

М. А. Гольцберг, Г. И. Колдобский

ТЕТРАЗОЛЫ

33*. НОВЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАЗОЛОВ

При взаимодействии 5-метилсульфонил-1-фенил-тетразола с C-, N- и O-нуклеофилами при 18...20 °C с высоким выходом образуются функционально замещенные по углероду гетерокольца 1-фенилтетразолы. Обсуждаются перспективы применения 5-метилсульфонил-1-фенилтетразола как универсального синтона в синтезе тетразолов различного строения.

Одним из самых распространенных методов получения 1,5-дизамещенных тетразолов является реакция субстратов, содержащих фрагмент $-C(X)=N-$, где $X = Cl, NR_2, OR, SR$ и др., с азотистоводородной кислотой или ее солями. В меньшей степени, но достаточно часто применяются такие способы, как реакция Шмидта с кетонами, 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилов с алифатическими и ароматическими азидами, взаимодействие карбодиимидов с азотистоводородной кислотой и некоторые другие [2, 3]. Однако, несмотря на широкий выбор методов синтеза 1,5-дизамещенных тетразолов, их общим недостатком является невозможность получения тетразолов, содержащих высокореакционноспособные и термически малоустойчивые функциональные группы. В то же время создание и быстрое распространение в медицинской практике новых высокоэффективных тетразолсодержащих антибиотиков [4], антигипертензивных [5, 6] и противовирусных [7] препаратов потребовало разработки простых и эффективных способов получения функционально замещенных тетразолов, которые в дальнейшем могли бы быть использованы как синтоны в синтезе тетразолсодержащих субстратов различного строения. Следует отметить, что такие исследования «прикладного» характера представляют исключительный интерес в рамках общей проблемы структура—реакционная способность—биологическая активность тетразолов.

Решение проблемы синтеза функционально замещенных тетразолов, очевидно, может быть достигнуто путем создания прямых методов получения таких соединений, функционализацией заместителей в замещенных тетразолах либо введением в тетразольный цикл заместителей, содержащих различные функциональные группы. Последний вариант представляется одним из наиболее перспективных. Плодотворность такого подхода может быть продемонстрирована на примере алкилирования (арилирования) тетразола и 5-замещенных тетразолов. Применение этого широко распространенного в синтетической практике метода позволяет в мягких условиях вводить в тетразольный цикл в положение N_1 и N_2 заместители, содержащие разнообразные функциональные группы [3].

Введение заместителей в тетразольный цикл возможно и по атому углерода гетерокольца, однако до самого последнего времени этому методу получения замещенных тетразолов не уделялось должного внимания. Известно, что при взаимодействии 1-R-5-хлор(бром)тетразолов с алкоголя-

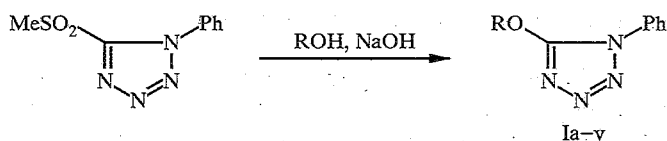
Посвящается профессору Э. Лукевицу в связи с его 60-летием.

* Сообщение 32 см. [1].

тами и фенолятами щелочных металлов образуются 5-алкил(арил)окси-1-*R*-тетразолы [3, 8, 9]. Недавно также было показано, что 1-*R*-5-бромтетразолы при обработке арилборными кислотами в присутствии палладиевых катализаторов гладко превращаются в 1-*R*-5-арилтетразолы [10]. Еще одним способом введения заместителей в положение С₅ гетерокольца является реакция аминометилирования 1-замещенных тетразолов [11]. Наконец, в последнее время все большее значение приобретает метод функционализации тетразолов, заключающийся в обработке 1-замещенных тетразолов *n*-бутиллитием с последующей реакцией образующихся литиевых производных тетразолов с электрофильными реагентами [12, 13].

Ранее мы показали, что при взаимодействии 5-метилсульфонил-1-фенилтетразола с алкоголями и фенолятами щелочных металлов в мягких условиях и с высоким выходом образуются соответствующие 5-алкил(арил)окси-1-фенилтетразолы [14]. Это позволило предположить, что метилсульфонильная группа в 5-метилсульфонил-1-фенилтетразоле должна замещаться не только под действием О-, но С- и N-нуклеофилов и, следовательно, этот субстрат может быть использован как удобный и легкодоступный синтон в синтезе разнообразных 1,5-дизамещенных тетразолов.

Ниже приводятся новые данные, полученные при изучении взаимодействия 5-метилсульфонил-1-фенилтетразола с различными С-, N- и О-нуклеофилами. При детальном исследовании реакции 5-метилсульфонил-1-фенилтетразола с О-нуклеофилами было установлено, что для получения 5-алкилокси-1-фенилтетразолов применение заведомо приготовленных алкоголятов щелочных металлов не обязательно [14]. Оказалось, что реакция гладко протекает при обработке 5-метилсульфонил-1-фенилтетразола раствором гидроксида натрия в соответствующем спирте, если же 5-метилсульфонил-1-фенилтетразол плохо растворяется в спирте, то для повышения его растворимости к реакционной смеси добавляют ацетонитрил. Замена алкоголятов щелочных металлов на спиртовые растворы гидроксида натрия имеет существенное преимущество в препаративном отношении и в то же время не приводит к снижению выхода продуктов реакции (табл. 1). В аналогичных условиях при взаимодействии 5-метилсульфонил-1-фенилтетразола с фенолами в спиртовом растворе гидроксида натрия образуются 5-арилокси-1-фенилтетразолы.



1 *a* R = CH₃, б C₂H₅, в C₂H₄OH, г C₃H₇, д CH(CH₃)₂, е C₄H₉, ж CH₂CH(CH₃)₂, з C₆H₅CH₂, и 2-CH₃OC₆H₄, к 4-CH₃C₆H₄, л C₆H₅, м 3-CHOC₆H₄, н 4-ClC₆H₄, о 4-IC₆H₄, п 3-NO₂C₆H₄, р 4-NO₂C₆H₄, с C₆H₅C₆H₄, т α-нафтил, у β-нафтил

Обращает на себя внимание тот факт, что при взаимодействии с алкоголями и фенолятами 5-метилсульфонил-1-фенилтетразол проявляет более высокую реакционную способность, чем, например, 5-хлор-1-фенилтетразол в реакциях с теми же реагентами [3, 8, 9]. Весьма существенно, что при достаточно широком наборе реагентов, изученных в настоящей работе (табл. 1), все реакции проводились в одних и тех же условиях и не было получено ни одного отрицательного результата. Это означает, что процесс, очевидно, протекает по механизму S_N2Ag.

Следующим важным этапом работы было изучение взаимодействия 5-метилсульфонил-1-фенилтетразола с С- и N-нуклеофилами. Исследовались такие реагенты, как производные малоновой кислоты, 4-нитробензилцианид, имидазол, бензимидазол и бензтриазол. Во всех случаях при

Таблица 1

Характеристики 5-алкил(арил)окси-1-фенилтетразолов Ia—y

Соединение	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	Спектр ПМР, δ , м. д.	Выход, %
Ia	72...73	4,26 (3H, с, CH_3), 7,34...7,70 (5H, м, C_6H_5)*	70
Iб	69...70	1,38 (3H, т, CH_3 , $J = 6$ Гц), 4,42...4,66 (2H, м, CH_2), 7,24...7,68 (5H, м, C_6H_5)*	74
Iв	51	3,04 (1H, м, OH), 3,10 (2H, с, CH_2), 5,04 (2H, с, CH_2), 7,32...7,98 (5H, м, C_6H_5)*	87
Iг	34...35	0,92 (3H, т, CH_3 , $J = 7$ Гц), 1,62...2,00 (2H, м, CH_2), 4,48 (2H, т, OCH_2 , $J = 8$ Гц), 7,24...7,68 (5H, м, C_6H_5)*	87
Id	81...82	1,41 (6H, д, 2CH_3 , $J = 5$ Гц), 5,06...5,48 (1H, м, CH), 7,32...7,84 (5H, м, C_6H_5)*	69
Ie	42...43	0,86 (3H, т, CH_3 , $J = 8$ Гц), 1,22...1,88 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$), 4,54 (2H, т, CH_2 , $J = 6$ Гц), 7,26...7,72 (5H, м, C_6H_5)*	89
Iж	22	0,88 (6H, д, 2CH_3 , $J = 7$ Гц), 1,90...2,34 (1H, м, CH), 4,30 (2H, д, CH_2 , $J = 7$ Гц), 7,38...7,74 (5H, м, C_6H_5)*	82
Iз	145	5,53 (2H, с, CH_2), 7,36...7,83 (10H, м, аром.)* ²	95
Iи	109	3,76 (3H, с, CH_3), 7,48...7,98 (9H, м, аром.)* ²	67
Iк	83...84	2,16 (3H, с, CH_3), 7,06...7,82 (9H, м, аром.)* ²	92
Il	124...125	7,24 (5H, с, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$), 7,34...7,70 (5H, м, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$)* ²	83
Iм	106...107	7,42...8,00 (9H, м, аром.), 9,94 (1H, с, CHO)* ²	75
Ин	93...94	7,48...7,90 (9H, м, аром.)* ²	88
Io	120	7,22...7,96 (9H, м, аром.)* ²	79
Iп	116...117	7,46...8,60 (9H, м, аром.)* ²	81
Iр	111...112	7,48...8,46 (9H, м, аром.)* ²	68
Iс	92...93	7,14...7,66 (14H, м, аром.)* ²	73
It	105...106	7,30...8,00 (12H, м, аром.)* ²	82
Iy	135...136	7,40...8,00 (12H, м, аром.)* ²	88

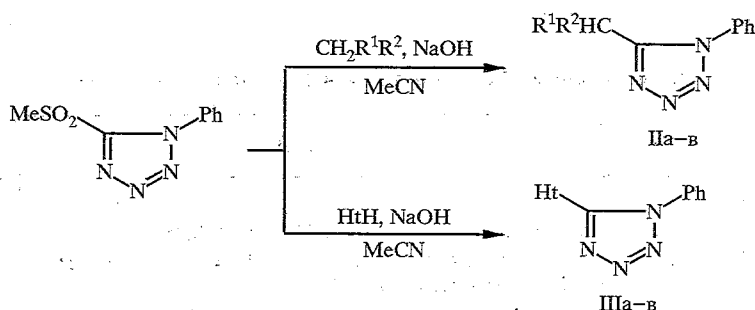
* В CDCl_3 .*² В $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

перемешивании реагентов в ацетонитриле в присутствии гидроксида натрия при 18...20 °C с хорошим выходом образуются соответствующие 1,5-дизамещенные тетразолы (табл. 2).

Таблица 2

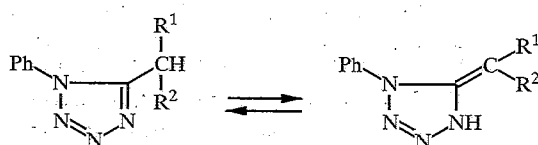
Характеристики 1,5-дизамещенных тетразолов Па—в и Ша—в

Соединение	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	Спектр ПМР, δ , м. д. (ДМСО)	Выход, %
Па	187	1,34 (3H, т, CH_3 , $J = 8$ Гц), 4,34 (2H, к, CH_2 , $J = 8$ Гц), 7,82 (5H, с, C_6H_5)	84
Пб	195	6,80 (2H, с, аром.), 7,57 (3H, с, аром.)	84
Пв	152...153	5,88 (1H, с, CH), 7,22...7,64 (7H, м, аром.), 7,98...8,24 (2H, м, аром.)	95
Ша	129...130	7,00 (1H, с, CH), 7,16 (1H, с, CH), 7,56 (5H, с, C_6H_5), 7,76 (1H, с, CH)	78
Шб	102...103	7,16...7,34 (2H, м, аром.), 7,46...7,74 (2H, м, аром.), 7,54 (5H, с, C_6H_5), 7,92 (1H, с, CH)	72
Шв	127...128	7,50...8,40 (9H, м, аром.)	68



II а $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CN}$, б $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CN}$, в $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CN}$; III а Ht = имидазол-1-ил, б бензимидазол-1-ил, в бензотриазол-1-ил

Следует отметить, что тетразолы IIa—в могут существовать в двух таутомерных формах.



Состояние таутомерного равновесия зависит от электронного строения заместителей R^1 и R^2 — сильно электроотрицательные заместители способствуют смещению равновесия в сторону NH-таумера. Так, тетразолы IIa,б находятся в форме NH-таутомеров, тетразол IIв — в CH-форме. Об этом свидетельствуют следующие факты. В ИК спектрах тетразола IIa имеется полоса поглощения карбонильной группы при 1670 см^{-1} , в тетразолах IIa,б — полосы поглощения нитрильных групп при 2205 и 2215 см^{-1} ; в ИК спектре тетразола IIв полоса поглощения нитрильной группы находится при 2255 см^{-1} . Эти данные свидетельствуют о сопряжении между π -электронными системами связей C=O и C=C в тетразоле IIa и C=C и $\text{C}\equiv\text{N}$ в тетразолах IIa,б и отсутствии такового в тетразоле IIв. Еще одним аргументом в пользу предложенной структуры тетразолов IIa,б и IIв служит и тот факт, что в ИК спектрах соединений IIa,б имеются полосы поглощения групп NH при 3190 и 3200 см^{-1} , а в спектре тетразола IIв такая полоса отсутствует. К таким же выводам пришли авторы работ [15—17], исследуя строение соединения IIa и других аналогичных тетразолов, полученных иными методами.

Чрезвычайная легкость, с которой метилсульфонильная группа в 5-метилсульфонил-1-фенилтетразоле замещается под действием C-, N- и O-нуклеофилов дает основание считать, что круг таких реагентов может быть расширен. К уже изученным, очевидно, могут быть добавлены S-, Hlg- и некоторые другие нуклеофилы, что существенно расширит синтетические возможности этой реакции. В то же время дальнейшее успешное развитие этого направления в химии тетразолов невозможно без изучения физико-химических свойств 5-алкил(арил)сульфонил-1-R-тетразолов, так как такая информация практически отсутствует [18, 19].

Предлагаемый метод получения функционально замещенных тетразолов отличается простотой и высокой эффективностью, а 5-метилсульфонил-1-фенилтетразол может рассматриваться как универсальный синтон в синтезе тетразолов различного строения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблётках KBr, спектры ГМР — на приборе Bruker WP-200 (200 МГц). Данные элементного анализа на C, H, N соответствуют рассчитанным.

5-Метокси-1-фенилтетразол (Ia). К раствору 0,14 г (3,5 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл метанола добавляют 0,72 г (3,2 ммоль) 5-метилсульфонил-1-фенилтетразола, перемешивают реакционную массу при 20 °С 3 ч, добавляют 150 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50% водного этанола. Выход 0,39 г (70%).

Соединения Ib—e получены аналогично Ia.

1-Фенил-5-фенокситетразол (Iл). К раствору 0,16 г (4 ммоль) гидроксида натрия и 0,38 г (4 ммоль) фенола в 20 мл этилового спирта при 18...20 °С добавляют 0,67 г (3 ммоль) 5-метилсульфонил-1-фенилтетразола, перемешивают реакционную массу при 20 °С 3 ч, добавляют 150 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,56 г (83%).

Соединения Iи,к,м—у получены аналогично Iл.

5-Бензилокси-1-фенилтетразол (Iз). К раствору 0,77 г (3,4 ммоль) 5-метилсульфонил-1-фенилтетразола и 0,45 г (4,2 ммоль) бензилового спирта в 15 мл ацетонитрила добавляют 0,17 г (4,2 ммоль) гидроксида натрия, перемешивают реакционную массу при 20 °С 14 ч, добавляют 200 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,81 г (95%).

Соединение Iж получено аналогично Iз.

Этил-(4-гидро-1-фенилтетразол-5-илиден)цианацетат (IIa). К раствору 0,58 г (2,6 ммоль) 5-метилсульфонил-1-фенилтетразола и 0,31 г (2,8 ммоль) этилцианацетата в 15 мл ацетонитрила добавляют 0,36 г (9 ммоль) гидроксида натрия, перемешивают реакционную массу при 20 °С 8 ч, добавляют 150 мл воды, подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 1, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ДМФА—хлороформ, 1 : 1. Выход 0,56 г (84,2%).

Соединения IIб,в получены аналогично IIa.

5-(Имидазол-1-ил)-1-фенилтетразол (IIIa). К раствору 0,72 г (3,2 ммоль) 5-метилсульфонил-1-фенилтетразола и 0,24 г (3,5 ммоль) имидазола в 15 мл ацетонитрила добавляют 0,14 г (3,5 ммоль) гидроксида натрия, перемешивают реакционную массу при 20 °С 13 ч. Разбавляют реакционную смесь водой, экстрагируют бензолом. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из бензола. Выход 0,53 г (78%).

Соединения IIIб,в получены аналогично IIIa.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гольцберг М. А., Грабалек А., Фарса О., Кребс А., Долежал П., Колдобский Г. И. // ЖОрХ. — 1996. — Т. 32, № 9. — С. 1415.
2. Butler R. N. // Comprehensive heterocyclic chemistry / Ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees. — Oxford; New York: Pergamon Press, 1984. — Vol. 5. — P. 791.
3. Колдобский Г. И., Островский В. А. // Успехи химии. — 1994. — Т. 63. — С. 847.
4. Навашин С. М. // Антибиотики и химиотерапия. — 1995. — Т. 40. — С. 11.
5. Smith G. B., Dezeny G. C., Hughes D. L., King A. O., Verhoeven T. R. // J. Org. Chem. — 1994. — Vol. 59. — P. 8151.
6. Middlemiss D., Watson S. // Tetrahedron. — 1994. — Vol. 50. — P. 13049.
7. Diana G. D., Cutcliffe D., Volkots D. L., Mallamo J. P., Railey T. R., Vescio N., Oglesby R. C., Nitz T. J., Wetzel J., Giranda V., Pevear D. C., Dutko F. J. // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36. — P. 3240.
8. Musliner W. J., Gates J. W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1966. — Vol. 88. — P. 4271.
9. Civitello E. R., Rapaport H. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57. — P. 834.
10. Yi K. Y., Sung-eun Yoo // Tetrah. Lett. — 1995. — Vol. 36. — P. 1679.
11. Каравай В. П., Гапоник П. Н. // ХГС. — 1991. — № 1. — С. 66.
12. Grimmett M. R., Iddon B. // Heterocycles. — 1995. — Vol. 41. — P. 1525.
13. Sato Y., Marcupulos N. // Tetrah. Lett. — 1995. — Vol. 36. — P. 1759.
14. Гольцберг М. А., Колдобский Г. И. // ЖОрХ. — 1995. — Т. 31. — С. 1726.
15. Saalfrank R. W., Fisher M., Wirth U., Zimmermann H. // Angew. Chem. Int. Ed. — 1987. — Vol. 26. — P. 1160.
16. Chakrasali R. T., Ila H., Junjappa H. // Synthesis. — 1988. — N 6. — P. 453.
17. Saalfrank R. W., Lurz C. J., Hassa J., Danion D., Toupet L. // Chem. Ber. — 1991. — Bd 124. — S. 595.
18. Stolle R., Henke-Stark F. // J. prakt. Chem. — 1930. — Bd 124. — S. 261.
19. Нуренбург В. Л., Постовский И. Я., Черткова Э. И. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. техн. — 1965. — Т. 8. — С. 258.