

Р. В. Харбаш, Л. В. Алам, А. П. Коренева, Г. И. Колдобский

ТЕТРАЗОЛЫ

42*. 2-(4-НИТРОФЕНИЛ)-5-ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫЕ ТЕТРАЗОЛЫ**

Изучены реакции 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразола с N- и O-нуклеофилами. Впервые показано, что в 2-(4-нитрофенил)-5-фенокситетразоле тетразольный цикл замещается под действием феноксид-иона, при этом образуется 4-нитродифениловый эфир.

Ключевые слова: 2,5-дизамещенные тетразолы, 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразол, нуклеофильное замещение.

Выбор методов получения 2,5-дизамещенных тетразолов весьма ограничен [2–4]. Тем не менее, несмотря на значительный интерес к этим соединениям, за последние годы не предложено ни одного нового теоретического подхода, следуя которому можно было бы сформировать тетразольный цикл с заместителями в положении 2 и 5 гетерокольца. Очевидно, одним из вариантов решения этой проблемы может быть разработка простого метода функционализации 2-замещенных тетразолов за счет реакций по атому углерода кольца. Эффективность такого подхода недавно продемонстрирована на примере 1-арилтетразолов. Было показано, что 1-арил-5-функционально замещенные тетразолы образуются с высоким выходом при взаимодействии 1-арил-5-метилсульфонилтетразолов с C-, N- и O-нуклеофилами [5–7].

Продолжая изучение производных тетразол-5-тионов как удобных синтонов в синтезе функционально замещенных тетразолов, мы исследовали реакционную способность 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразола по отношению к N- и O-нуклеофилам. Выбор 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразола в качестве объекта исследования был сделан по следующим соображениям. Этот субстрат является легко доступным реагентом [8] и, что весьма существенно, может быть использован в качестве модели при сопоставлении реакционной способности 1-арил- и 2-арил-5-метилсульфонилтетразолов в реакциях нуклеофильного замещения.

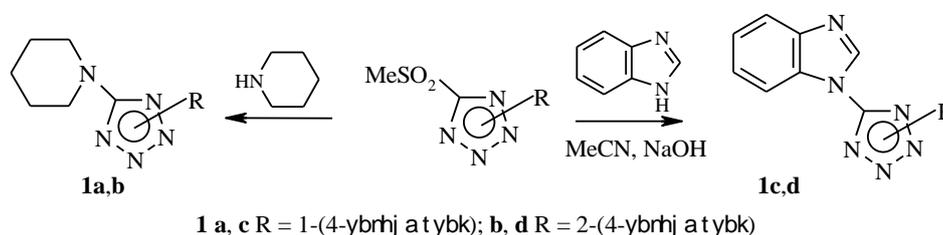
Отметим, что ранее проблема реакционной способности изомерных 1- и 2-замещенных 5-R-тетразолов в реакциях нуклеофильного замещения практически не обсуждалась [2]. Известно, что замещение брома в 5-бром-1-метилтетразоле под действием гидроксид-иона протекает значительно легче, чем в изомерном 5-бром-2-метилтетразоле [9].

* Сообщение 41 см. [1].

** Посвящается профессору Э. Лукевицу в связи с его 65-летием.

Аналогичные данные получены при изучении кинетики реакции тех же субстратов с пиперидином [10]. Эти результаты хорошо согласуются с оценкой электронного строения тетразолов, выполненной методом MNDO [11]. Так, в 1-замещенных тетразолах атом углерода гетерокольца является более электроотрицательным, чем в 2-замещенных. Этим в значительной степени определяется более высокая реакционная способность 5-бром-1-метилтетразола по сравнению с 2-метилзамещенным изомером в реакциях нуклеофильного замещения.

Таким образом, можно было ожидать, что аналогичные закономерности сохраняются при переходе от 5-метилсульфонил-1-(4-нитрофенил)-тетразола к изомерному 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразолу. Действительно, при взаимодействии указанных субстратов с пиперидином и бензимидазолом образуются соответствующие производные **1a–d** (табл. 1, 2). Однако, как и предполагалось, замещение метилсульфонильной группы в 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразоле происходит с гораздо меньшей скоростью.



Т а б л и ц а 1

Характеристика тетразолов 1–3

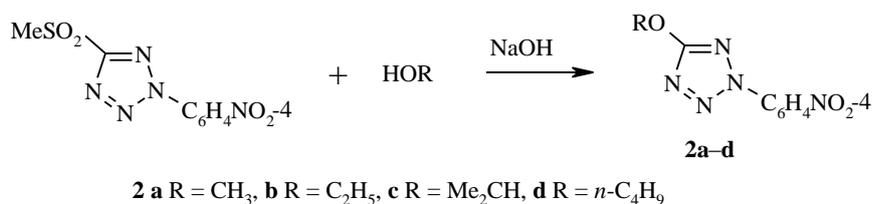
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	Н		
1a	C ₁₂ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>52.59</u>	<u>5.29</u>	<u>30.65</u>	91–92	78
		52.54	5.15	30.64		
1b	C ₁₂ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>52.32</u>	<u>5.15</u>	<u>30.71</u>	65–166	63
		52.54	5.15	30.64		
1c	C ₁₄ H ₉ N ₇ O ₂	<u>54.71</u>	<u>3.00</u>	<u>31.69</u>	227–229	51
		54.72	2.93	31.92		
1d	C ₁₄ H ₉ N ₇ O ₂	<u>54.75</u>	<u>2.98</u>	<u>31.86</u>	210–211	45
		54.72	2.93	31.92		
2a	C ₈ H ₇ N ₅ O ₃	<u>43.43</u>	<u>3.41</u>	<u>31.60</u>	158–159	92
		43.44	3.17	31.67		
2b	C ₉ H ₉ N ₅ O ₃	<u>45.84</u>	<u>3.76</u>	<u>29.87</u>	142	82
		45.96	3.83	29.79		
2c	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₃	<u>48.08</u>	<u>4.30</u>	<u>28.29</u>	112–113	95
		48.19	4.42	28.11		
2d	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₃	<u>50.96</u>	<u>5.27</u>	<u>26.88</u>	86–87	51
		50.12	4.92	26.61		
3	C ₁₃ H ₉ N ₅ O ₃	<u>55.32</u>	<u>3.41</u>	<u>24.66</u>	138–139	33
		55.12	3.18	24.73		

* Соединения **1a, b, 2a–d** и **3** перекристаллизовывают из этанола; соединения **1c** – из смеси ДМФА–этанол, 1 : 1; **1d** – из толуола.

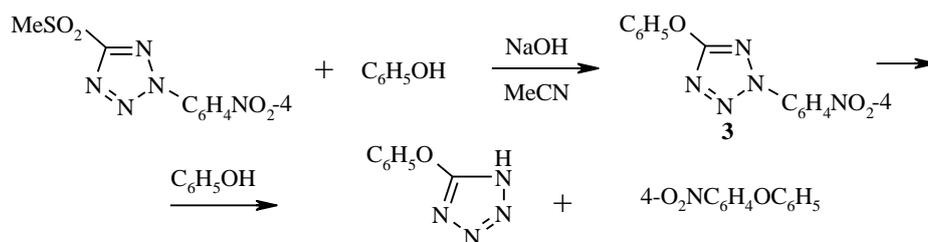
ИК спектры и спектры ЯМР ^1H тетразолов 1–3

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
1a	3000, 2960, 2940, 2870, 1620, 1600, 1560, 1535, 1505, 1475, 1455, 1450, 1420, 1380, 1350, 1340, 1305, 1300, 1290, 1265, 1215, 1160, 1115, 1085, 1055, 1040, 1025, 1015, 990, 965, 925	1.65 (6H, с, 3CH_2); 3.14 [4H, с, $\text{N}(\text{CH}_2)$]; 8.00 (2H, д, C_6H_4); 8.48 (2H, д, C_6H_4)
1b	3130, 3105, 2955, 2935, 2865, 1585, 1525, 1500, 1470, 1450, 1385, 1340, 1320, 1300, 1270, 1225, 1205, 1170, 1135, 1110, 1020, 985, 930	1.65 (6H, с, 3CH_2); 3.55 [4H, с, $\text{N}(\text{CH}_2)$]; 8.20 (2H, д, C_6H_4); 8.40 (2H, д, C_6H_4)
1c	3110, 3090, 1570, 1545, 1510, 1480, 1455, 1445, 1360, 1330, 1310, 1285, 1270, 1250, 1180, 1055, 1035, 1015, 1000, 975, 950, 905	7.33–7.38 (2H, м, C_6H_4); 7.72–7.76 (2H, м, C_6H_4); 7.86–8.48 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 8.63 (1H, с, NCHN)
1d	3140, 3100, 2940, 2870, 1620, 1580, 1540, 1510, 1460, 1440, 1410, 1370, 1350, 1301, 1203, 1107, 1102, 1001, 980, 860	7.39–7.55 (2H, м, C_6H_4); 7.83 (1H, д, C_6H_4); 8.29 (1H, д, C_6H_4); 8.48–8.58 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 8.97 (1H, с, NCHN)
2a	3140, 3100, 3070, 3030, 2970, 2940, 2870, 1600, 1570, 1520–1500, 1460, 1425, 1390, 1380, 1360, 1320, 1210, 1180, 1120, 1060, 990	4.20 (3H, с, CH_3); 8.27 (2H, д, C_6H_4); 8.47 (2H, д, C_6H_4)
2b	3100, 3020, 3000, 2940, 2860, 1600, 1575, 1540, 1500, 1440, 1400, 1350, 1315, 1210, 1180, 1110, 1060, 1030, 1015, 995, 910	1.50 (3H, т, CH_3); 4.60 (2H, м, CH_2); 8.25 (2H, д, C_6H_4); 8.45 (2H, д, C_6H_4)
2c	3140, 3110, 3000, 2950, 2870, 1620, 1600, 1560, 1540, 1500, 1470, 1440, 1390, 1370, 1350, 1320, 1300, 1220, 1190, 1150, 1120, 1100, 1060, 1010, 990	1.50 (6H, м, 2CH_3); 5.10 (1H, м, CH); 8.30 (2H, д, C_6H_4); 8.45 (2H, д, C_6H_4)
2d	3130, 3110, 2980, 2950, 2890, 1620, 1600, 1560, 1550, 1540, 1500, 1470, 1440, 1400, 1370, 1350, 1320, 1210, 1180, 1120, 1070, 1060, 1020, 1000, 970	1.00 (3H, т, CH_3); 1.50 (2H, м, CH_2); 1.82 (2H, м, CH_2); 4.50 (2H, т, CH_2); 8.30 (2H, д, C_6H_4); 8.50 (2H, д, C_6H_4)
3	3135, 3105, 3030, 2935, 2870, 1735, 1625, 1605, 1590, 1530, 1490, 1470, 1440, 1390, 1375, 1350, 1320, 1270, 1200, 1180, 1165, 1080, 1060, 1030, 1000, 910	7.40 (5H, м, C_6H_5); 8.25 (2H, д, C_6H_4); 8.45 (2H, д, C_6H_4)

Аналогичная зависимость сохраняется в реакциях 5-метилсульфонил-1-(4-нитрофенил)- и 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразолов с О-нуклеофилами. В первом случае замещение происходит при 20°C [7], тогда как при переходе к 2-замещенному изомеру необходимо нагревание при более высокой температуре.



Совершенно неожиданные результаты получены при изучении замещения метилсульфонильной группы в 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразоле под действием феноксид-иона. Показано, что при взаимодействии 5-метилсульфонил-1-(4-нитрофенил)тетразола с фенолом в присутствии гидроксида натрия с выходом 82% образуется 1-(4-нитрофенил)-5-фенокситетразол [7]. В аналогичном процессе из 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразола образуются 2-(4-нитрофенил)-5-фенокситетразол (**3**) и 4-нитродифениловый эфир в соотношении ~1 : 1. Реакция, очевидно, происходит по следующей схеме:



Справедливость такого предположения подтверждается образованием 5-фенокситетразола и 4-нитродифенилового эфира из заведомо приготовленного 2-(4-нитрофенил)-5-фенокситетразола и фенола при нагревании последних в ацетонитриле в присутствии гидроксида натрия.

В заключение отметим, что нуклеофильное замещение тетразольного цикла в 2-арил-5-*R*-тетразолах ранее не было известно. Превращения такого типа описаны только для 2-бензоил-5-арилтетразолов, которые широко применяются в качестве мягких и эффективных ацилирующих реагентов в реакциях с первичными и вторичными спиртами, фенолами, аминами и NH-гетероциклами [12, 13].

Таким образом, впервые обнаруженное нуклеофильное замещение тетразольного цикла в 2-(4-нитрофенил)-5-фенокситетразоле под действием феноксид-иона может рассматриваться как еще одно важное подтверждение принципиальных различий в реакционной способности 1,5- и 2,5-дизамещенных тетразолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в таблетках KBr, спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker AC-200 (рабочая частота 200 МГц) в ДМСО-d₆. Чистоту и индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластине Silufol UV-254. 5-Метилсульфонил-1-(4-нитрофенил)- и 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразолы получены, как описано в работах [7, 8].

Характеристики полученных тетразолов **1–3** приведены в табл. 1, 2.

1-(4-Нитрофенил)-5-(пиперидино)тетразол (1a). Смесь 0.80 г (3.0 ммоль) 5-метилсульфонил-1-(4-нитрофенил)тетразола и 15 мл пиперидина перемешивают 1.5 ч при 100–105 °С, охлаждают до 5 °С, добавляют 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (15 мл) и высушивают на воздухе. Получают 0.58 г тетразола **1a**.

2-(4-Нитрофенил)-5-(пиперидино)тетразол (1b) получают аналогично, время реакции 10 ч.

5-(Бензимидазол-1-ил)-1-(4-нитрофенил)тетразол (1c). К раствору 0.70 г (2.6 ммоль) 5-метилсульфонил-1-(4-нитрофенил)тетразола и 0.34 г (2.2 ммоль) бензимидазола в 20 мл ацетонитрила добавляют 0.12 г (2.9 ммоль) гидроксида натрия, перемешивают 5.5 ч при 20 °С и разбавляют 100 мл воды. Водный раствор охлаждают до 0–5 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (2×15 мл) и высушивают на воздухе. Получают 0.41 г соединения **1c**, которое перекристаллизовывают из смеси ДМФА–этанол, 1 : 1.

5-(Бензимидазол-1-ил)-2-(4-нитрофенил)тетразол (1d) получают аналогично, время реакции 10 ч, температура 80 °С.

5-Метокси-2-(4-нитрофенил)тетразол (2a). К раствору 0.085 г (2.1 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл метилового спирта добавляют 0.46 г (1.7 ммоль) 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразола, перемешивают 30 мин при 50 °С, добавляют 45 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (3 × 10 мл) и высушивают при 50 °С. Получают 0.35 г соединения **2a**, которое перекристаллизовывают из этанола.

Тетразолы **2b–d** получают аналогично.

Реакция 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразола с фенолом. К раствору 0.48 г (1.8 ммоль) 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразола и 0.21 г (2.2 ммоль) фенола в 15 мл ацетонитрила добавляют 0.09 г (2.2 ммоль) гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивают при 80 °С 10 ч, охлаждают до 15 °С, разбавляют 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (3 × 10 мл), высушивают при 50 °С и хроматографируют на силикагеле, элюент хлороформ. Получают 0.17 г 2-(4-нитрофенил)-5-фенокситетразола (**3**), который перекристаллизовывают из этанола, и 0.14 г (36%) 4-нитродифенилового эфира с т. пл. 54–56 °С [14]. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2940, 1620, 1610, 1515, 1490, 1460, 1350, 1300, 1255, 1200, 1160, 1120, 1080, 1030, 930, 875, 850. Найдено, %: С 66.93; Н 4.10; N 6.50. С₁₂H₉N₃O₂. Вычислено, %: С 66.97; Н 4.18; N 6.51.

Реакция 2-(4-нитрофенил)-5-фенокситетразола (3) с фенолом. К раствору 0.4 г (1.4 ммоль) соединения **3** и 0.14 г (1.54 ммоль) фенола в 15 мл ацетонитрила добавляют 0.06 г (1.54 ммоль) гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 20 ч, охлаждают до 15 °С, разбавляют 75 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (3 × 15 мл), высушивают при комнатной температуре и хроматографируют на силикагеле, элюент хлороформ. Получают 0.14 г (58%) 4-нитродифенилового эфира, т. пл. 54–56 °С, и 0.04 г соединения **3**. Объединенный водный фильтрат подкисляют конц. HCl до pH 1 и экстрагируют хлороформом (3 × 20 мл), экстракт высушивают сульфатом магния, растворитель удаляют, получают 0.1 г (43%) 5-фенокситетразола, т. пл. 136–138 °С [15]. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3075, 2930, 2865, 2750, 1625, 1575, 1490, 1460, 1440, 1420, 1350, 1290, 1270, 1250, 1220, 1195, 1165, 1130, 1060, 1030, 985, 930, 885, 860. Найдено, %: С 51.84; Н 3.87; N 34.24. С₇H₆N₄O. Вычислено, %: С 51.85; Н 3.70; N 34.57.

Работа выполнена при финансовой поддержке INTAS (грант 97-1289).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ю. В. Поплавская, Л. В. Алам, Г. И. Колдобский, *ЖОрХ*, **36**, 1847 (2000).
2. E. Lippmann, A. Köpcke, *Z. Chem.*, **16**, 90 (1976).
3. Г. И. Колдобский, В. А. Островский, *Успехи химии*, **63**, 847 (1994).
4. R. N. Butler, *Comprehensive Heterocyclic Chem.* II. Eds A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. Scriven, Pergamon Press, Oxford, N. Y., 1996, **4**, 621.
5. М. А. Гольцберг, Г. И. Колдобский, *ЖОрХ*, **32**, 1238 (1996).
6. М. А. Гольцберг, Г. И. Колдобский, *ХГС*, 1515 (1996).
7. А. П. Коренева, Г. И. Колдобский, *ЖОрХ*, **35**, 1542 (1999).
8. Л. В. Алам, Р. В. Харбаш, Г. И. Колдобский, *ЖОрХ*, **36**, 950 (2000).
9. K. Hattory, E. Lieber, J. P. Horwitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 411 (1956).
10. G. V. Barlin, *J. Chem. Soc. B*, 641 (1967).
11. П. Н. Гапоник, Дис. д-ра хим. наук, Санкт-Петербург, 2000.
12. Ю. Е. Мызников, Г. И. Колдобский, И. Н. Васильева, В. А. Островский, *ЖОрХ*, **24**, 1550 (1988).
13. B. Bhat, Y. S. Sanghvi, *Tetrah. Lett.*, **38**, 8811 (1997).
14. A. Mailhe, M. Murat, *Bull. Soc. chim. France*, **11**, 445 (1912).
15. D. Martin, H.-J. Herrmann, S. Rackow, K. Nadolski, *Angew. Chem.*, **77**, 96 (1965).

Санкт-Петербургский государственный
технологический институт,
Санкт-Петербург 198013, Россия
e-mail: koldobsk@tu.spb.ru

Поступило в редакцию 07.05.2001