



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.07.71 (P. 176328)

Pierwszeństwo: 08.07.70 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 25.04.73

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1977

MKP
C07d 55/56

Int. Cl.²
C07D 259/00

CZYTELNIA

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 wzorze ogólnym 1, w którym każdy z podstawników R₁ niezależnie od siebie oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę cyjanową, niższą grupę alkilową o 1-3 atomach węgla, a każdy z podstawników R₂ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę cyjanową, niższą grupę alkilową o 1-3 atomach węgla, niższą grupę alkoksylową o 1-3 atomach węgla, grupę alkenylową lub alkinyłową o 2-3 atomach węgla, lub grupę o wzorze -CH₂Y, w którym Y oznacza grupę cyjanową, hydroksylową lub niższą grupę alkoksylową o 1-3 atomach węgla, przy czym nie więcej niż jeden z podstawników R₁ oznacza grupę alkenylową lub alkinyłową i co najmniej pięć, ale nie więcej niż siedem, spośród podstawników R₁ i R₂ oznacza atomy wodoru, ewentualnie w postaci dopuszczalnych pod względem fitologicznym soli addycyjnych z kwasami mineralnymi.

Powyżej użyte określenie „atom chlorowca” oznacza fluor, chlor, brom i jod, a alkilowe części cząsteczek mogą występować w postaci łańcuchów prostych, jak i rozgałęzionych. Określenie „dopuszczalny pod względem fitologicznym” w odniesieniu do soli należy rozumieć, że utworzona sól addycyjna związku z kwasem nie jest fitotoksyczna. Można zatem stosować dowolny kwas do wytwarzania soli, jeśli spełniony jest powyższy warunek, jednakże anion powinien wykazywać dodatkowe korzystne cechy, jak ułatwiać rozpuszczanie, krystalizację itp. Korzystnymi kwasami są kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy i podobne.

Związkom wytwarzanym sposobem według wynalazku

2

przypisano wzór 1, ustalony na podstawie wielostronnych badań. Jednakże z publikacji Index Chemicus No. 247, 98889 (1968) i Chem. Pharm. Bull. (Tokio) 348 (1963) wiadomo, 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 (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 tego też względu związki wytwarzane sposobem według wynalazku, w zależności od temperatury i użytego rozpuszczalnika, mogą występować w odmianach tautomerycznych. Sposób według wynalazku dotyczy wytwarzania związków o wzorze 1 również w ich odmianach tautomerycznych.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie wytwarzają się tak jak to przedstawiono na schemacie 2 ze związków tiokarbostyrylowych o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, na drodze reakcji z hydrazyną. W wyniku tej reakcji otrzymuje się odpowiadające im 2-hydrazynokarbostyryle o wzorze ogólnym 3. Reakcja ta, w sprzyjających warunkach może być przeprowadzona w fazie stałej, ale znacznie łatwiej przeprowadza się ją w środowisku ciekłym. Odpowiednimi rozpuszczalnikami dla tej reakcji są: woda, niższe alkanole, takie jak metanol lub etanol, etery takie jak tetrahydrofuran i eter etylowy. Należy unikać stosowania rozpuszczalników wchodzących

w reakcję z grupą tionową jako środowiska reakcji. Reakcja zachodzi w szerokim zakresie temperatur od 0 do 100°C, korzystnie w temperaturze 25°C. Hydrazynę można wprowadzać do środowiska reakcji w postaci wodzianu hydrazyny lub soli hydrazyny. Oddzielenie 2-hydrazynokarbostyrylu przeprowadza się znanym sposobem. Produkt ten można oczyszczać, ale ze względu na reaktywność grupy hydrazynowej nie jest to wskazane i na ogół korzystnie w dalszym etapie stosuje się produkt w stanie surowym. Związkom 2-hydrozylokarbostyrylowym przypisuje się budowę określoną wzorem 3, jednakże przypuszcza się, że mogą one występować w dwóch odmianach tautomerycznych, tak jak to przedstawia schemat 3. Obie odmiany tautomeryczne mogą stanowić produkty pośrednie w sposobie według wynalazku.

W następnym etapie reakcji związek 2-hydrazynokarbostyrylowy poddaje się reakcji z kwasem azotowym. Kwas azotowy może być wprowadzany do środowiska reakcji w postaci roztworu wodnego, jednakże korzystnie może on być wytwarzany in situ w reakcji azotynu sodowego lub innego metalu alkalicznego z kwasem, np. z kwasem mineralnym, takim jak kwas solny lub kwasem organicznym takim jak kwas octowy. Reakcję wygodnie prowadzi się w środowisku ciekłym, korzystnie w takich cieczach jak woda – kwas octowy, woda – kwas mrówkowy, kwas solny i podobne. Reakcja zachodzi w temperaturze od -15 do +15°C, korzystnie w temperaturze poniżej 5°C. Oddzielenie produktu i ewentualnie oczyszczanie przeprowadza się znanym sposobem.

Niektóre ze związków o wzorze ogólnym 1 tworzą sole addycyjne z kwasami. Sole te wytwarza się znanymi sposobami na drodze reakcji związku o wzorze 1 z pożądanym kwasem mineralnym w odpowiednim rozpuszczalniku. Oddzielanie soli i ewentualne oczyszczanie przeprowadza się również znanym sposobem.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się jako środki regulujące chorobotwórczość roślin. Wszystkie związki są nowe, za wyjątkiem związków, w których wszystkie podstawniki R₁ i R₂ oznaczają wodór.

Przykład I. 3,4-dwuwodoro-2-hydrazynochinolina 1,8 g (0,01 mola) 3,4-dwuwodorotiokarbostyrylu rozpuszczono w 20 ml gorącego etanolu, po czym dodano nadmiar, około 2 ml bezwodnej hydrazyny. Od razu nastąpiła zmiana zabarwienia z żółto-pomarańczowego na zielonkawo-żółte. Reakcja prawie natychmiast przebiegła do końca, co stwierdzono na podstawie analizy na płytkach TLC. Następnie odparowano rozpuszczalnik i nadmiar hydrazyny w wyparce obrotowej i otrzymano 3,4-dwuwodoro-2-hydrazynochinolinę, którą przekrystalizowano z eteru.

Przykład II. 4,5-dwuwodorotetrazolo(1,5-a)chinolina

Do roztworu 0,6 g (0,0037 mola) wytworzonej tak jak opisano w przykładzie I, lecz bez krystalizacji, 3,4-dwuwodoro-2-hydrazynochinoliny w 10 ml 50% wodnego roztworu kwasu octowego dodano porcjami 0,25 g (0,0037 mola) azotynu sodowego w minimalnej ilości wody, utrzymując temperaturę w granicach 0-5°C. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono 10 ml lodowatej wody i roztwór zalkalizowano wodorotlenkiem amonowym. Po odfiltrowaniu wytrąconego stałego produktu otrzymano 0,32 g 4,5-dwuwodorotetrazolo-(1,5-a)-chinoliny, która po przekrystalizowaniu z etanolu posiadała temperaturę topnienia 117-118°C.

Przykład III. 9-metylo-4,5-dwuwodorotetrazolo-(1,5-a)-chinolina

W 100 ml gorącego etanolu rozpuszczono 9,6 g (0,06 mola) 8-metylo-3,4-dwuwodorotiokarbostyrylu. Gorący roztwór dodano porcjami do roztworu 6,4 g bezwodnej hydrazyny w 200 ml etanolu. Po 10 minutach na płytkach TLC nie stwierdzono obecności 8-metylo-3,4-dwuwodorotiokarbostyrylu. Roztwór przesączono a przesącz ochłodzono i dodano do niego około 200 ml etanolu nasyconego kwasem chlorowodorowym, po czym mieszaninę przesączono, a zebrany przesącz odparowano. Pozostałość rozpuszczono w wodzie, odsączono i zadano azotynem sodowym w nadmiarze. Otrzymano 9-metylo-4,5-dwuwodorotetrazolo-(1,5-a)chinolinę w postaci białego produktu.

Przykłady IV-XX.

8-chloro-3,4-dwuhydrotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 8-chloro-2-hydrazyno-3,4-dwuhydrochinolinę poddano reakcji z kwasem azotowym (wytworzonym in situ przez poddanie azotynu sodowego reakcji z kwasem octowym), otrzymano 9-chloro-4,5-dwuhydro-tetrazolo-(1,5-a)-chinolinę o temperaturze topnienia 164-165°C.

6-metylo-3,4-dwuhydrotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 6-metylo-2-hydrazyno-3,4-dwuhydrochinolinę poddano reakcji z kwasem azotowym (wytworzonym in situ przez poddanie azotynu sodowego reakcji z kwasem octowym), otrzymano 7-metylo-4,5-dwuhydro-tetrazolo-(1,5-a)-chinolinę o temperaturze topnienia 144°C.

3,4-dwuhydro-8-metylotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 2-hydrazyno-3,4-dwuhydro-8-metylocholinę poddano reakcji z kwasem azotowym (wytworzonym in situ przez poddanie azotynu sodowego reakcji z kwasem octowym), otrzymano 4,5-dwuhydro-9-metylotetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

3,4-dwuhydro-6-metoksytiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 2-hydrazyno-3,4-dwuhydro-6-metoksychinolinę poddano reakcji z kwasem azotowym (wytworzonym in situ przez poddanie azotynu sodowego reakcji z kwasem octowym), otrzymując 4,5-dwuhydro-7-metoksytetrazolo-(1,5-a)-chinolinę o temperaturze topnienia 146-148°C.

6-chloro-3,4-dwuhydrotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 6-chloro-3,4-dwuhydro-2-hydrazynochinolinę poddano reakcji z kwasem azotowym (wytworzonym in situ przez poddanie azotynu potasowego reakcji z kwasem octowym), otrzymując 7-chloro-4,5-dwuhydro-tetrazolo-(1,5-a)-chinolinę o temperaturze topnienia 168°C.

3,4-dwuhydro-8-fluoro-4-metylotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 3,4-dwuhydro-4-metylo-8-fluoro-2-hydrazynochinolinę poddano reakcji z kwasem azotowym (wytworzonym in situ przez poddanie azotynu sodowego reakcji z kwasem octowym), otrzymując 4,5-dwuhydro-9-fluoro-5-metylotetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

8-bromo-3,4-dwuhydro-4-metylotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 8-bromo-2-hydrazyno-3,4-dwuhydro-4-metylocholinę poddano reakcji z kwasem azotowym (wytworzonym in situ przez poddanie azotynu sodowego reakcji z kwasem octowym), otrzymując 9-bromo-4,5-dwuhydro-5-metylotetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

3,4-dwuhydro-4-etylotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a otrzymaną 3,4-dwuhydro-4-etylo-2-hydrazynochinolinę poddano reakcji z kwasem azotowym (otrzymanym in situ przez poddanie azotynu sodowego

reakcji z kwasem octowym), otrzymując 4,5-dwuhydro-5-etylotetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

3,4-dwuhydro-4,8

-dwumetylotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 3,4-dwuhydro-4,8-dwumetylo-2-hydrazynochinolinę poddano reakcji z kwasem azotawym (wytworzonym in situ przez poddanie azotynu sodowego reakcji z kwasem octowym), otrzymując 4,5-dwuhydro-5,9-dwumetylotetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

3,4-dwuhydro-8-izopropoksytiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a otrzymaną 3,4-dwuhydro-8-izopropoksy-2-hydrazynochinolinę poddano reakcji z kwasem azotawym, otrzymując 4,5-dwuhydro-9-izopropoksytetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

8-(cyjanometylo)-3,4-dwuhydrotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a otrzymaną 8-(cyjanometylo)-3,4-dwuhydro-2-hydrazynochinolinę poddano reakcji z kwasem azotawym, otrzymując 9-(cyjanometylo)-4,5-dwuhydro-2-tetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

3,4-dwuhydro-8-(hydroksymetylo)-tiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 2-hydrazyno-3,4-dwuhydro-8-(hydroksymetylo)-chinolinę poddano następnie reakcji z kwasem azotawym, otrzymując 4,5-dwuhydro-9-(hydroksymetylo)-tetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

3,4-dwuhydro-6-metylotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 2-hydrazyno-3,4-dwuhydro-6-metylocholinę poddano reakcji z kwasem azotawym, otrzymując 4,5-dwuhydro-7-metylotetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

3,4-dwuhydro-4,8-dwumetylotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 3,4-dwuhydro-4,8dwumetylo-2-hydrazynochinolinę poddano reakcji z kwasem azotawym (wytworzonym in situ przez poddanie azotynu sodowego reakcji z kwasem octowym), otrzymując 4,5-dwuhydro-5,9-dwumetylotetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

8-chloro-3,4-dwuhydro-4-n-propyloxiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 8-chloro-2-hydrazyno-3,4-dwuhydro-4-n-propylocholinę poddano

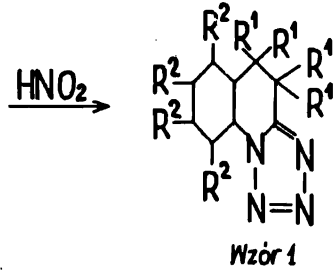
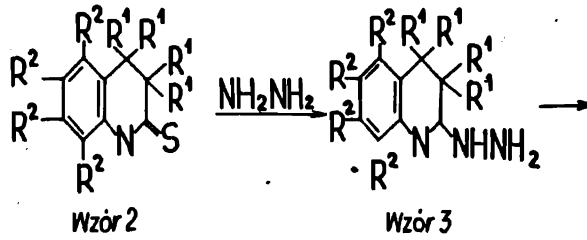
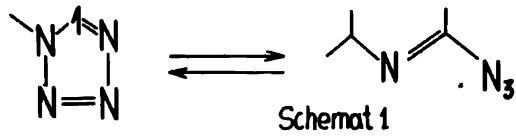
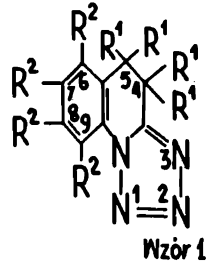
reakcji z kwasem azotawym, otrzymując 9-chloro-4,5-dwuhydro-5-n-propyloxiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 8-cyjano-2-hydrazyno-3,4-dwuhydrochinolinę poddano reakcji z kwasem azotawym, otrzymując 9-cyjano-4,5-dwuhydro-2-tetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

8-cyjano-3,4-dwuhydrotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 2-hydrazyno-3,4-dwuhydro-4,4-dwumetylocholinę poddano reakcji z kwasem azotawym, otrzymując 4,5-dwuhydro-5,5-dwumetylotetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

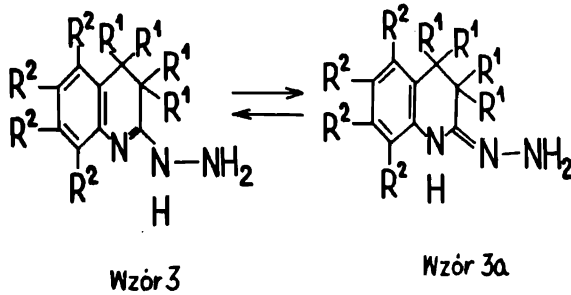
3,4-dwuhydro-4,4-dwumetylotiokarbostyryl poddano reakcji z hydrazyną, a wytworzoną 2-hydrazyno-3,4-dwuhydro-4,4-dwumetylocholinę poddano reakcji z kwasem azotawym, otrzymując 4,5-dwuhydro-5,5-dwumetylotetrazolo-(1,5-a)-chinolinę.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tetrazolo-(1,5-a)-chinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym każdy z podstawników R₁ niezależnie od siebie oznacza atom wodoru, grupę cyjanową lub niższą grupę alkilową o 1-3 atomach węgla, a każdy z podstawników R₂ niezależnie od siebie oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę cyjanową, niższą grupę alkilową o 1-3 atomach węgla, niższą grupę alkoksylową o 1-3 atomach węgla, grupę alkenylową lub alkinyłową o 2-3 atomach węgla lub grupę o wzorze -CH₂Y, w którym Y oznacza grupę cyjanową, hydroksylową lub niższą grupę alkoksylową o 1-3 atomach węgla, przy czym nie więcej niż jeden z podstawników R₂ oznacza grupę alkenylową lub alkinyłową i co najmniej pięć podstawników R₁ i R₂ oznacza atomy wodoru, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ i R₂ mają powyższe znaczenie poddaje się reakcji z hydrazyną i otrzymuje związek o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ i R₂ mają powyższe znaczenie, który następnie poddaje się reakcji z kwasem azotawym otrzymując związek chinolinowy o wzorze ogólnym 1, i ewentualnie związek ten przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem mineralnym dopuszczalną pod względem fitologicznym.



Schemat 2



Schemat 3