



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 312 906 6

(22) 15.02.88

(44) 07.06.89

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Fischer, Gerhard W., Dr. rer. nat. habil.; Findeisen, Matthias, Dr. rer. nat., DD

(54) Verfahren zur Herstellung sekundärer Tetrazolylvinylamine

(55) Synthesechemie, sekundäre Tetrazolylvinylamine, Alkalimetallazide, Natriumazid,

3-Halogen-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminiumsalze, Dimethylaminovinyl-1H-tetrazole, primäre Alkylamine, primäre Aralkylamine, primäre Arylamine, Zwischenprodukte

(57) Die Erfindung bezieht sich auf das Gebiet der organischen Synthesechemie und hat ein Verfahren zum Ziel, mit dem sekundäre Tetrazolylvinylamine der Formel III gewonnen werden können. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Titelverbindungen aus nichtheterocyclischen Ausgangsstoffen mit vorgebildetem Aminovinyl-Skelett herzustellen. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man mindestens zwei Moläquivalente eines Alkalimetallazides, z. B. Natriumazid, in niederen aliphatischen Alkoholen wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol bei 50 bis 100 °C, vorzugsweise bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, mit einem Moläquivalent 3-Halogen-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminiumsalz der Formel I, in der R¹ einen Arylrest, Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, und X ein beliebiges Anion bedeuten, zu arylsubstituierten Dimethylaminovinyl-1H-tetrazolen II umsetzt und diese nach Isolierung mit primären Alkyl-, Aralkyl- oder Arylaminen R²NH₂ in siedender alkoholischer (z. B. methanolischer oder ethanolischer) Lösung in Gegenwart von Säure zur Reaktion bringt. Die Titelverbindungen eignen sich als Zwischenprodukte zur Herstellung neuartig substituierter Tetrazolderivate.

Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung sekundärer Tetrazolylvinylamine der allgemeinen Formel III, in der R^1 einen Arylrest und R^2 eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß man eine Suspension von mindestens zwei Moläquivalenten eines Alkalimetallazides, z. B. Natriumazid, in niederen aliphatischen Alkoholen wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol bei 50 bis 100°C, vorzugsweise bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, unter Rühren anteilweise mit einem Moläquivalent 3-Halogen-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminiumsalz der Formel I, in der R^1 einen Arylrest, Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, und X ein beliebiges Anion darstellen, versetzt und die hierbei gebildeten arylsubstituierten Dimethylaminovinyl-1 H-tetrazole II nach ihrer Isolierung mit primären Alkyl-, Aralkyl- oder Arylaminen R^2NH_2 in siedender alkoholischer (z. B. methanolischer oder ethanolischer) Lösung in Gegenwart von Säure zur Reaktion bringt.
2. Verfahren nach Pkt. 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß sich bei Verwendung bifunktioneller primärer Amine R^2NH_2 , in denen R^2 eine zweite primäre Aminogruppe enthält, Systeme mit zwei verbrückten sekundären Tetrazolylvinylaminogruppen herstellen lassen.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung sekundärer Tetrazolylvinylamine der allgemeinen Formel III, in der R^1 einen Arylrest und R^2 eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe bedeuten. Verbindungen dieses Typs eignen sich auf Grund ihrer Abwandlungsmöglichkeiten als Zwischenprodukte zur Synthese neuartig substituierter Tetrazolderivate. Substituierte Tetrazole sind insbesondere als biologisch aktive Verbindungen (z. B. Pharmaka, Pestizide, Wachstumsregulatoren) von Interesse.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik.

Sekundäre Tetrazolylvinylamine der allgemeinen Formel III 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, Kap. 13, Pergamon Press, Oxford, 1984).

Strukturell nahestehend ist das von I. YA. POSTOVSKII und N. B. SMIRNOVA (Dokl. Akad. Nauk SSSR **170** [1966] 604) beschriebene N-[1-Methyl-2-(1 H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-formamid, das jedoch auf einem Wege erhalten wurde, der zwangsläufig einen N-unsubstituierten Tetrazolring und den Seitenkettenstickstoff nur in Form einer Formamidgruppe liefert und damit keine Substituentenvariation am Heterocyclus und am Seitenkettenstickstoff gestattet. Ob sich andere Tetrazolderivate mit einer funktionalisierten C_2 -Seitenkette wie substituierte Tetrazolylethylamine [E. K. HARVILL, R. M. HERBST und E. G. SCHREINER, J. Org. Chem. **17** [1952] 1597] oder Tetrazolylessigsäurederivate [C. R. JACOBSON und E. D. AMSTUTZ, J. Org. Chem. **18** [1953] 1183] in sekundäre Tetrazolylvinylamine überführen lassen, ist nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat ein Verfahren zum Ziel, mit dem sekundäre Tetrazolylvinylamine der Formel III in einfacher Weise aus leicht zugänglichen Ausgangsstoffen hergestellt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, sekundäre Tetrazolylvinylamine der Formel III, in der R^1 einen Arylrest und R^2 eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe bedeuten, aus nichtheterocyclischen Ausgangsstoffen mit vorgebildetem Aminovinyl-Skelett herzustellen. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man eine Suspension von mindestens zwei Moläquivalenten eines Alkalimetallazides, z. B. Natriumazid, in niederen aliphatischen Alkoholen wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol bei 50 bis 100°C, vorzugsweise bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, unter Rühren anteilweise mit einem Moläquivalent 3-Halogen-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminiumsalz der Formel I, in der R^1 einen Arylrest, Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, und X ein beliebiges Anion darstellen, versetzt und die hierbei gebildeten arylsubstituierten Dimethylaminovinyl-1 H-tetrazole II nach ihrer Isolierung mit primären Alkyl-, Aralkyl- oder Arylaminen R^2NH_2 in siedender alkoholischer (z. B. methanolischer oder ethanolischer) Lösung in Gegenwart von Säure zur Reaktion bringt. Neben II entstehen bei der Umsetzung von I mit Alkalimetallaziden in untergeordneter Menge stellungsisomere 5-Aryl-1-(2-dimethylamino-vinyl)-1 H-tetrazole, die jedoch bei der Isolierung von II größtenteils in der Mutterlauge verbleiben und in der anschließenden Folgereaktion nur zu Spuren entsprechender isomerer Nebenprodukte führen; durch Reinigung (z. B. Umkristallisation) der II-Rohkristallate läßt sich die Nebenproduktbildung ausschließen. Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß es

- durch säurekatalysierte Umaminierung der Zwischenprodukte II die Einführung einer vinylständigen sekundären Aminogruppe ermöglicht, die sich auf direktem Wege, d. h. mittels einer der Reaktion I→II analoger. Umsetzung, nicht einbauen läßt;
 - bei Einsatz bifunktioneller primärer Amine im zweiten Reaktionsschritt zu Systemen mit zwei verbrückten sekundären Tetrazolylvinylaminogruppen führt;
 - vorwiegend (Z)-, seltener (E)-konfigurierte Tetrazolylvinylamine, mitunter aber auch Gemische beider Isomeren liefert.
- Die als Ausgangsstoffe des erfindungsgemäßen Verfahrens eingesetzten 3-Halogen-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminiumsalze I sind in bekannter Weise, z. B. aus Dimethylformamid, Phosphoroxidchlorid und Arylmethylketonen, leicht zugänglich (vgl. J. LIEBSCHER und H. HARTMANN, *Synthesis* 1979, 241). Die Erfindung wird nachstehend an 6 Ausführungsbeispielen erläutert; die hierin angegebenen Ausbeuten an III beziehen sich auf die eingesetzten 3-Halogen-propen-iminiumsalze I.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

(Z)-5-(2-Ethylamino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Et}$)

In eine Suspension von 1,50 g (23 mmol) Natriumazid in 25 ml Methanol trägt man unter Rückflußerhitzen und intensivem magnetischen Rühren 2,94 g (10 mmol) 3-Chlor-3-phenyl-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-perchlorat (I, $R^1 = \text{Ph}$, Hal = Cl, X = ClO_4) durch einen weiten Liebigkühler teilweise so ein, daß sich die mit der Umsetzung verbundene N_2 -Entwicklung in Grenzen hält und nicht zum Übersäumen führt. Anschließend wird mit 5 ml Methanol nachgespült und unter fortgesetztem Rühren die Hauptmenge des Methanols (etwa 25 ml) abdestilliert. Die sich beim Anreiben der erkaltenden eingeeengten Reaktionslösung bildende Kristallmasse wird abgesaugt, zur Entfernung anhaftender dunkler Mutterlauge zuerst mit eiskaltem 70%igen wäßrigen Methanol, dann zur Entfernung von anorganischem Salz (Natriumperchlorat) mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Lösung des so erhaltenen Zwischenproduktes II ($R^1 = \text{Ph}$) in 15 ml Ethanol wird nach Zugabe von 5,30 g (65 mmol) Ethylamin-hydrochlorid 1 Stunde unter magnetischem Rühren am Rückfluß erhitzt. Danach destilliert man 12 ml Ethanol ab und versetzt den erkalteten Rückstand mit Wasser. Digerieren der zunächst viskos anfallenden Masse mit n-Pentan liefert 1,20 g (56%) verfestigtes Rohprodukt; nach Umkristallisation aus Cyclohexan erhält man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 70–71°C.

Beispiel 2

(Z)-5-(2-Benzylamino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{PhCH}_2$)

Eine Lösung des gemäß Beispiel 1 aus 1,50 g (23 mmol) Natriumazid und 2,94 g (10 mmol) 3-Chlor-3-phenyl-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-perchlorat (I, $R^1 = \text{Ph}$, Hal = Cl, X = ClO_4) hergestellten Zwischenproduktes II ($R^1 = \text{Ph}$) in 15 ml Ethanol wird nach Zugabe von 6,96 g (65 mmol) Benzylamin und 3,90 g (65 mmol) Essigsäure 1 Stunde unter magnetischem Rühren rückfließend erhitzt und analog Beispiel 1 aufgearbeitet. Es resultieren 1,64 g (59%) Rohprodukt; Umkristallisation aus Tetrahydrofuran/Diethylether liefert farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 108–109°C.

Beispiel 3

(Z)-N-[2-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-anilin (III, $R^1 = R^2 = \text{Ph}$)

Eine heiße Lösung des gemäß Beispiel 1 aus 1,50 g (23 mmol) Natriumazid und 2,94 g (10 mmol) 3-Chlor-3-phenyl-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-perchlorat (I, $R^1 = \text{Ph}$, Hal = Cl, X = ClO_4) hergestellten Zwischenproduktes II ($R^1 = \text{Ph}$) in 7,5 ml Methanol wird nach Zugabe von 1,21 g (13 mmol) Anilin und 2 ml Essigsäure 15 Minuten unter magnetischem Rühren rückfließend erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich 1,42 g (54%) farbloses Rohprodukt ab; Umkristallisation aus Methanol liefert farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 109–110°C.

Analog werden aus entsprechend substituierten Arylaminen R^2NH_2 erhalten:

(Z)-2-Methyl-N-[2-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-anilin (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4$)

Ausbeute 62%. Farblose Nadeln (aus Essigsäureethylester), Schmelzpunkt 179–180°C.

(Z)-4-Methyl-N-[2-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-anilin (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$)

Ausbeute 65%. Farblose Kristalle (aus Ethanol), Schmelzpunkt 148–149°C.

(Z)-2-Methoxy-N-[2-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-anilin (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$)

Ausbeute 59%. Farblose Blättchen (aus Methanol), Schmelzpunkt 137–138°C.

(Z)-4-Methoxy-N-[2-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-anilin (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$)

Ausbeute 55%. Farblose Nadeln (aus Ethanol), Schmelzpunkt 134–135°C.

(Z)-2-Chlor-N-[2-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-anilin (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$)

Ausbeute 32%. Farblose Nadeln (aus Essigsäureethylester), Schmelzpunkt 176–177°C.

(Z)-4-Chlor-N-[2-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-anilin (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$)

Ausbeute 57%. Farblose Kristalle (aus Essigsäureethylester), Schmelzpunkt 168–169°C.

(Z)-4-Brom-N-[2-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-anilin (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$)

Ausbeute 58%. Farblose Kristalle (aus Essigsäureethylester), Schmelzpunkt 174–175°C.

(Z)-4-(N-[2-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-amino)-phenol (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-HO-C}_6\text{H}_4$)

Ausbeute 59%. Farblose Nadeln (aus Ethanol), Schmelzpunkt 211–212°C.

(Z)-N,N-Dimethyl-N'-[2-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-1,4-phenyldiamin (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$)

Ausbeute 33%. Farblose Blättchen (aus Ethanol), Schmelzpunkt 172–173°C.

(Z)-4-(N-[2-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-amino)-benzoesäure (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 4\text{-HOOC-C}_6\text{H}_4$)

Ausbeute 52%. Farblose Nadeln (aus Essigsäure), Schmelzpunkt 261–262°C.

(Z)-N-[2-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-naphth-1-ylamin (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 1\text{-C}_{10}\text{H}_7$)

Ausbeute 57%. Farblose Kristalle (aus Ethanol), Schmelzpunkt 159–160°C.

(Z)-N-[2-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-naphth-2-ylamin (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-C}_{10}\text{H}_7$)

Ausbeute 30%. Farblose Nadeln (aus Ethanol), Schmelzpunkt 147–148°C.

(E)-3-Chlor-N-[2-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-anilin (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$)

Ausbeute 57 %. Farblose Kristalle (aus Essigsäureethylester), Schmelzpunkt 185–186 °C.

(E)-2-[N-[2-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-amino]-benzoesäure (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-HOOC-C}_6\text{H}_4$)

Ausbeute 51 %. Farblose Nadeln (aus n-Butanol), Schmelzpunkt 223–224 °C (Zers.).

Beispiel 4

N-[2-[1-(4-Chlor-phenyl)-1H-tetrazol-5-yl]-vinyl]-anilin (III, $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$; E/Z-Isomerengemisch)

1,50 g (23 mmol) Natriumazid und 3,28 g (10 mmol) 3-Chlor-3-(4-chlor-phenyl)-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-perchlorat (I, $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, Hal = Cl, X = ClO_4) werden unter Verwendung von Ethanol als Reaktionsmedium analog Beispiel 1 umgesetzt und zum Zwischenprodukt II ($R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$) aufgearbeitet. Dessen anschließende Umsetzung mit 1,02 g (11 mmol) Anilin in 15 ml Methanol gemäß Beispiel 3 liefert 1,43 g (48 %) Reaktionsprodukt; nach Umkristallisation aus Essigsäureethylester resultieren farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 185–187 °C.

Beispiel 5

N-[2-[1-(4-Brom-phenyl)-1H-tetrazol-5-yl]-vinyl]-anilin (III, $R^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$; E/Z-Isomerengemisch)

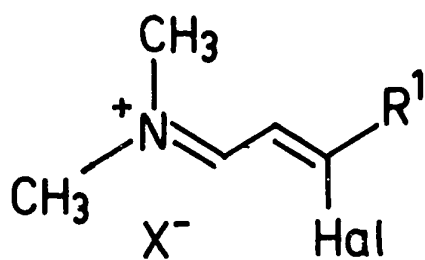
1,50 g (23 mmol) Natriumazid und 3,73 g (10 mmol) 3-(4-Brom-phenyl)-3-chlor-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-perchlorat (I, $R^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, Hal = Cl, X = ClO_4) werden unter Verwendung von Isopropanol als Reaktionsmedium analog Beispiel 1 umgesetzt und zum Zwischenprodukt II ($R^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$) aufgearbeitet. Dessen anschließende Umsetzung mit 1,02 g (11 mmol) Anilin in 15 ml Methanol gemäß Beispiel 3 liefert 1,51 g (44 %) Reaktionsprodukt; nach Umkristallisation aus Dioxan resultieren farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 190–192 °C.

Beispiel 6

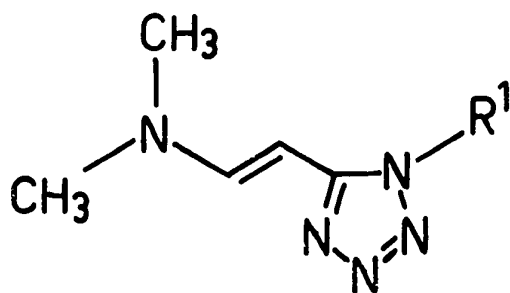
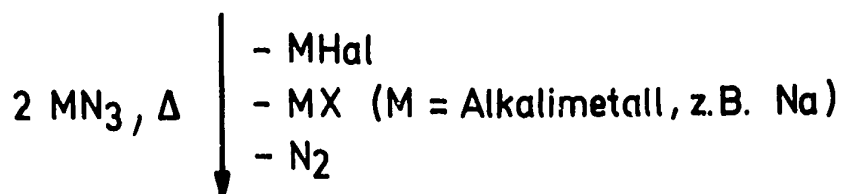
(Z),(Z)-N,N'-Bis[2-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-vinyl]-ethylendiamin (III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Ph-N}_4\text{C-CH=CH-NH-CH}_2\text{CH}_2$)

Das gemäß Beispiel 1 aus 1,50 g (23 mmol) Natriumazid und 2,94 g (10 mmol) 3-Chlor-3-phenyl-prop-2-en-1-yliden-dimethyliminium-perchlorat (I, $R^1 = \text{Ph}$, Hal = Cl, X = ClO_4) hergestellte Zwischenprodukt II ($R^1 = \text{Ph}$) wird zusammen mit 0,44 g (3,3 mmol) 1,2-Ethylendiamin-dihydrochlorid in 7,5 ml Methanol 1 Stunde unter magnetischem Rühren am Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisieren 0,40 g (20 %) Reaktionsprodukt; Umkristallisation aus Essigsäureethylester liefert farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 191–192 °C.

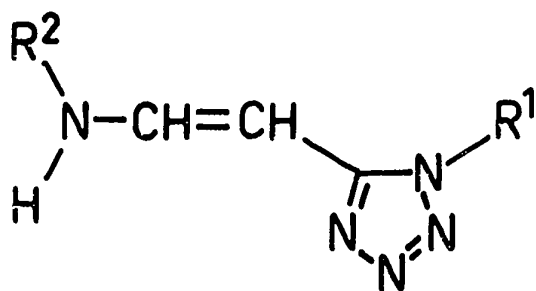
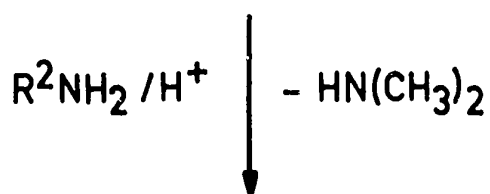
Formelseite



I



II



III