



(12) Ausschließungspatent

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

(11) DD 294 251 A5

5(51) C 07 D 257/04

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 340 633 5	(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.; Findeisen, Matthias, 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 tetrazolylsubstituierter tertiärer Enaminoketone				

(55) tertiäre Enaminoketone; 5-(1-Acyl-2-dialkyl-amino-vinyl)-1-aryl-1H-tetrazole; Zwischenprodukte; Tetrazolderivate; 1-Aryl 5-(2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazole; Carbonsäurehalogenide; Pyridin; Triethylamin; 5-(1-Acyl-2-dimethylamino-vinyl)-1-aryl-1H-tetrazole; Dialkylamine; Essigsäure
(57) Die Erfindung beschreibt ein Verfahren zur Herstellung tetrazolylsubstituierter tertiärer Enaminoketone. Tertiäre Enaminoketone dieses Typs eignen sich auf Grund der Abwandlungsmöglichkeiten an den funktionellen Gruppen als Zwischenprodukte zur Synthese neuartig substituierter Tetrazolderivate. Die Titelverbindungen werden erfindungsgemäß hergestellt, indem man 1-Aryl-5-(2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazole (Formel I) in Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Benzen mit Carbonsäurehalogeniden (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-Acyl-2-dimethylamino-vinyl)-1-aryl-1H-tetrazole (Formel III) mit Dialkylaminen in siedender alkoholischer Lösung in Gegenwart von Essigsäure zur Reaktion bringt.

Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung tetrazolylsubstituierter tertiärer Enaminoketone der allgemeinen Formel IV, in der R^1 einen Arylrest, R^2 einen Alkyl- oder Arylrest und R^3 sowie R^4 Alkylreste bedeuten, wobei letztere auch ein gemeinsames Ringsystem bilden können, gekennzeichnet dadurch, daß man 1-substituierte 5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazole der Formel I, in der R^1 einen Arylrest darstellt, in Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Benzen mit Carbonsäurehalogeniden der Formel II, in der R^2 einen Alkyl- oder Arylrest und X ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, bedeuten, 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-Acyl-2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazole III mit sekundären Aminen der Formel R^3R^4NH , in der R^3 und R^4 die obengenannte Bedeutung haben, in siedender alkoholischer (z.B. methanolischer oder ethanolischer) Lösung in Gegenwart von Essigsäure zur Reaktion bringt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung tetrazolylsubstituierter tertiärer Enaminoketone

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung tetrazolylsubstituierter tertiärer Enaminoketone der allgemeinen Formel IV, in der R^1 einen Arylrest, R^2 einen Alkyl- oder Arylrest und R^3 sowie R^4 Alkylreste bedeuten, wobei letztere auch ein gemeinsames Ringsystem bilden können. Verbindungen dieses Typs eignen sich auf Grund vielfältiger Abwandlungsmöglichkeiten der Enaminoketon-Gruppierung 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

Tetrazolylsubstituierte tertiäre Enaminoketone 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. Eldenfield], 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).

Allgemein können tertiäre Enaminoketone hergestellt werden
a) durch Umsetzung sekundärer Amine mit 1,3-Diketonen (vgl.

H. HENECKA, "Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen", S. 189 ff, Springer-Verlag, Berlin, 1950), β -Chlorvinylketonen (N. K. KOCHETKOV, Usp. Khim. 24 [1955] 32; Chem. Techn. 2 [1955] 518; Prakt. Chem. 12 [1966] 336; A. E. POHLAND und W. R. BENSON, Chem. Rev. 66 [1966] 161; M. I. RYBINSKAYA, A. N. NESMEYANOV und N. K. KOCHETKOV, Usp. Khim. 38 [1969] 961; R. GIPP in "Methoden der organischen Chemie" [Houben-Weyl, Hrsg. E. Müller], Bd. VII/2a, Ketone I, S. 480 ff, Bd. VII/2c, Ketone III, S. 2430 ff, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973 bzw. 1977) oder β -Alkoxyvinylketonen

- (K. DIXON und J. V. GREENHILL; J. Chem. Soc. Perkin I 1976, 2207; F. BREITMAIER, W. ULLRICH, B. POTTHOFF, R. BÖHME und H. BASTIAN, Synthesis 1987, 1);
- b) durch Addition sekundärer Amine an Ethynylketone (K. BOWDEN, E. A. BRAUDE, E. R. H. JONES und B. C. L. WEEDON, J. Chem. Soc. 1946, 45);
- c) durch Acylierung von Enaminen mit Carbonsäurehalogeniden, Carbonsäureanhydriden oder anderen Acylierungsreagentien (z.B. Ketenen) (A. G. COOK, Hrsg., "Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions", S. 135 ff. und 384 ff, Marcel Dekker, New York, 1969; S. HÜNIG und H. HOCH, Fortschr. chem. Forsch. 14 [1970] 235; P. W. HICKMOTT, Tetrahedron 38 [1982] 1975, 3363);
- d) durch Umaminierung bereits vorliegender Enaminoketone mit sekundären Aminen (M. COLONNA, P. BRUNI und A. MONTI, Gazz. Chim. Ital. 95 [1965] 868; L. MARCHETTI und V. PASSALACQUA, Ann. Chim. 56 [1966] 905; C. KASHIMA und Y. YAMAMOTO, Bull. Chem. Soc. Jpn. 52 [1979] 1735; M. KÖHL, E. GETTA und W. FLEISCHHACKER, Arch. Pharm. 316 [1983] 544).

Die unter a), b) und d) genannten Verfahren sind für die Synthese von tetrazolylsubstituierten tertiären Enaminoketonen der Formel IV nicht ohne weiteres anwendbar, da die hierzu erforderlichen, entsprechend substituierten Tetrazole bislang unbekannt sind. Potentielle Ausgangsstoffe für Acylierungsreaktionen gemäß c) bilden die nach DD 268 690 herstellbaren 1-Aryl-5-(2-dialkylamino-vinyl)-1H-tetrazole. Letztere repräsentieren Enamine von (1-Aryl-1H-tetrazol-5-yl)-acetaldehyden, die elektrophilen Reaktionspartnern Angriffsmöglichkeiten sowohl an der Enamino-Gruppe als auch am Tetrazolkern bieten. Beispiele für Reaktionen an der Enamino-Gruppe sind die säurekatalysierte Hydrolyse und Derivatisierung der in situ gebildeten (1-Aryl-1H-tetrazol-5-yl)-acetaldehyde (DD 268692) sowie die säurekatalysierte Umaminierung unter Bildung sekundärer (DD 268 691) oder tertiärer Tetrazolylvinylamine (DD 268689), während die Umsetzung mit Alkylierungsmitteln zu 4-Alkyl-1-aryl-5-(2-dialkylamino-vinyl)-1H-tetrazoliumsalzen (G. W. FISCHER, J. prakt. Chem. 331 [1989] 885) ein Beispiel für den elektrophilen Angriff am Tetrazolkern darstellt. Über das Ver-

halten von 1-Aryl-5-(2-dialkylamino-vinyl)-1H-tetrazolen gegenüber Acylierungsmitteln liegen bisher keine Informationen vor.

Ziel der Erfindung

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

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Tetrazole der Formel IV, in der R^1 einen Arylrest, R^2 einen Alkyl- oder Arylrest und R^3 sowie R^4 Alkylreste bedeuten, wobei letztere auch ein gemeinsames Ringsystem bilden können, aus geeigneten 1,5-disubstituierten Tetrazolen herzustellen. Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß man 1-substituierte 5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazole der Formel I, in der R^1 einen Arylrest darstellt, in Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Benzen mit Carbonsäurehalogeniden der Formel II, in der R^2 einen Alkyl- oder Arylrest und X ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor, bedeuten, 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-Acyl-2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazole III mit sekundären Aminen der Formel R^3R^4NH , in der R^3 und R^4 die obengenannte Bedeutung haben, in siedender alkoholischer (z.B. methanolischer oder ethanolischer) Lösung in Gegenwart von Essigsäure zur Reaktion bringt.

Die Zwischenprodukte III fallen beim Einengen des Reaktionsgemisches in fester kristalliner Form zusammen mit dem Hydrochlorid 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 die aus Dimethylformamid, Phosphoroxidchlorid und Arylmethylketonen via 3-Chlor-prop-2-en-1-ylidendimethyliminiumsalze (vgl. J. LIEBSCHER und H. HARTMANN, Synthesis 1979, 241) besonders leicht zugänglichen 1-Aryl-5-(2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazole (DD 268690; vgl. G. W. FISCHER und M. HERRMANN, J. prakt. Chem. 330 [1988] 963) als Ausgangsstoffe benutzt und die gewünschte R^3R^4N -Gruppe erst im zweiten Reaktionsschritt einführt, wodurch sich die Herstellung entsprechender Formamide R^3R^4NCHO bzw. Iminiumsalze $R^3R^4N=CH-CH=CR^2-Cl X^-$ erübrigt.

Die Erfindung wird nachstehend an 4 Ausführungsbeispielen erläutert; die hierin angegebenen Ausbeuten an IV beziehen sich auf die eingesetzten 1-Aryl-5-(2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazole I.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

5-(1-Acetyl-2-pyrrolidino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (IV, $R^1 = Ph$, $R^2 = Me$, $R^2/R^4 = [CH_2]_4$)

Eine heiße Lösung von 2,15 g (10 mmol) 5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (I, $R^1 = Ph$) in 5 ml absol. Acetonitril und 0,95 g (12 mmol) trockenem Pyridin wird mit 0,94 g (12 mmol) Acetylchlorid (II, $R^2 = Me$, $X = Cl$) versetzt und unter Feuchtheitsausschluß 2,5 Std. bei 80 °C auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den (aus dem Zwischenprodukt III, $R^1 = Ph$, $R^2 = Me$ und Pyridinhydrochlorid bestehenden) festen Rückstand in 30 ml Ethanol auf und erhitzt nach Zugabe von 7,11 g (0,1 mol) Pyrrolidin und 6,00 g (0,1 mol) Essigsäure 1 Std. unter magnetischem Rühren am Rückfluß. Danach destilliert man ca. 25 ml Ethanol ab und bringt den erkalteten Rückstand durch portionsweise Wasserzugabe und Anreiben zur Kristallisation; weitere Wasserzugabe vervollständigt die Abscheidung. Nach dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen resultieren 2,27 g (80%) Rohprodukt. Umkristallisation aus Methanol liefert farblose Kristalle vom Schmp. 170-171 °C.

Analog werden dargestellt:

5-(1-Acetyl-2-piperidino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (IV, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3/R^4 = [\text{CH}_2]_5$)

Ausbeute 60%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmp. 165-166 °C.

5-(1-Acetyl-2-piperidino-vinyl)-1-(4-chlor-phenyl)-1H-tetrazol (IV, $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3/R^4 = [\text{CH}_2]_5$)

Ausbeute 82%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmp. 194-195 °C.

5-(1-Acetyl-2-piperidino-vinyl)-1-(4-brom-phenyl)-1H-tetrazol (IV, $R^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3/R^4 = [\text{CH}_2]_5$)

Ausbeute 88%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmp. 232-233 °C.

Beispiel 2

5-(1-Acetyl-2-morpholino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (IV, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3/R^4 = [\text{CH}_2]_2\text{O}[\text{CH}_2]_2$)

2,15 g (10 mmol) 5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (I, $R^1 = \text{Ph}$) werden gemäß Beispiel 1 mit 0,95 g (12 mmol) Pyridin und 0,94 g (12 mmol) Acetylchlorid (II, $R^2 = \text{Me}$, $X = \text{Cl}$) in 5 ml absol. Acetonitril umgesetzt. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Wasser digeriert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Lösung des so erhaltenen Zwischenproduktes III, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$ in 30 ml Ethanol erhitzt man nach Zugabe von 8,71 g (0,1 mol) Morpholin und 6,00 g (0,1 mol) Essigsäure 1 Std. unter magnetischem Rühren am Rückfluß und arbeitet anschließend wie im Beispiel 1 beschrieben auf. Es resultieren 2,00 g (67%) Rohprodukt. Umkristallisation aus Methanol liefert farblose Kristalle vom Schmp. 151-152 °C.

Analog werden erhalten:

5-(1-Acetyl-2-morpholino-vinyl)-1-(4-brom-phenyl)-1H-tetrazol (IV, $R^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3/R^4 = [\text{CH}_2]_2\text{O}[\text{CH}_2]_2$)

Ausbeute 84%. Farblose Kristalle (aus Acetonitril), Schmp. 231-232 °C.

5-(1-Acetyl-2-hexamethylenimino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol
(IV, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3/R^4 = [\text{CH}_2]_6$)
Ausbeute 48%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmp. 179-
180 °C.

Beispiel 3

5-(1-Benzoyl-2-pyrrolidino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (IV,
 $R^1 = R^2 = \text{Ph}$, $R^3/R^4 = [\text{CH}_2]_4$)
2,15 g (10 mmol) 5-(2-Dimethylamino-vinyl)-1-phenyl-1H-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 rück-
fließend erhitzt. Anschließend destilliert man die reichliche
Hälfte des Lösungsmittels i. Vak. ab und läßt in der Kälte
kristallisieren. Das Kristallgemisch wird abgesaugt, durch Wa-
schen mit Wasser von Triethylaminhydrochlorid befreit und ge-
trocknet. Die Lösung des so erhaltenen Zwischenproduktes III,
 $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ in 30 ml Ethanol erhitzt man nach Zugabe von 7,11 g
(0,1 mol) Pyrrolidin und 6,00 g (0,1 mol) Essigsäure 1 Std.
unter magnetischem Rühren am Rückfluß, destilliert dann ca.
25 ml Ethanol ab und bringt den erkalteten Rückstand durch
portionsweise Wasserzugabe und Anreiben zur Abscheidung. Nach
dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen resultieren 2,66 g
(77%) Rohprodukt. Umkristallisation aus Methanol liefert
farblose Kristalle vom Schmp. 187-188 °C.

Analog werden erhalten:

5-(1-Benzoyl-2-piperidino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (IV, $R^1 =$
 $R^2 = \text{Ph}$, $R^3/R^4 = [\text{CH}_2]_5$)
Ausbeute 73%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmp. 160-
161 °C.

5-(1-Benzoyl-2-morpholino-vinyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (IV, $R^1 =$
 $R^2 = \text{Ph}$, $R^3/R^4 = [\text{CH}_2]_2\text{O}[\text{CH}_2]_2$)
Ausbeute 44%. Farblose Kristalle (aus Methanol), Schmp. 168-
169 °C.

Beispiel 4

5-(1-Benzoyl-2-diethylamino-vinyl)-1-(4-chlor-phenyl)-1H-tetrazol (IV, $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = R^4 = \text{Et}$)

Eine heiße Lösung von 2,50 g (10 mmol) 1-(4-Chlor-phenyl)-5-(2-dimethylamino-vinyl)-1H-tetrazol (I, $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$) in 5 ml absol. Acetonitril und 0,95 g (12 mmol) trockenem Pyridin wird mit 1,69 g (12 mmol) Benzoylchlorid (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 . Die Suspension des so erhaltenen Zwischenproduktes III, $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$ in 30 ml Ethanol wird nach Zugabe von 7,31 g (0,1 mol) Diethylamin und 6,00 g (0,1 mol) Essigsäure unter magnetischem Rühren bis zur Bildung einer klaren Lösung (ca. 6 Std.) rückfließend erhitzt. Aufarbeitung analog Beispiel 1 bzw. 3 liefert 3,13 g (82%) Rohprodukt. Nach Umkristallisation aus Methanol resultieren farblose Nadeln vom Schmp. 173-174 °C.

Analog wird erhalten:

5-(1-Benzoyl-2-diethylamino-vinyl)-1-(4-brom-phenyl)-1H-tetrazol (IV, $R^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = R^4 = \text{Et}$)

Ausbeute 79%. Farblose Nadeln (aus Methanol), Schmp. 188-189 °C.

Formelseite

