



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

PATENTSCHRIFT

(11) **DD 294 258 A5**

5(51) C 07 D 413/04

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 340 631 0	(22)	14.05.90	(44)	26.09.91
------	-----------------------	------	----------	------	----------

- | | |
|------|---|
| (71) | Akademie der Wissenschaften, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE |
| (72) | Fischer, Gerhard W., Dr. rer. nat. habil.; Herrmann, Michael, Dr. rer. nat., DE |
| (73) | Akademie der Wissenschaften, Forschungsstelle für chemische Toxikologie, O - 7050 Leipzig; Akademie der Wissenschaften, Zentralinstitut für Isotopen- und Strahlenforschung, O - 7050 Leipzig, DE |
| (74) | Akademie der Wissenschaften, Institut für Biotechnologie, Permoserstraße 15, O - 7050 Leipzig, DE |

(54) **Verfahren zur Herstellung isoxazoly-substituierter Tetrazolderivate**

(55) 5-(Isoxazol-4-yl)-1H-tetrazole; Zwischenprodukte; 1-Aryl-5-(2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazole; Aroylhalogenide; Pyridin; Triethylamin; 5-(1-Aroyl-2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazole; Hydroxylammoniumsalze

(57) Die Erfindung beschreibt ein Verfahren zur Herstellung isoxazoly-substituierter Tetrazolderivate. Heterocyclen dieses Typs sind als Zwischenprodukte zur Synthese biologisch aktiver Verbindungen von Interesse. Die Titelverbindungen werden erfindungsgemäß hergestellt, indem man 1-Aryl-5-(2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazole (Formel I) in Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Benzen mit Aroylhalogeniden (Formel II) in Gegenwart äquimolarer Mengen einer Hilfsbase wie Pyridin oder Triethylamin bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches umsetzt und die hierbei gebildeten 5-(1-Aroyl-2-dimethylamino-vinyl)-1-aryl-1H-tetrazole (Formel III) in siedender alkoholischer Lösung mit Hydroxylammoniumsalzen zur Reaktion bringt.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung isoxazoly substituerter Tetrazolderivate der allgemeinen Formel IV, in der R^1 und R^2 Arylreste bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß man 1-Aryl-5-(2-dimethylamino-vinyl)-1 H-tetrazole (Formel I, $R^1 = \text{Aryl}$) in Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Benzen mit Aroylhalogeniden (Formel II, $R^2 = \text{Aryl}$, X = Halogen, vorzugsweise Chlor) in Gegenwart äquimolarer Mengen einer Hilfsbase wie Pyridin oder Triethylamin bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches umsetzt und die hierbei gebildeten 1-arylsubstituierten 5-(1-Aroyl-2-dimethylamino-vinyl)-1 H-tetrazole III in siedender alkoholischer (z. B. methanolischer oder ethanolischer) Lösung mit Hydroxylammoniumsalzen zur Reaktion bringt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung isoxazoly substituerter Tetrazolderivate der allgemeinen Formel IV, in der R^1 und R^2 Arylreste bedeuten. Heterocyclen dieses Typs sind als Zwischenprodukte zur Synthese biologisch aktiver Verbindungen von Interesse.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Isoxazoly substituierte Tetrazolderivate der Formel IV sind bisher nicht bekannt (vgl. F. R. BENSON, Chem. Rev. 41 [1947] 1; F. R. BENSON in Heterocyclic Compounds* [Hrsg. R. C. Elderfield], Bd. 8, S. 1, Wiley, New York, 1967; R. N. BUTLER, Adv. Heterocycl. Chem. 21 [1977] 324; R. N. BUTLER in „Comprehensive Heterocyclic Chemistry“ [Hrsg. A. R. Katritzky und C. W. Rees], Bd. 5, Teil 4A, S. 791, Pergamon Press, Oxford, 1984). Bei den in der Literatur beschriebenen Isoxazolytetrazolen handelt es sich um Verbindungen, die den Isoxazolyrest entweder in 1- oder 2-Stellung des Tetrazolsystems tragen (JP 18626, C. A. 68 [1968] 105206; B. PRAMEELA, E. RAJANARENDAR, C. J. RAO und A. K. MURTHY, Indian J. Chem. Soc. 25 B [1986] 1209); ihre Herstellungsverfahren lassen sich daher nicht auf C-C-verknüpfte Isoxazolytetrazole der Formel IV übertragen. Ein bekanntes Prinzip zum Aufbau von Isoxazolyringen besteht in der Umsetzung von Hydroxylamin bzw. Hydroxylammoniumsalzen mit Enaminoketonen der allgemeinen Struktur $R_2N-CH=CR'-COR''$ (vgl. Y. LIN und S. A. LANG, J. Heterocycl. Chem. 14 [1977] 345; B. GRAFFE, M.-C. SACQUET, M.-C. BELLASQUED-FARGEAU und P. MAITTE, J. Heterocycl. Chem. 23 [1986] 1753). Für die Synthese von Isoxazolytetrazolen der Formel IV wären nach dieser Methode Enaminoketone erforderlich, in denen R' einen 1-Aryl-1 H-tetrazol-5-yl-Rest darstellt; tetrazoly substituierte Enaminoketone dieses Typs sind bisher unbekannt.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat ein Verfahren zum Ziel, mit dem isoxazoly substituierte Tetrazolderivate der Formel IV in einfacher Weise aus leicht zugänglichen Ausgangsstoffen hergestellt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Isoxazolytetrazole der Formel IV, in der R^1 und R^2 Arylreste bedeuten, aus geeigneten 1,5-disubstituierten Tetrazolen herzustellen. Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß man 1-Aryl-5-(2-dimethylamino-vinyl)-1 H-tetrazole (Formel I, $R^1 = \text{Aryl}$) in Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Benzen mit Aroylhalogeniden (Formel II, $R^2 = \text{Aryl}$, X = Halogen, vorzugsweise Chlor) in Gegenwart äquimolarer Mengen einer Hilfsbase wie Pyridin oder Triethylamin bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches umsetzt und die hierbei gebildeten 1-arylsubstituierten 5-(1-Aroyl-2-dimethylamino-vinyl)-1 H-tetrazole III in siedender alkoholischer (z. B. methanolischer oder ethanolischer) Lösung mit Hydroxylammoniumsalzen zur Reaktion bringt.

Die Zwischenprodukte III fallen beim Einengen des Reaktionsgemisches in fester kristalliner Form zusammen mit dem Hydrohalogenid der Hilfsbase an und werden von diesem durch Waschen mit Wasser befreit; sie können jedoch auch ohne Abtrennung des tert.-Aminsalzes weiter zu IV verarbeitet werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß es ausschließlich zu Isoxazolytetrazolen der Formel IV und nicht zu den formal möglichen Isomeren oder zu Isomerengemischen führt.

Die Ausgangsverbindungen I sind durch Umsetzung von 3-Halogenprop-2-en-1-ylidendimethyliminiumsalzen mit überschüssigem Natriumazid in alkoholischer Lösung leicht zugänglich (DD 268690; vgl. G. W. FISCHER und M. HERRMANN, J. prakt. Chem. 330 [1988] 963).

Die Erfindung wird nachstehend an 2 Ausführungsbeispielen erläutert; die hierin angegebenen Ausbeuten an IV beziehen sich auf die eingesetzten 1-Aryl-5-(2-dimethylamino-vinyl)-1 H-tetrazole I.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

1-Phenyl-5-(5-phenyl-isoxazol-4-yl)-1-H-tetrazol (IV, $R^1 = R^2 = \text{Ph}$)
 2,15 g (10 mmol) 5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1-phenyl-1-H-tetrazol (I, $R^1 = \text{Ph}$) werden in 10 ml absol. Benzen mit 1,21 g (12 mmol) 2,15 g (10 mmol) 5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1-phenyl-1-H-tetrazol (I, $R^1 = \text{Ph}$) werden in 10 ml absol. Benzen mit 1,21 g (12 mmol) wasserfreiem Triethylamin und 1,69 g (12 mmol) Benzoylchlorid (II, $R^2 = \text{Ph}$, $X = \text{Cl}$) 4 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend erhitzt. Anschließend destilliert man die reichliche Hälfte des Lösungsmittels i. Vak. ab und läßt in der Kälte kristallisieren. Das Kristallgemisch wird abgesaugt, durch Waschen mit Wasser von Triethylaminhydrochlorid befreit und getrocknet: Das so erhaltene Zwischenprodukt III, $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ erhitzt man zusammen mit 0,70 g (10 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid in 30 ml Methanol 3 Std. unter magnetischem Rühren am Rückfluß und destilliert dann 25 ml Methanol ab. Der Rückstand wird mit Diethylether aufgenommen, die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei sich das Reaktionsprodukt kristallin abscheidet. Ausbeute 2,16 g (75%); farblose Nadeln (aus Methanol), Schmp. 113–114°C.

Beispiel 2

1-(4-Methyl-phenyl)-5-(5-phenyl-isoxazol-4-yl)-1-H-tetrazol (IV, $R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$)
 Eine heiße Lösung von 2,29 g (10 mmol) 5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1-(4-methyl-phenyl)-1-H-tetrazol (I, $R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$) in 5 ml absol. Acetonitril und 0,95 g (12 mmol) trockenem Pyridin wird mit 1,69 g (12 mmol) Benzylchlorid (II, $R^2 = \text{Ph}$, $X = \text{Cl}$) versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Std. bei 80°C auf dem Wasserbad erhitzt. Danach zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab, digeriert den Rückstand mit kaltem Wasser, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet über P_2O_5 . Das so erhaltene Zwischenprodukt III, $R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$ wird in 30 ml Ethanol mit 0,70 g (10 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid 3 Std. rückfließend erhitzt und das Reaktionsgemisch analog Beispiel 1 aufgearbeitet. Es resultieren 2,65 g (87%) Zielprodukt IV, $R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$; farblose Kristalle (aus Methanol), Schmp. 91–92°C.

Analog werden erhalten:

1-(4-Methoxy-phenyl)-5-(5-phenyl-isoxazol-4-yl)-1-H-tetrazol (IV, $R^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$)
 Ausbeute 76%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmp. 73–74°C.

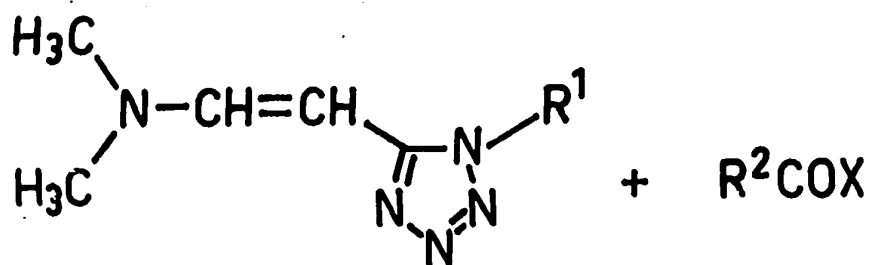
1-(4-Chlor-phenyl)-5-(5-phenyl-isoxazol-4-yl)-1-H-tetrazol (IV, $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$)
 Ausbeute 72%. Farblose Nadeln (aus Diethylether), Schmp. 104–105°C.

1-(4-Brom-phenyl)-5-(5-phenyl-isoxazol-4-yl)-1-H-tetrazol (IV, $R^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$)
 Ausbeute 83%. Farblose Nadeln (aus Diethylether), Schmp. 104–105°C.

1-(4-Iod-phenyl)-5-(5-phenyl-isoxazol-4-yl)-1-H-tetrazol (IV, $R^1 = 4\text{-I-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$)
 Ausbeute 90%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmp. 112–113°C.

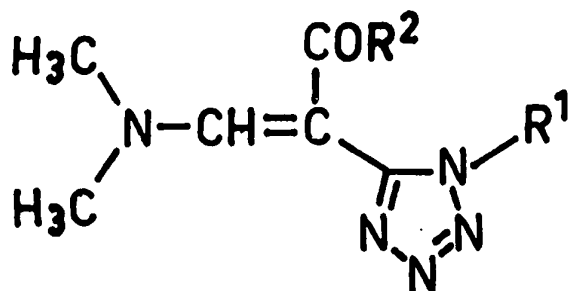
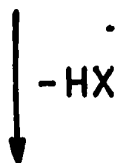
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-isoxazol-4-yl]-1-phenyl-1-H-tetrazol IV, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$)
 Ausbeute 86%. Farblose Nadeln (aus Methanol), Schmp. 126–127°C.

Formelseite

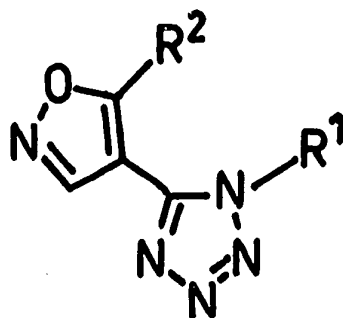
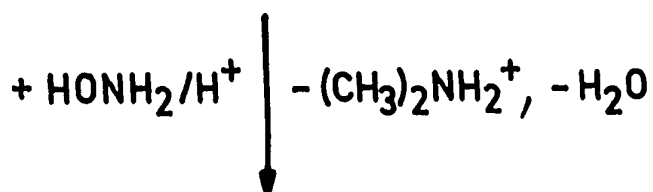


I

II



III



IV