отгоняют с получением 11,5 г коричневого масла.

Для удаления побочного продукта п-(2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-ацетоксиэтилбензола это масло (11,5 г) и 40 мл 10%-ного спиртового раствора гидроокиси калия нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Растворитель отгоняют и после добавления воды маслянистый осадок экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и сушат над безвод-

ным сульфатом магния. Отгоняют этилацетат и маслянистый остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюирование смесью бензол-этилацетат). Кристаллический продукт перекристаллизовывают из смеси п-гексана с этилацетатом. Согласно описанной методике получают 2-(2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенон в виде бесцветных хлопьев, т.пл. 75-76°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 62,56; Н 7,00;

N 19,66.

$C_{15}H_{20}N_4O_2$

Вычислено, %: С 62,48; Н 6,99;

N 19,43.

Согласно методике, описанной в примерах 1 и 2, синтезируют следующие соединения.

2-(1-Этил-1Н-тетразол-5-ил)-5-ил-5-этил-2-оксиацетофенон, т.пл. 107-108°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 60,11; Н 6,27;

N 21,53.

$C_{13}H_{16}N_4O_2$

Вычислено, %: С 59,99; Н 6,20;

N 21,53.

2-(1Н-Тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенон, т.пл. 172-173°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 56,93; Н 5,06;

N 23,94.

$C_{11}H_{12}N_4O_2$

Вычислено, %: С 56,89; Н 5,21; N 24,12.

2-(2-Бензил-2Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенон, т.пл. 82-83°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 66,80; Н 5,48;

N 17,39.

$C_{18}H_{18}N_4O_2$

Вычислено, %: С 67,07; Н 5,63;

N 17,38.

2-(1-Бензил-1Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенон, т.пл. 97,5-98,5°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 56,87; Н 5,52;

N 17,75;

$C_{18}H_{18}N_4O_2$

Вычислено, %: С 67,07; Н 5,63;

N 17,38.

2-(2Н-Бутил-2Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-гидроксиацетофенон.

ИК-спектр (жидкая пленка): 1643 cm^{-1}

2-(2-трет.-Бутил-2Н-тетразол-5-ил)-4-метокси-2-оксиацетофенон, т.пл. 72-73°C.

2-(2-трет.-Бутил-2Н-тетразол-5-ил)-5-хлор-2-оксиацетофенон, т.пл. 133-135°C.

1-Окси-2-[2-(2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-ацетил]-нафталин, т.пл. 129-130°C.

Пример 9. Смесь 1,99 г (2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-уксусной кислоты, 2,3 г пятихло-

65

ристого фосфора и 4 мл дихлорэтана перемешивают при 50-60°C в течение 2,5 ч и после охлаждения добавляют 8,0 г п-этиланизола. Затем по каплям добавляют смесь 2,9 г безводного хлористого олова и 3 мл дихлорэтана. Смесь перемешивают при 80-85°C в течение 2 ч, после чего к реакционной смеси добавляют 10 мл воды и 2 мл концентрированной соляной кислоты при охлаждении льдом. Полученный в результате дихлорэтановый слой отделяют и водный слой экстрагируют свежим дихлорэтаном. Дихлорэтановые слои сливают и промывают разбавленной соляной кислотой и водой, а затем разбавленным водным раствором аммиака и водой. Дихлорэтан отгоняют с получением 4,15 г масла. Разбавленный водный аммиачный слой подкисляют соляной кислотой. Полученный в результате этого кристаллический осадок экстрагируют этилацетатом с получением 0,44 г кристаллического вещества. Перекристаллизацией из этилацетата получают 2-(1Н-тетразол-5-ил)-5-этил-метоксиацетофенон в виде бесцветных игл, т.пл. 159-160°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 58,54; Н 5,90;

Н 22,74.

$C_{12}H_{14}O_2N_4$

Вычислено, %: С 58,52; Н 5,73;

Н 22,75.

4,15 г описанного масла очищают на силикагеле (элюирование смесью н-гексана и этилацетата). Согласно описанной методике получают 0,2 г 2-(2-трет-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенона и 1,45 г 2-(2-трет-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-метоксиацетофенона. Первое вещество хорошо согласуется с аутентичным веществом согласно данным тонкослойной хроматографии. Последнее вещество кристаллизуется при стоянии. Перекристаллизацией из смеси н-гексана и этилацетата получают бесцветные призм, т.пл. 44-46°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 63,56; Н 7,62;

Н 18,43.

$C_{16}H_{22}N_4O_2$

Вычислено, %: С 63,55; Н 7,33;

Н 18,53.

Пример 10. Смесь 4,0 г 2-(2-трет-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-метоксиацетофенона, 30 мл 99%-ной уксусной кислоты и 10 мл 50%-ной серной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч и после охлаждения добавляют 100 мл воды. Полученный в результате кристаллический осадок экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный

слой встряхивают с разбавленным водным раствором аммиака и разбавленный водноаммиачный слой подкисляют соляной кислотой и затем кристаллический осадок экстрагируют этилацетатом.

5 Этилацетатный слой промывают водой и перегоняют с образованием 2,85 г кристаллов. Перекристаллизация из этилацетата дает 2-(1Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-метоксиацетофенон в виде бесцветных игл, т.пл. 159-160°C.

10 Пример 11. Смесь 1,5 г 2-(1Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-метоксиацетофенона и 8 мл 48%-ной бромистоводородной кислоты перемешивают при 120-130°C в течение 3 ч. После охлаждения добавляют 100 мл воды. Полученный кристаллический осадок экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой промывают водой и этилацетат отгоняют с получением 1,42 г кристаллов, которые перекристаллизовывают из этилацетата. Согласно описанной методике получают 2-(1Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенон в виде бесцветных игл, т.пл. 172-173°C.

25 Пример 12. Смесь 0,59 г 2-(2-трет-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-метоксиацетофенона, 1 мл 99%-ной уксусной кислоты и 5 мл 47%-ной бромистоводородной кислоты перемешивают при 110-120°C в течение 6 ч и после охлаждения добавляют воду. Полученный кристаллический осадок экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой встряхивают с разбавленным раствором аммиака. Разбавленный водно-аммиачный слой подкисляют соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Этилацетат промывают водой и отгоняют с получением 0,35 г кристаллического вещества. Согласно ИК-анализу эти кристаллы представляют собой 2-(1Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенон.

45 Пример 13. Смесь 1,07 г 3-(1Н-тетразол-5-ил)-хромона и 20 мл 1 раствора гидроокиси натрия нагревают при 100°C при перемешивании в течение 1 ч. Затем смесь подкисляют соляной кислотой, и полученный осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Согласно описанной методике получают 690 мг 2-(1Н-тетразол-5-ил)-2-оксиацетофенона в виде бесцветных игл, которые плавятся при 200-201°C.

55 Элементный анализ:

Найдено, %: С 52,88; Н 3,66;

Н 27,36.

$C_9H_8N_4O_2$

Вычислено, %: С 52,94; Н 3,95;

60 Н 27,44.

Описанным способом получают соединения, представленные в табл.1.

Т а б л и ц а 1

Исходное соединение, формулы I	Продукт II	Т.пл., °С (пере- кристаллизация из растворителя)
3-(1Н-Тетразол-5- -ил)-6-этилхромон	2-(1Н-Тетразол-5- -ил)-5'-этил-2'-ок- сиацетофенон	172-173 (Этанол)
3-(1Н-Тетразол-5- -ил)-6,8-диметил- хромон	2-(1Н-Тетразол-5- -ил)-3',5'-диметил- -2'-оксиацетофенон	231-233 (Этанол)
3-(1Н-Тетразол-5- -ил)-бензо-(h)-хро- мон	1-Окси-2-[2-(1Н- -тетразол-5-ил)- -ацетил]-нафталин	261-263 (Диметилформамид)
3-(1Н-Тетразол-5- -ил)-6-нитрохро- мон	2-(1Н-Тетразол-5- -ил)-5'-нитро-2'- -оксиацетофенон	235-236 (Этанол)
3-(1Н-Тетразол-5- -ил)-6-н-пропил- хромон	2-(1Н-Тетразол-5- -ил)-5'-н-пропил-2'- -окси-2'-ацетофенон	167-168 (Этанол)
3-(1Н-Тетразол-5- -ил)-7-метоксхро- мон	2-(1Н-Тетразол-5- -ил)-4'-метокси-2'- -оксиацетофенон	196-197 (Этанол)
3-(1Н-Тетразол-5- -ил)-6-хлорхромон	2-(1Н-Тетразол-5'- -ил)-5'-хлор-2'-окси- ацетофенон	207-208 (Этанол)

Пр и м е р 14. Смесь 232 г 2-
-(1Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2'-гидрок-
сиацетофенона, 0,2 мл трет.-бутано-
ла, 1 мл трифторуксусной кислоты и
2 капли серной кислоты перемешивают
при комнатной температуре в течение
1 ч, после чего её концентрируют
при пониженном давлении. К получен-
ному остатку добавляют воду, этил-
ацетат, этилацетатный слой промывают
насыщенным водным раствором кислого
карбоната натрия, затем I раствором

35 соляной кислоты и сушат над безвод-
ным сульфатом натрия. Затем раство-
ритель отгоняют при пониженном дав-
лении. По описанной методике полу-
чают 300 мг 2-(2-трет.-бутил-2Н-тетр-
азол-5-ил)-5'-этил-2'-оксиацетофенона
в виде маслянистого остатка.
40 ЯМР-спектр ($CDCl_3$) δ : 4,62 (2H,
s, CH_2); 1,73 (9H, s, $CH_3 \times 3$).

Описанным способом получают сое-
динения, представленные в табл.2.

Т а б л и ц а 2

Исходное соединение (II-1)	Продукт (II-2)	Т.пл., °С (пере- кристаллизация из растворителя)
2-(1Н-Тетразол-5- -ил)-3',5'-диметил- -2'-оксиацетофенон	2-(2-трет.-Бутил- -2Н-тетразол-5- -ил)-3',5'-диметил- -2'-оксиацетофенон	108-109. (Этанол)
1-Окси-2-[2-(1Н- -тетразол-5-ил)- -ацетил]-нафталин	1-Окси-2-[2'- -трет.-бутил-2Н- -тетразол-5-ил)- -ацетил]-нафталин	129-130 (Этанол)

Пр и м е р 15. В 19 мл этанола
растворяют 600 мг металлического нат-
рия и после охлаждения добавляют
14 мл этилформиата при перемешива-

нии. Затем добавляют 1,27 г 2-(2-
-этил-2Н-тетразол-5-ил)-5'-этил-2'-
-оксиацетофенона и смесь нагревают
с обратным холодильником в течение

65

6,5 ч. Растворитель отгоняют и после добавления воды остаток подкисляют соляной кислотой. Этилацетатный слой промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. Этилацетат отгоняют, остаток выкристаллизовывают в результате добавления н-гексана и этилацетата. В результате фильтрации получают 1,16 г кристаллического вещества. Перекристаллизация из этилацетата н-гексана дает 6-этил-3-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-хромон в виде бесцветных игл, т.пл. 98-100°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 62,19; Н 5,05;
N 20,67.

$C_{14}H_{14}N_4O_2$

Вычислено, %: С 62,21; Н 5,22;
N 20,73.

Пример 16. В 12 мл этанола растворяют 400 мг металлического натрия. После охлаждения добавляют 9 мл этилформата. Затем добавляют 900 мл 2-(2-трет.-бутил-3Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенона и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч. Отгоняют растворитель и остаток разбавляют этилацетатом и водой. Смесь подкисляют соляной кислотой, этилацетатный слой промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. Этилацетат отгоняют и полученный маслянистый остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюирование смесью бензол-этилацетат). Согласно описанной методике получают 0,85 г 6-этил-3-(2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-хромон. Этот продукт кристаллизуется при стоянии, т.пл. 54-56°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 64,40; Н 6,09;
N 19,05.

$C_{16}H_{16}N_4O_2$

Вычислено, %: С 64,41; Н 6,08;
N 18,78.

Согласно описанному способу синтезируют следующие вещества.

6-Этил-3-(2-бензил-2Н-тетразол-5-ил)-хромон, т.пл. 95-96°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 68,46; Н 4,68;
N 17,17.

$C_{18}H_{16}N_4O_2$

Вычислено, %: С 68,66; Н 4,85;
N 16,96.

6-Этил-3-(2-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-хромон, т.пл. 96-97°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 64,54; Н 6,00;
N 19,09.

$C_{16}H_{18}N_4O_2$

Вычислено, %: С 64,41; Н 6,08;
N 18,78.

Пример 17. К 2 мл диметилформамидного раствора 210 мг 1-окси-2-[2-(2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-

-ил)-нафталина по каплям добавляют 0,4 мл треххлористого фосфора при охлаждении льдом в течение 5 мин. Смесь перемешивают в течение 30 мин при охлаждении льдом и затем в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь переливают в смесь льда с водой и полученный осадок регенерируют фильтрацией и промывают водой. В результате перекристаллизации из этанола получают 100 мг 3-(2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-бензо(н)хромона в виде бледно-желтых игл, т.пл. 176-178°C.

Пример 18. К 5 мл бензольного раствора, 310 мг 1-окси-2-[2-(2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-ацетил]-нафталина добавляют 0,6 мл триэтиламина. Затем при 5-7°C по каплям добавляют 1 мл (около 5 ммоль) эфирного раствора, смешанного муравьино-уксусного ангидрида в течение 10 мин. Эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, при охлаждении льдом и добавляют еще 0,3 мл триэтиламина и 0,5 мл (около 5 ммоль) эфирного раствора, смешанного муравьино-уксусного ангидрида с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение часа. Реакционную смесь переливают в смесь воды со льдом, поддерживая pH равным 2 с помощью 10%-ного раствора HCl и экстрагируют бензолом. Бензольный слой промывают водой и сушат над Na_2SO_4 . После отгонки растворителя остаток кристаллизуется на этаноле. По описанной методике получают 270 мг 3-(2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-бензо(н)-хромона в виде бесцветных игл, т.пл. 176-177°C.

Пример 19. Смесь 370 мг 6-этил-3-(2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-хромона, 2 мл уксусной кислоты и 4 г 60%-ной соляной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение 2,5 ч.

К реакционной смеси добавляют воду и полученные в результате кристаллы регенерируют фильтрацией и перекристаллизовывают из этанола. По описанной методике получают 6-этил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-хромон в виде бесцветных игл, т.пл. 219-221°C.

ИК-спектр (KBr) этого продукта полностью совпадает со спектром искусственного образца.

Пример 20. Смесь 540 мг 6-этил-3-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-хромона, 5,4 мл 57%-ной иодистоводородной кислоты и 1 мл уксусной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение 27 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой встряхивают с разбавленным водным раствором аммиака и водный слой отделяют, подкисляют соляной кисло-

той и экстрагируют этилацетатом. Этилацетат отгоняют и кристаллический остаток перекристаллизовывают из этанола. По описанной методике получают 6-этил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-хромон в виде бесцветных игл, т.пл. 219-221°C.

Пример 21. Смесь 200 мг 6-этил-3-(2-бензил-2Н-тетразол-5-ил)-хромона и 2 мл 47%-ной бромистоводородной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляют воду и полученный осадок регенерируют фильтрацией и перекристаллизовывают из смеси диметилформамид-вода. По описанной методике получают 6-этил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-хромон в виде бесцветных игл, т.пл. 218-221°C.

Пример 22. Сырые кристаллы (2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-уксусной кислоты, содержащие 25% (1-этил-1Н-тетразол-5-ил)-уксусной кислоты, обрабатывают как описано в примерах 5 и 1 с получением смеси 2-(2-этил-2Н-тетразол-5-ил)-этил-2-оксиацетофенона и 2-(1-этил-1Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенона. Эту смесь обрабатывают как описано в примерах 15 и 20 с получением 6-этил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-хромона.

Пример 23. В 30 мл этанола растворяют 1,4 мг металлического натрия и затем добавляют 1,5 г 2-(1Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенона и 20 г этилформиата. Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч, после чего отгоняют этанол. К полученному осадку добавляют 120 мл 1% соляной кислоты и кристаллический осадок регенерируют фильтрацией и перекристаллизовывают из этанола. По описанной методике получают 6-этил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-хромон в виде бесцветных игл, т.пл. 219-221°C.

Элементный анализ:

Найдено, %: С 59,35; Н 4,10;

Н 23,29.

$C_{12}H_{10}N_4O_2$

Вычислено, %: С 59,50; Н 4,16;

Н 23,13.

Пример 24. В 2 мл этанола растворяют 35 мг металлического натрия и затем добавляют 116 мг 2-(1Н-тетразол-5-ил)-3,5-диметил-2-оксиацетофенона и 0,5 мл этилформиата. Смесь нагревают с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 ч. К этой реакционной смеси добавляют раствор 35 мг металлического натрия в 2 мл этанола вместе с 0,5 мл этилформиата, и всю смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Растворитель отгоняют и остаток подкисляют разбавленной соляной кислотой. Слаборастворимую фракцию регенерируют фильтра-

цией и перекристаллизовывают из диметилформамида.

По описанной методике получают 62 мг 6,8-диметил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-хромона в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 273-274°C (разложение).

Пример 25. Смесь 3,5 г 2-(1Н-тетразол)-5-этил-2-оксиацетофенона, 35 мл 95%-ной муравьиной кислоты и 3,5 мл концентрированной серной кислоты перемешивают при 120°C в течение 13 ч и после охлаждения к осаждаемым кристаллам добавляют 100 мл воды. Кристаллы регенерируют фильтрацией и перекристаллизовывают из этанола. По описанной методике получают 3,15 г 6-этил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-хромона в виде бесцветных игл, т.пл. 219-221°C.

Пример 26. Смесь 1,19 г 2-(2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-метоксиацетофенона, 6 мл 85%-ной муравьиной кислоты и 6 мл 47%-ной бромистоводородной кислоты перемешивают при 110-120°C в течение 7 ч и после охлаждения разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатный слой встряхивают с разбавленным водным раствором аммиака, отделяют от разбавленного водного аммиака и концентрируют с получением 0,16 г маслянистого остатка. Этот остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюирование смесью н-гексана и этилацетата). По описанной методике получают 6-этил-3-(2-трет.-бутил-2Н-тетразол-5-ил)-хромон. ИК-спектр полученного продукта полностью совпадает с искусственным образцом.

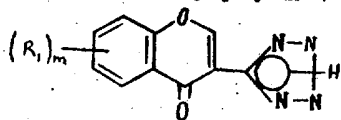
Разбавленный водноаммиачный слой подкисляют соляной кислотой и полученные кристаллы экстрагируют этилацетатом с получением 0,87 г кристаллического остатка. В результате перекристаллизации из этанола получают 6-этил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-хромон в виде игл, т.пл. 219-221°C. Методом тонкослойной хроматографии подтверждено, что маточная жидкость содержит 6-этил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенон.

Пример 27. Смесь 0,83 г 2-(1Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-метоксиацетофенона, 4,5 мл 85%-ной муравьиной кислоты и 4,5 мл 47%-ной бромистоводородной кислоты перемешивают при 110-120°C в течение 7 ч и после охлаждения разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом, в результате чего получают 0,8 г кристаллов. На основании тонкослойной хроматографии установлено, что эта смесь представляет собой 6-этил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-хромон и 2-(1Н-тетразол-5-ил)-5-этил-2-оксиацетофенон. Такую смесь перемешивают с 9 мл 95%-ной муравьиной кислоты и 0,7 мл концентрированной серной

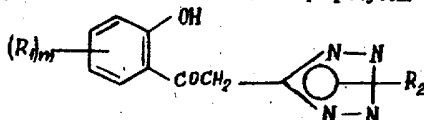
кислоты при 110-120°C в течение 9 ч и после охлаждения добавляют воду. Полученный кристаллический осадок регенерируют фильтрацией, а затем перекристаллизовывают из этанола. По описанной методике получают 0,46 г 6-этил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-хромона в виде игл, т.пл. 219-221°C.

Формула изобретения

1. Способ получения производных хромона общей формулы I



где m - целое число, равное 0, 1 или 2; R_1 - атом водорода или галогена, нитрогруппа, низшая алкоксигруппа, низший алкил или бутадиилен (-CH=CH-CH=CH-), который образует бензольное кольцо с помощью двух любых соседних атомов углерода в положениях 5, 6, 7 и 8, или их солей, отличающийся тем, что, с целью упрощения технологии процесса, соединение общей формулы II



где R_1 и m имеют указанные значения; R_2 - атом водорода, низший алкил или бензил, подвергают взаимодействию с муравьиной кислотой или

ее производным в присутствии минеральной кислоты, основания или неорганического галоидного соединения при температуре 20-150°C, в случае, если R_2 - низший алкил или бензил, удаляют защитную R_2 -группу с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс проводят в среде органического растворителя.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве производного муравьиной кислоты используют амид муравьиной кислоты, такой как диметилформамид, смешанный ангидрид муравьиной кислоты или эфир муравьиной кислоты, такой как этилформиат.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве минеральной кислоты используют соляную, серную или бромистоводородную кислоту.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве основания используют метилат или этилат натрия.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что, в качестве галоидного соединения используют треххлористый фосфор.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Патент США № 3896114, кл. 260-240Е, опублик. 22.06.75 (прототип).

Редактор Е. Егорова

Составитель И. Дьяченко

Техред Л. Пекарь

Корректор М. Пожо

Заказ 8118/85

Тираж 446

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5.

Филиал ППП "Патент". г. Ужгород, ул. Проектная, 4