



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.07.71 (P. 156555)

Pierwszeństwo: 08.07.70 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 25.04.73

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1977

MKP C07d 55/56

Int. Cl.²
C07D 259/00

CELTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tetrazolo-/1,5-a/chinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych tetrazolo-(1,5-a)-chinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R⁵ oznaczają niezależne od siebie atomy wodoru, grupy cyjanowe lub niższe rodniki alkilowe o 1–2 atomach węgla R⁶ oznaczają niezależnie od siebie atomy wodoru, atomy chlorowca, grupy cyjanowe, niższe rodniki alkilowe o 1–2 atomach węgla, niższe rodniki alkoksylowe o 1–3 atomach węgla lub grupy o wzorze —CH₂Y, w którym Y oznacza grupę aminową, niższą grupę alkiloaminową o 1–3 atomach węgla, grupę cyjanową, grupę hydroksylową, atom chlorowca lub niższą grupę alkoksylową o 1–3 atomach węgla, a R⁷ ma znaczenie podane wyżej dla R⁶ lub oznacza grupę aminową albo acetamidową, przy czym co najmniej pięć podstawników oznaczonych symbolami R⁵, R⁶ i R⁷ oznacza atomy wodoru, jak również sposób wytwarzania addycyjnych soli tych związków, w których R⁷ oznacza grupę aminową lub R⁶ oznacza grupę o wzorze —CH₂Y, w którym Y oznacza grupę aminową lub niższą grupę alkiloaminową, z mineralnymi kwasami, których sole nie są toksyczne dla roślin.

Określenie atom chlorowca oznacza atomy fluoru, chloru, bromu lub jodu. Niższe rodniki alkilowe, alkiloaminowe, alkoksylowe, itp. posiadają części alkilowe o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych. Jako kwasy do wytwarzania soli addycyjnych zgodnie z wynalazkiem stosuje się mineralne kwasy, których sole nie są szkodliwe dla

2

roślin i korzystnie są łatwo rozpuszczalne lub łatwo krystalizują. Przykładami takich kwasów są: kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy itp.

5 Podany wyżej wzór strukturalny związków wytwarzanych sposobem według wynalazku został ustalony na podstawie wielostronnych badań. Z publikacji Index Chemicus No. 247, 98889 (1968) i Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 348 (1963) wiadomo 10 jednak, że pewne związki zawierające sprzężony pierścień tetrazolowy występują w odmianach tautomerycznych, w których pierścień tetrazolowy może być przekształcony w sposób przedstawiony na schemacie 1. Z publikacji J. Org. Chem. 1205 15 (1959) wiadomo również, że w wyniku reakcji grupy azydowej znajdującej się w pierścieniu w pozycji sąsiadującej z azotem stanowiącym człon pierścienia, mogą powstawać liniowe azydki lub cykliczne tetrazole. Z tych też względów możliwe 20 jest, że i związki wytwarzane sposobem według wynalazku, w zależności od temperatury reakcji i użytego rozpuszczalnika, występują w odmianach tautomerycznych. Wytwarzanie tych odmian wchodzi również w zakres wynalazku.

25 Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w którym R⁵, R⁶ i R⁷ mają wyżej podane znaczenie wytwarza się na drodze katalitycznego uwodornienia związków o wzorze ogólnym 2, w którym R⁵, R⁶ i R⁷ mają wyżej podane zna- 30 czenie.

Związki o wzorze ogólnym 2, stosowane jako substraty w sposobie według wynalazku mogą być otrzymane na drodze różnych syntez. Na ogół jednak stosowanych jest kilka metod.

Pierwsza z metod obejmuje proces dwuetapowy. W pierwszym etapie reakcji karbostyryl o wzorze 3, w którym R^1 , R^2 i R^3 mają niżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze POX_3 , ewentualnie zmieszonym ze związkiem o wzorze PX_5 , w których to wzorach X oznacza atom bromu lub chloru, otrzymując 2-chlorowcochinolinę o wzorze 4, w którym X ma wyżej podane znaczenie. Można jako związek wyjściowy stosować również niższy 1-alkilokarbostyryl, zwłaszcza 1-metylokarbostyryl to jest związek, który może być przedstawiony wzorem 3 ale przy atomie azotu w pozycji 1 posiada grupę metylową, otrzymując odpowiadającą 2-chlorowcochinolinę, bądź też jako związek wyjściowy stosuje się 4-hydroksykarbostyryl o wzorze 5, otrzymując 2,4-dwuchlorowcochinolinę o wzorze 6.

Przeważnie jako związek fosforu stosuje się $POCl_3$ lub $POBr_3$, ale przy użyciu 1-metylokarbostyrylu trzeba stosować PCl_5 lub PBr_5 . Korzystnie stosuje się nadmiar związku o wzorze POX_3 lub PX_5 , który stanowi wówczas rozpuszczalnik. Można też stosować inne rozpuszczalniki, np. węglowodory o wyższej temperaturze wrzenia. Reakcję prowadzi się w temperaturze 0–200°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Wyosabnianie i ewentualne oczyszczanie produktu odbywa się znanymi sposobami.

W drugim etapie procesu 2-chlorowcochinolinę wytworzoną w etapie pierwszym, na przykład tę o wzorze 4, poddaje się reakcji z kwasem azotowodorowym lub jonem azydki, otrzymując odpowiednią tetrazolo-(1,5-a)-chinolinę. Reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia. Korzystnie 2-chlorowcochinolinę rozpuszcza się w niższym alkanolu, takim jak etanol, po czym dodaje się wodny roztwór azydki sodowego lub potasowego, a następnie mocny kwas. Produkt wyosabnia się i oczyszcza znanymi sposobami.

Opisany wyżej dwuetapowy sposób wytwarzania związków o wzorze 2 stosowanych jako substraty jest użyteczny zasadniczo bez względu na rodzaj podstawników R^1 , R^2 i R^3 . Na ogół, korzystne jest, aby odpowiednie podstawniki występowały już w wyjściowym związku karbostyrylowym. Niekiedy jednak lepiej jest stosować karbostyryl podstawiony innym podstawnikiem niż ten, który jest pożądanym produktem końcowym, a następnie przekształcić podstawnik w otrzymanej tetrazolo-1,5-a)-chinolinie w podstawnik żądany jednym ze znanych sposobów.

Na przykład związki, w których R^1 oznacza podstawiony rodnik metylowy, wytwarza się przez poddanie reakcji związku podstawionego metylem z N-bromoimidem kwasu bursztynowego w obecności katalitycznej ilości nadtlenu benzoilu. W wyniku tej reakcji otrzymuje się odpowiedni związek bromometylowy, w którym następnie atom bromu zastępuje się innymi, odpowiednimi grupami.

Związki, w których R^2 oznacza grupę morfoliową, wytwarza się przez poddanie odpowiednich związków podstawionych atomem chlorowca reakcji z morfoliną.

Związki, w których R^3 oznacza grupę acetamidową, wytwarza się z odpowiednich związków, w których R^3 oznacza grupę acetamidową, wytwarza się z odpowiednich związków, w których R^3 oznacza grupę aminową, wytworzonych z odpowiednio podstawionych związków azotowych. Związki, w których R^1 , R^2 lub R^3 oznacza rodnik formylowy, wytwarza się przez utlenienie odpowiednich związków $-CH_2OH$, a związki, w których R^5 , R^6 lub R^7 oznacza grupę cyjanową — przez dalsze utlenienie w związki $-COOH$, amidowanie w związki $-CONH_2$ i odwodnienie.

Poza tym stosuje się inne znane metody syntezy opisane w Synthetic Organic Chemistry, Wagner i Zook (John Wiley and Sons, Inc., New York, 1956) oraz Advanced Organic Chemistry, Fieser i Fieser (Reinhold Publishing Co., New York, 1961).

Powyższe dotyczyło wytwarzania związków o wzorze ogólnym 2 stanowiących substraty w sposobie według wynalazku.

Jak podano powyżej związki te na drodze uwodornienia przeprowadza się w związki o wzorze ogólnym 1.

Selektywną redukcję w pozycji 4 i 5 związków o wzorze 2, w którym R^5 , R^6 i R^7 mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się drogą uwodorniania w ciekłym rozpuszczalniku wobec katalizatora. Jako rozpuszczalnik korzystnie stosuje się niższe alkanole, octan etylu lub niższe kwasy alkanokarboksylowe, a jako katalizator stosuje się przeważnie metal szlachetny, zwłaszcza pallad lub platynę.

Katalizator stosuje się sam lub, zwłaszcza w przypadku palladu, na nośniku, takim jak węgiel lub sól metalu ziem alkalicznych. Proces uwodorniania prowadzi się pod ciśnieniem atmosferycznym lub wyższym od atmosferycznego, korzystnie w aparacie Parra lub w innym autoklawie. Temperatura reakcji wynosi 20–100°C, przy czym dobre wyniki osiąga się już w temperaturze pokojowej. W celu uniknięcia nieselektywnej redukcji, reakcję przerywa się po zaabsorbowaniu 1 mola wodoru na 1 mol związku o wzorze 2, po czym wyosabnia się produkt, przeważnie przez odsączenie katalizatora i odparowanie rozpuszczalnika, po czym produkt oczyszcza się np. przez przekrystalizowanie.

Niektóre ze związków o wzorze ogólnym 1, to jest te, w których R^7 oznacza grupę aminową a R^6 oznacza grupę $-CH_2Y$, w której podstawnik Y oznacza grupę aminową lub niższą grupę alkioloaminową, tworzą sole addycyjne z kwasami mineralnymi. Sole te wytwarza się znanym sposobem na drodze reakcji odpowiedniego związku o wzorze 1 z pożądanym kwasem w odpowiednim rozpuszczalniku. Oddzielenie i ewentualne oczyszczanie soli przeprowadza się znanym sposobem.

Wszystkie związki o wzorze 1 wykazują działanie regulujące chorobotwórczość roślin i wszystkie są nowe, za wyjątkiem tych, w których wszy-

stkie podstawniki R^5 , R^6 i R^7 oznaczają atom wodoru.

Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. 4,5-dwuhydrotetrazolo(1,5-a)chinolina Roztwór 100 g (0,59 mola) tetrazolo-(1,5-a)-chinoliny w 1500 ml kwasu octowego i 5 g tlenku platynowego uwodorniano w ciągu 72 godzin we wstrząsarce Parra pod ciśnieniem wodoru 23 kG/cm². Następnie odfiltrowano mieszaninę w celu usunięcia katalizatora, w kwas octowy odparowano w wyparce obrotowej, otrzymując żółty oleisty produkt, który zestalał się po odstaniu. Po przekrystalizowaniu tego zestalonego produktu z bezwodnego etanolu, otrzymano 49 g 4,5-dwuhydrotetrazolo-(1,5-a)-chinoliny o temperaturze topnienia 117—118°C.

Analiza elementarna:

	% C	% H	% N
Obliczono:	62,77	4,68	32,54
Znaleziono:	62,63	4,78	32,48

Przykład II. 9-metylo-4,5-dwuhydrotetrazolo-(1,5-a)-chinolina

W 100 ml kwasu octowego rozpuszczono 50 g 8-metylotetrazolo(1,5-a)chinoliny, po czym dodano 5 g tlenku platyny. Mieszaninę poddano uwodornianiu we wstrząsarce Parra przez okres 72 godzin pod ciśnieniem wodoru 23 kG/cm².

Następnie mieszaninę odfiltrowano w celu usunięcia katalizatora platynowego a kwas octowy odparowano. Pozostałość przekrystalizowano z metanolu otrzymując 27,5 g 9-metylo-4,5-dwuhydrotetrazolo(1,5-a) chinoliny w postaci białego, bawełnistego produktu stałego.

Przykład III—X. Postępując analogicznie otrzymuje się 4,5-dwuhydro-9-(metoksymetylo)tetrazolo-(1,5-a)chinolinę na drodze reakcji odpowiadającej 9-(metoksymetylo)tetrazolo(1,5-a)chinoliny.

4,5-dwuhydro-9-(etoksymetylo)tetrazolo(1,5-a)-chinolinę na drodze redukcji 9-(etoksymetylo)tetrazolo-(1,5-a)chinoliny.

4,5-dwuhydro-6-[(etyloamino)metylo]-tetrazolo-(1,5-a)chinolinę na drodze redukcji katalitycznej 6-[(etyloamino)metylo]tetrazolo(1,5-a)chinoliny.

9-aminotetrazolo(1,5-a)chinolinę uwodorniano katalitycznie otrzymując 9-amino-4,5-dwuhydrotetrazolo-(1,5-a)chinolinę.

9-acetamidotetrazolo(1,5-a)chinolinę uwodorniano katalitycznie otrzymując 9-acetamido-4,5-dwuhydrotetrazolo-(1,5-a)chinolinę

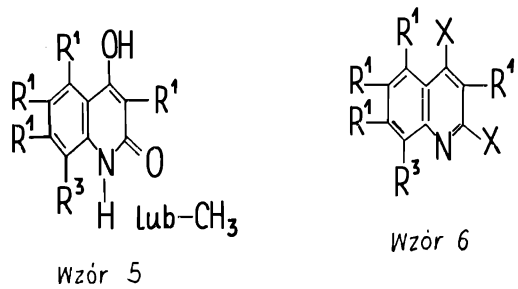
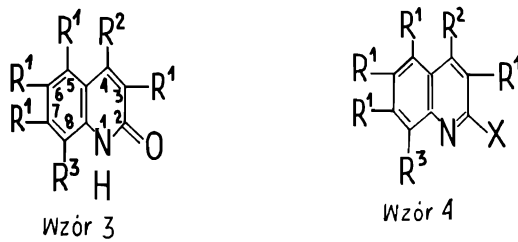
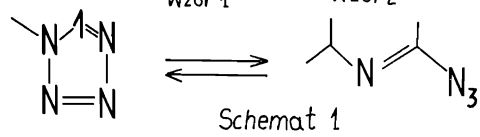
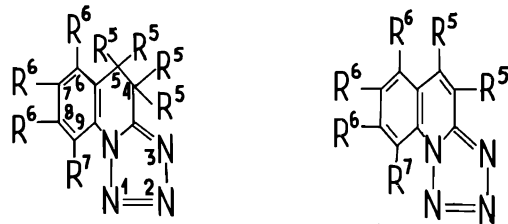
5-(aminometylo)tetrazolo(1,5-a) chinolinę uwodorniano katalitycznie otrzymując 5-(aminometylo)-4,5-dwuhydrotetrazolo(1,5-a)chinolinę.

7-(hydroksymetylo)tetrazolo(1,5-a)chinolinę uwodorniano katalitycznie otrzymując 7-(hydroksymetylo)-4,5-dwuhydrotetrazolo(1,5-a)chinolinę, którą następnie przeprowadzano w 7-(bromometylo)-4,5-dwuhydrotetrazolo-(1,5-a)chinolinę.

Substraty stosowane do wytwarzania związków o wzorze 1 sposobem według wynalazku są w wielu przypadkach związkami znanymi. Na ogół wytwarza się je na drodze znanych syntez. Mayer i in. w *Berichte d.D. Chem. Gesellschaft* t. 60 str. 858—864 podaje przejścia prowadzące do wytwarzania związków o wzorze 3. Jako materiał wyjściowy stosuje się podstawioną anilinę, którą poddaje się reakcji z chlorkiem β -chloropropionylu o wzorze $ClCOCHR_2CHR_2Cl$ otrzymując jako pierwszy produkt pośredni podstawioną przy grupie aminowej grupę $-COCHR_1CHR_2Cl$ odpowiednią pochodną aniliny, którą następnie cyklizuje się na drodze traktowania chlorkiem glinowym. Otrzymany związek następnie utlenia się i poddaje reakcji z kwasem azotowodorowym lub jonem azydowym otrzymując pożądaną substrat.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tetrazolo-(1,5-a)chinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym R^5 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, grupę cyjanową, lub niższą grupę alkilową o 1—2 atomach węgla, R^6 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru lub chlorowca, grupę cyjanową, niższą grupę alkilową o 1—2 atomach węgla, niższą grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla lub grupę o wzorze $-CH_2Y$, w którym Y oznacza atom chlorowca, grupę aminową, niższą grupę alkiloaminową o 1—3 atomach węgla, grupę cyjanową, hydroksylową lub niższą grupę alkoksylową o 1—3 atomach węgla, R^7 ma znaczenie takie jak podano dla R^6 lub oznacza grupę aminową lub acetamidową, z tym, że co najmniej 5 z pośród podstawników R^5 , R^6 i R^7 oznacza atom wodoru, ewentualnie w postaci dopuszczalnych pod względem fitologicznym addycyjnych soli z kwasami mineralnymi tych związków o wzorze ogólnym 1, w których R^7 oznacza grupę aminową lub R^6 oznacza grupę $-CH_2Y$, w której Y oznacza grupę aminową lub niższą grupę alkiloaminową, **znamienny tym**, że poddaje się katalitycznemu uwodornieniu związek o wzorze ogólnym 2, w którym R^5 , R^6 i R^7 mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w pożądaną sól addycyjną z kwasem mineralnym.



CZYTELNIA
 Urzędu Patentowego
 Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej