

О. А. Шемякина, А. Г. Малькина, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов*

**РЕГИО- И СТЕРЕОНАПРАВЛЕННОСТЬ ПРИСОЕДИНЕНИЯ
ТЕТРАЗОЛА К α,β -АЦЕТИЛЕНОВЫМ γ -ГИДРОКСИНИТРИЛАМ:
СИНТЕЗ
1- И 2-(Z)-(1-ГИДРОКСИАЛКИЛ-2-ЦИАНОЭТЕНИЛ)ТЕТРАЗОЛОВ**

На примере реакции тетразола и 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила найдены условия, в которых по положению атома N(1) тетразола регио- и стереоселективно образуется (Z)-4-гидрокси-4-метил-3-(1Н-тетразол-1-ил)-2-пентенонитрил (выход 85%, селективность 95%).

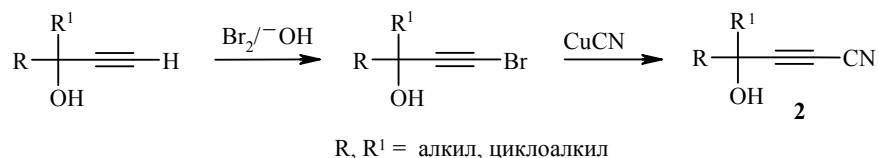
Ключевые слова: ацетиленовые гидросинитрилы, изомеры, тетразол, нуклеофильное присоединение, региоселективность.

Последнее десятилетие производные тетразола все более интенсивно изучаются как высокоэнергетические вещества и перспективные строительные блоки для дизайна лекарственных препаратов.

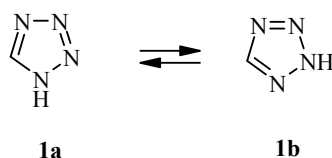
Исследователи концентрируют усилия на синтезе и изучении свойств энергонасыщенных тетразолов с такими функциональными заместителями как циано-, amino-, азидо-, нитро- и нитроиминогруппы. В итоге обозначились заметные сдвиги в области направленного конструирования веществ с высокой плотностью энергий [1–8].

Одновременно наблюдается рост интереса к химии производных тетразола как потенциальных лекарственных препаратов. При этом особое внимание обращается на устойчивость тетразольного ядра к биоразложению. Это свойство соединений тетразола приводит к тому, что лекарственные препараты с тетразольными структурами менее подвержены разрушению в процессах метаболизма. В результате обеспечивается более надёжная и длительная межклеточная коммуникация, т. е. более точная и адресная доставка молекулы лекарства к соответствующему рецептору (биологической мишени) [9]. Уже известны функционально замещённые тетразола, являющиеся антибиотиками, туберкулостатиками, анальгетиками, фунгицидами [9–12]. Ряд производных тетразола проявляют гипотензивную, противовоспалительную и противоязвенную активности. Некоторые из них изучаются как препараты для лечения диабета и заболеваний нервной системы (церебральная ишемия, шизофрения) [13, 14]. Тетразольное кольцо входит в состав таких хорошо известных лекарств как Диован, Беникар, Апровель, Атаканд и Козаар, которые применяются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и гипертензии [15]. В самое последнее время [15] большие надежды возлагаются на функционально замещённые тетразола как потенциальные высокоактивные анти-ВИЧ препараты [15–18].

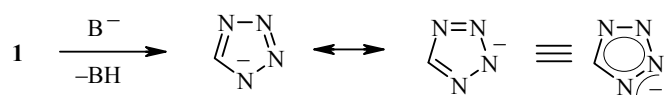
В свете изложенного понятен интерес к разработке новых высокоэффективных и селективных методов функционализации тетразольного ядра, особенно таких, которые обеспечивают введение в него ненасыщенных заместителей с высокоактивными функциональными группами, например нитрильной и гидроксильной. Присоединение тетразола **1** к α,β -ацетиленовым γ -гидроксинитрилам **2** заслуживает особого внимания как одностадийный атом-экономный метод. Ацетиленовые гидроксинитрилы **2** получают бромированием доступных ацетиленовых спиртов с последующим обменом атома брома в образующемся бромиде на нитрильную группу [19].



Проблема региоселективности присоединения тетразола **1** к ацетиленам связана с его фундаментальным свойством – существованием в виде смеси 1Н- и 2Н-таутомеров (**1a** и **1b** соответственно).

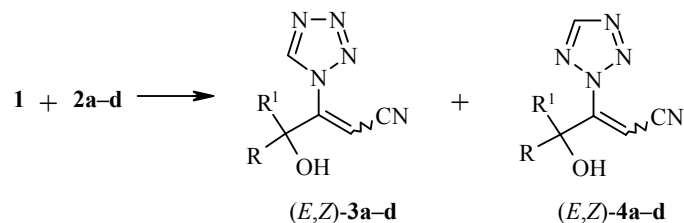


Следовательно, при ионизации (депротонировании) тетразола образуется мезомерный (амбидентный) анион, способный присоединиться к тройной связи либо атомом N(1), либо атомом N(2).



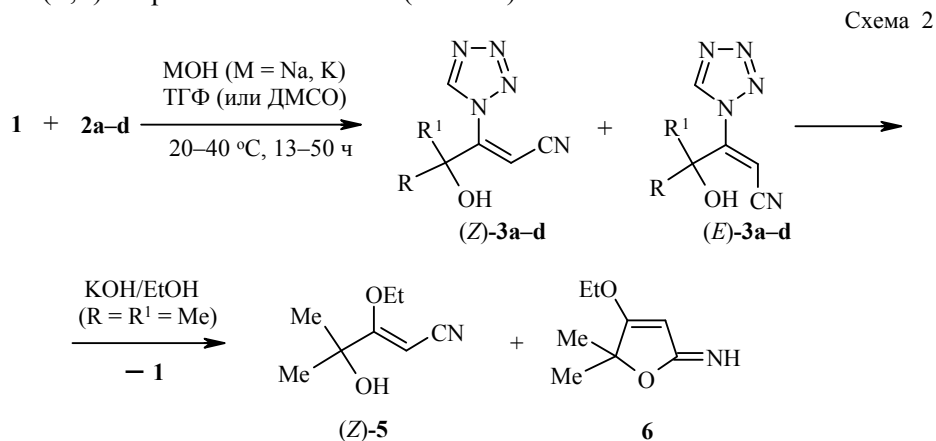
Таким образом, присоединение тетразола **1** к ацетиленовым гидроксинитрилам **2a–d** может привести к образованию смеси двух региоизомеров **3,4a–d**, каждый из которых в случае нестереоспецифичности реакции может существовать в виде (*E*)- и (*Z*)-форм (схема 1).

Схема 1

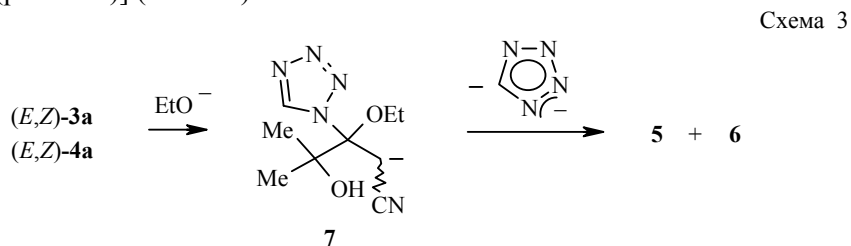


a R = R¹ = Me; **b** R = Me, R¹ = Et; **c** R = Me, R¹ = *t*-Bu; **d** R+R¹ = (CH₂)₅

При изучении этой реакции [МОН (M = K, Na), ТГФ (или ДМСО), 20–40 °С, 13–50 ч] ранее [20] было установлено, что она протекает с образованием двух изомеров, которым предварительно на основании данных ЯМР и ИК спектроскопии были приписаны структуры (*E*)- и (*Z*)-форм аддуктов **3a–d**, образующихся с участием атома N(1), т. е. реакцию можно было рассматривать как региоспецифичную с нарушенной (*E,Z*)-стереоселективностью (схема 2).



Вместе с тем ожидаемой [21] легкой циклизации (*E*)-формы аддуктов **3a–d** в иминодигидрофуран не наблюдалось. Она не имела места даже в присутствии спиртовой щелочи (KOH/EtOH): происходило замещение тетразолильного радикала на этокси группу (схема 2) с образованием соединения **5** [20]. Как и следовало ожидать [22], (*E*)-изомер продукта замещения в этих условиях превращается в иминодигидрофуран **6**, в то время как (*Z*)-**5** не подвергается циклизации. Обнаруженная реакция не тривиальна и заслуживает специального анализа как беспрецедентный случай винильного замещения. По-видимому, этокси-анион первоначально присоединяется к электронодефицитной двойной связи, образуя карбанион **7**, который далее стабилизируется, отщепляя тетразолильный анион как более термодинамически устойчивую (чем этокси-анион) уходящую группу [тетразол (pKa 2.68) значительно более сильная кислота, чем этанол (pKa 15.9)] (схема 3).

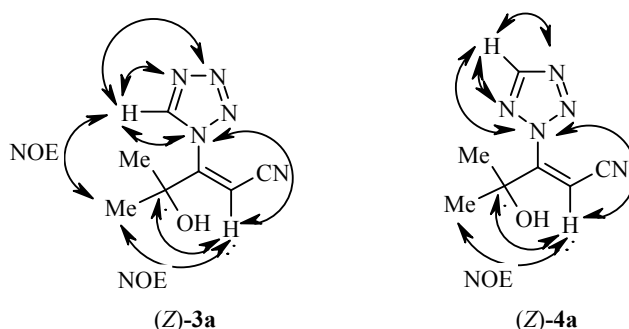


Таким образом, предварительное отнесение структуры аддуктов [20] тетразола **1** с ацетиленовыми гидроксинитрилами **2a–d** нуждалось в пересмотре. Детальный анализ их спектров ЯМР (¹H, ¹³C с дополнительным привлечением спектроскопии на ядрах ¹⁵N) показал, что, в действительности, эти аддукты являются региоизомерами **3a–d** и **4a–d**, имеющими исключительно (*Z*)-конфигурацию, т. е. для каждого из таутомеров тетразола **1a** и **1b** изучаемое присоединение протекает как

стереоспецифический процесс.

Так, в спектре ЯМР ^1H смеси аддуктов тетразола **1** и ацетиленового гидроксинитрила **2a** (полученной в условиях: K_2CO_3 , ДМФА, 20–25 °С, 1 ч 30 мин) содержится двойной набор сигналов с соотношением интегральной интенсивности 2.5:1. Это может быть обусловлено либо (*E,Z*)-изомерией при двойной связи одного из аддуктов (**3a** или **4a**), либо участием в реакции как таутомера **1a**, так и таутомера **1b**. Двухмерный спектр NOESY изучаемого образца содержит кросс-пики, обусловленные диполь-дипольным взаимодействием олефинового протона и протонов метильных групп для обоих изомеров, тогда как кросс-пик между протонами метильных групп и кольцевого протона Н(5) наблюдается только для мажорного изомера (*Z*)-**3a**. Кроме того, КССВ $^3J_{\text{H-C-C-Me}_2\text{OH}}$, полученная из двухмерного спектра НМВС (^1H - ^{13}C), имеет небольшое абсолютное значение для обоих соединений (3 – мажорное соединение и 2.6 Гц – минорное). Эти факты однозначно свидетельствуют против (*E,Z*)-изомерии: в обоих изомерах олефиновый протон находится в *цис*-положении к метильным заместителям. Присоединение цианоэтенильного радикала к атомам N(1) и N(2) тетразольного цикла будет значительно изменять химические сдвиги ^{15}N всех атомов цикла. Сравнение кросс-пиков в двухмерном спектре НМВС (^1H - ^{15}N), которые дают кольцевые протоны и атомы азота мажорного и минорного изомеров с химическими сдвигами ^{15}N в 1-метил-1Н- и 2-метил-2Н-тетразолах [23], однозначно доказывает, что мажорным соединением является (*Z*)-4-гидрокси-4-метил-3-(1Н-тетразол-1-ил)-2-пентенонитрил ((*Z*)-**3a**), а минорным – (*Z*)-4-гидрокси-4-метил-3-(2Н-тетразол-2-ил)-2-пентенонитрил ((*Z*)-**4a**).

Сравнение полученных результатов с предыдущими [20] показывает, что соотношение изомеров (*Z*)-**3a** и (*Z*)-**4a** зависит от условий реакции, прежде всего от природы катализатора. Переход от гидроксидов щелочных металлов в ТГФ (ДМСО) к карбонату калия в ДМФА сдвигает реакцию в сторону образования изомера (*Z*)-**3a** и повышает выход продуктов реакции **3a** и **4a** (от 1:1 и 69% до 2.5:1 и 95% соответственно). Эта тенденция указывала на возможность достижения более высокой

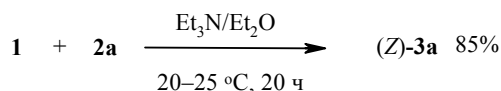


Кросс-пики в спектрах NOESY и НМВС (^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N) соединений (*Z*)-**3a** и (*Z*)-**4a**

региоселективности реакции путем дальнейшей оптимизации каталитической системы. Действительно, на примере ацетиленового гидроксинитрила

нитрила **2a** удалось подобрать каталитическую систему и условия реакции (35 мол% Et₃N, Et₂O, 20–25 °С, 20 ч), которые обеспечили получение практически исключительно изомера (*Z*)-**3a** (селективность 95%) с препаративным выходом 85% (общий выход близок к количественному) (схема 4).

Схема 4



Таким образом, впервые показано, что присоединение тетразола к α,β-ацетиленовым γ-гидроксинитрилам может быть реализовано регио- и стереоселективно, практически с количественным выходом 1Н-изомера (*Z*)-конфигурации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Vertex 70 в микрослое. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N (400, 100 и 40 МГц соответственно) и эксперименты по гетероядерной корреляции выполнены на приборах Bruker DPX-400 и AV-400 в (CD₃)₂CO, внутренний стандарт ГМДС (¹H, ¹³C) или нитрометан (¹⁵N). Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью ТСХ (Al₂O₃, элюент хлороформ–бензол–этанол, 20:4:1).

Взаимодействие тетразола 1 и 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (2a).

А. К суспензии 0.070 г (1 ммоль) тетразола и 0.014 г (0.1 ммоль) K₂CO₃ в 2 мл ДМФА медленно прибавляют 0.109 г (1 ммоль) ацетиленового гидроксинитрила **2a** в 2 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин. Смесь пропускают через слой Al₂O₃ (V = 3 см³, элюент ДМФА). Растворитель удаляют в вакууме, получают 0.170 г (95%) жёлтого масла, состоящего из (*Z*)-4-гидрокси-4-метил-3-(1Н-тетразол-1-ил)-2-пентенонитрила ((*Z*)-**3a**) и (*Z*)-4-гидрокси-4-метил-3-(2Н-тетразол-2-ил)-2-пентенонитрила ((*Z*)-**4a**), 2.5:1 (данные ЯМР ¹H).

Б. К смеси 0.070 г (1 ммоль) тетразола и 0.035 г (0.35 ммоль) Et₃N прибавляют 0.109 г (1 ммоль) ацетиленового гидроксинитрила **2a** в 1 мл диэтилового эфира и перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель удаляют, после хроматографирования реакционной смеси на пластинке с Al₂O₃ (элюент хлороформ–бензол–этанол, 20:4:1) получают 0.153 г (85%) соединения (*Z*)-**3a** и 0.022 г жёлтого масла, состоящего из соединений (*Z*)-**3a** и (*Z*)-**4a**, 1.5:1 (данные ЯМР ¹H). Общий выход продуктов 98%.

(Z)-4-Гидрокси-4-метил-3-(1Н-тетразол-1-ил)-2-пентенонитрил (3a). Жёлтое масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3367 (ОН), 3137, 3084 (=СН), 2233 (СН), 1645, 1621 (С=С, С=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.48 (6H, с, 2СН₃); 6.17 (1H, с, =СН); 9.25 (1H, с, Н тетразола). Спектр ЯМР ¹H [20], δ, м. д.: 1.46 (6H, с, 2СН₃); 6.20 (1H, с, =СН); 9.25 (1H, с, Н тетразола). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.76 (СН₃); 72.12 (Me₂С); 97.69 (=СН); 113.15 (СН); 143.54 (С тетразола); 157.74 (N–С=). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ, м. д.: –143.8 (N-1); –108.6 (СН); –52.6 (N-4); 11.2 (N-3). Найдено, %: С 47.01; Н 5.03; N 39.12. С₇H₉N₅O. Вычислено, %: С 46.92; Н 5.06; N 39.09.

(Z)-4-Гидрокси-4-метил-3-(2Н-тетразол-2-ил)-2-пентенонитрил (4a). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.57 (6H, с, 2СН₃); 6.32 (1H, с, =СН); 8.75 (1H, с, Н тетразола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. [20]: 1.54 (6H, с, 2СН₃); 6.40 (1H, с, =СН); 8.78 (1H, с,

H тетразола). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.27 (CH_3); 72.78 (Me_2C); 95.83 ($=\text{CH}$); 113.70 (CN); 152.88 (C тетразола); 159.27 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: -107.0 (CN); -98.0 (N-2); -73.3 (N-1); -43.9 (N-4).

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам при Президенте РФ (грант НШ-3230.2010.3) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 11-03-00203).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. M. Klapötke, in: *High Energy Density Materials*, Springer, Berlin, 2007, p. 85.
2. M. Göbel, T. M. Klapötke, *Adv. Funct. Mater.*, **19**, 347 (2009).
3. T. M. Klapötke, P. Mayer, A. Schulz, J. J. Weigand, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2032 (2005).
4. M. H. V. Huynh, M. A. Hiskey, T. J. Meyer, M. Wetzler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 5409 (2006).
5. A. Hammerl, M. A. Hiskey, G. Holl, T. M. Klapötke, K. Polborn, J. Stierstorfer, J. J. Weigand, *Chem. Mater.*, **17**, 3784 (2005).
6. T. M. Klapötke, J. Stierstorfer, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 1122 (2009).
7. Y. H. Joo, B. Twamley, S. Garg, J. M. Shreeve, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 6236 (2008).
8. Y. H. Joo, J. M. Shreeve, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 7320 (2010).
9. Л. В. Мызников, А. Грабалек, Г. И. Колдобский, *XTC*, 3 (2007) [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1 (2007)].
10. T. Ichikawa, M. Yamada, M. Yamaguchi, T. Kitazaki, Y. Matsushita, K. Higashikawa, K. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1110 (2001).
11. A. Rajasekaran, P. P. Thampi, *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 273 (2004).
12. K. Waissner, J. Adamec, J. Kunes, J. Kaustova, *Chem. Pap.*, **58**, 214 (2004).
13. Y. Momose, T. Maekawa, H. Odaka, H. Ikeda, T. Sohda, *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 100 (2002).
14. H. Brauner-Osborne, J. Egebjerg, E. O. Nielsen, U. Madsen, P. Krosgaard-Larsen, *J. Med. Chem.*, **43**, 2609 (2000).
15. A. R. Katritzky, B. E.-D. M. El-Gendy, B. Draghici, C. D. Hall, P. J. Steel, *J. Org. Chem.*, **75**, 6468 (2010).
16. P. Zhan, H. Liu, X. Liu, Y. Wang, C. Pannecouque, M. Witvrouw, E. DeClercq, *Med. Chem. Res.*, **19**, 652 (2010).
17. E. Muraglia, O. D. Kinzel, R. Laufer, M. D. Miller, G. Moyer, V. Munshi, F. Orvieto, M. C. Palumbi, G. Pescatore, M. Rowley, P. D. Williams, V. Summa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 2748 (2006).
18. J. A. O'Meara, A. Jakalian, S. LaPlante, P. R. Bonneau, R. Coulombe, A. M. Faucher, I. Guse, S. Landry, J. Racine, B. Simoneau, B. Thavonekham, C. Yoakim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 3362 (2007).
19. В. А. Трофимов, А. Г. Мал'кина, А. Р. Борисова, О. А. Шемьякина, В. В. Носырева, А. И. Албанов, *Synthesis*, 3174 (2010).
20. В. В. Носырева, А. Г. Малькина, О. А. Шемьякина, Э. И. Косицына, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов, *ЖОрХ*, **41**, 1225 (2005).
21. В. А. Трофимов, А. Г. Мал'кина, *Heterocycles*, **51**, 2485 (1999).

22. Р. Н. Кудякова, Ю. М. Скворцов, А. Г. Малькина, Э. И. Косицына, В. Б. Модонов, *ЖОрХ*, **27**, 521 (1991).
23. M. Witanowski, L. Stefaniak, G. A. Webb, in: *Annual Reports on NMR-Spectroscopy*, Acad. Press, London, 1981, Vol. 113, p. 316.

*Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского, СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия
e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru*

Поступило 17.11.2010

