

С. М. Путис, В. Ю. Зубарев, В. С. Поцлавский,
В. А. Островский

АМИНОЛИЗ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

На примере этилового эфира 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты показано, что аминолит является конкурентоспособным методом синтеза соответствующих первичных амидов. Эффективность аминолита первичными аминами связана с основностью исходного амина. Высокоосновные амины проявляют большую реакционную способность, независимо от пространственного строения заместителя. Реакция исследуемого сложного эфира со вторичными аминами протекает неоднозначно.

Ключевые слова: 5-фенилтетразол-2-илацетамиды, этиловый эфир 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты, аминолит.

Тетразолилуксусные кислоты – весьма привлекательные объекты химии гетероциклических соединений. Они рассматриваются как содержащие тетразольный цикл блок-реагенты для направленного синтеза биологически активных веществ [1]. Методы синтеза тетразолилуксусных кислот разработаны достаточно подробно [2, 3]. В работах [4, 5] изучены кислотно-основные свойства изомерных тетразолилуксусных кислот, а также количественно оценено электронное влияние тетразольного заместителя на кислотность карбоксильной группы.

Амиды тетразолилуксусных кислот представляют самостоятельный и значительный интерес как реагенты направленного синтеза биологически активных соединений. Например, широко применяются полусинтетические β -лактамные антибиотики цефалоспоринового ряда (кефзол и его аналоги), которые являются производными амидов тетразолилуксусных кислот.

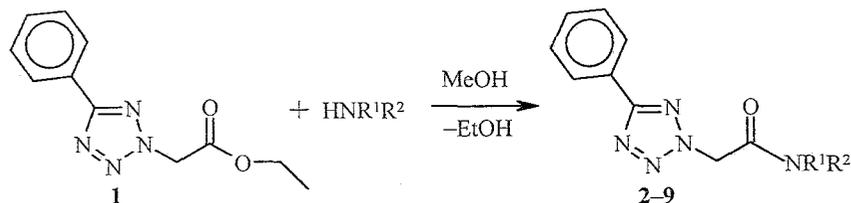
Удобные и универсальные методы синтеза амидов тетразолилуксусных кислот практически неизвестны. Обычно для этой цели используют реакцию труднодоступных галогенангидридов тетразолилуксусных кислот с соответствующими аминами [6]. Мы предположили, что для этой цели можно использовать аминолит сложных эфиров тетразолилуксусных кислот. Для проверки этой гипотезы в настоящей работе рассмотрены реакции этилового эфира 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты с первичными и вторичными аминами. Для аминолита использовали первичные амины простейшего строения – аммиак, метиламин, этиламин, бифункциональные первичные амины – гидразин и этилендиамин, первичные амины, содержащие циклический и каркасный заместители – циклогексиламин и адамант-1-иламин. В качестве вторичных аминов в процесс аминолита этилового эфира 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты вовлечены диметил- и диэтиламины. Процесс аминолита проводили в среде метанола

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных амидов 2–9

Соединение	Химические сдвиги сигналов ЯМР ^1H , δ , м. д.				Химические сдвиги сигналов ЯМР ^{13}C , δ , м. д.				
	C_6H_5	$\text{N}^2\text{-CH}_2$	NH	прочие сигналы	C=O	CN_4	C_6H_5	$\text{N}^2\text{-CH}_2$	прочие сигналы
2	7.55–7.85	5.50	8.10	—	166.9	165.0	131.4; 130.1; 127.8; 127.2	55.5	—
3	7.55–8.08	5.45	9.65	4.80 (2H, с, NH_2)	165.1	164.8	131.5; 130.1; 127.7; 127.2	54.6	—
4	7.50–8.03	5.48	8.45	2.68 (3H, с, CH_3)	165.4	165.0	131.4; 130.1; 127.7; 127.2	55.6	26.6 (CH_3)
5	7.50–8.05	5.90	—	2.87 (3H, с, CH_3); 3.10 (3H, с, CH_3)	165.3	164.8	131.4; 130.2; 127.8; 127.1	54.9	36.8 (CH_3); 36.1 (CH_3)
6	7.55–8.05	5.50	8.50	1.05 (3H, т, CH_3); 3.15 (2H, к, CH_2)	165.4	164.6	131.5; 130.2; 127.7; 127.2	55.7	34.7 (CH_2); 15.3 (CH_3)
7	7.55–8.05	5.50	8.40	1.25 (5H, с, CH_2); 1.70 (5H, с, CH_2); 2.47 (1H, с, CH)	164.9	163.8	131.4; 130.1; 127.7; 127.2	55.7	48.9 (4- CH_2); 33.1 (3- CH_2); 26.0 (2- CH_2); 25.2 (CH)
8	7.55–7.95	5.05	8.10	1.55 (6H, с, CH_2); 1.70 (6H, с, CH_2); 2.05 (3H, с, CH)	167.0	164.1	131.0; 130.0; 128.4; 127.0	57.8	51.3 ($\text{C}_{\text{четы}}$); 36.0 (CH в Ad*); 29.2 (CH_2 в Ad)
9	7.50–8.05	5.50	8.63	3.25 (4H, с, CON-CH_2)	165.3	165.0	131.5; 130.1; 127.7; 127.2	55.6	39.2 (CON-CH_2)

* Ad = адамант-1-ил.

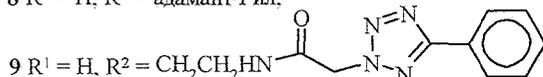
при 1.5–10-кратном мольном избытке амина по отношению к эфиру тетразолилуксусной кислоты. Для обеспечения эффективного аминолита этилендиамином был взят избыток сложного эфира **1**.



2 R¹ = R² = H; 3 R¹ = H, R² = NH₂; 4 R¹ = H, R² = Me;

5 R¹ = R² = Me; 6 R¹ = H, R² = Et; 7 R¹ = H, R² = *cyclo*-C₆H₁₁;

8 R¹ = H, R² = адамант-1-ил;



Все исследованные первичные амины с хорошими выходами образуют в ходе реакции соответствующие амиды. Интересно, что наличие объемного заместителя в исходном первичном амине практически не препятствует процессу аминолита. В случае этилендиамина, несмотря на существенную разницу в основности аминогрупп, процесс аминолита приводит к получению продукта дизаменции.

При аминолите некоторыми вторичными аминами наблюдается совершенно иная картина. Так, в результате реакции диметиламина с эфиром **1** образуется соответствующий вторичный амид. Замена же диметиламина на диэтиламин приводит к образованию метилового эфира 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты и продуктов его дальнейших превращений.

Можно полагать, что предложенные нами условия аминолита могут быть использованы для синтеза первичных амидов тетразолилуксусных кислот различного строения. Для вторичных амидов предпочтительными могут оказаться другие методы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений записаны на приборе Bruker DPX-300 в ДМСО-d₆ (300 МГц для ¹H и 75 МГц – для ¹³C), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры получены на приборе Perkin-Elmer Spectrum 1000 в таблетках КВг. Температуры плавления определяли на приборе марки ПТП со скоростью нагрева 1° в минуту в интервале плавления. Контроль за ходом реакций вели методом ТСХ на пластинах Merck Kieselgel 60F₂₄₅ с проявлением пятен в УФ свете. Исходный субстрат **1** получали по методике [7].

Общая методика получения амидов 2–9. К раствору 4.31 ммоль субстрата **1** в 40 мл метанола при 0–2°С добавляют метанольный или водный раствор амина. Номер амида (мольное соотношение амин–эфир **1**): **2** (10), **3** (10), **4** (10), **5** (9), **6** (9.5), **7** (10), **8** (2), **9** (0.3). По окончании выдержки (контроль ТСХ) реакционный раствор обрабатывают по методике А или Б. А. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают дистиллированной водой (3×20 мл). Б. Растворитель испаряют в вакууме. Остаток кристаллизуют из водного этанола.

Амид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (2). Кристаллизацией из 30% водного этанола (А) получают 0.5 г (57%) амида **2** с т. пл. 185–186°С. R_f 0.17 (CHCl₃–MeOH, 95 : 5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1405, 1270, 1172, 1100 (тетразол), 1448, 730 (C₆H₅), 1670 (C=O), 3314 (N–H), 2950, 1425 (CH₂), 1373, 1072, 1047 (C–N). Найдено, %: С 52.93; Н 4.66; N 34.64. C₉H₉N₅O. Вычислено, %: С 53.20; Н 4.46; N 34.47.

Гидразид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (3). Кристаллизацией из 10% водного этанола (А) получают 0.91 г (93%) гидразида **3** с т. пл. 207–208 °С. R_f 0.15 (CHCl₃–MeOH, 95 : 5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1411, 1285, 1177, 1100 (тетразол), 1448, 730 (C₆H₅), 1661 (C=O), 3314, 1551, 1529 (N–H), 2966, 2880 (CH₂), 1379, 1072, 1023 (C–N). Найдено, %: С 49.12; Н 4.78; N 38.73. C₉H₁₀N₆O. Вычислено, %: С 49.54; Н 4.62; N 38.51.

N-Метиламид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (4). Кристаллизацией из 20% водного этанола (А) получают 0.36 г (37%) амида **4** с т. пл. 163–164 °С. R_f 0.35 (CHCl₃–MeOH, 95 : 5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1404, 1278, 1163, 1101 (тетразол), 1449, 731 (C₆H₅), 1660 (C=O), 3303, 1578, 1528 (N–H), 2964, 2888 (CH₂), 1388, 1073, 1025 (C–N). Найдено, %: С 55.65; Н 5.57; N 32.26. C₁₀H₁₁N₅O. Вычислено, %: С 55.29; Н 5.10; N 32.24.

N,N-Диметиламид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (5). Кристаллизацией из 10% водного этанола (Б) получают 0.65 г (65%) амида **5** с т. пл. 133–134 °С. R_f 0.36 (CHCl₃–MeOH, 95 : 5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1401, 1283, 1180, 1130 (тетразол), 1451, 735 (C₆H₅), 1662 (C=O), 2969, 2933 (CH₂), 1378, 1071, 1029 (C–N). Найдено, %: С 56.95; Н 5.97; N 30.06. C₁₁H₁₃N₅O. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.67; N 30.28.

N-Этиламид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (6). Кристаллизацией из 25% водного этанола (А) получают 0.86 г (86%) амида **6** с т. пл. 151–152 °С. R_f 0.45 (CHCl₃–MeOH, 95 : 5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1406, 1277, 1173, 1102 (тетразол), 1447, 729 (C₆H₅), 1660 (C=O), 3287, 1560, 1527 (N–H), 2954, 2882 (CH₂), 1381, 1070, 1022 (C–N). Найдено, %: С 57.69; Н 6.01; N 30.67. C₁₁H₁₃N₅O. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.67; N 30.28.

N-Циклогексиламид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (7). Кристаллизацией из 50% водного этанола (Б) получают 0.71 г (58%) амида **7** с т. пл. 173–174 °С. R_f 0.62 (CHCl₃–MeOH, 95 : 5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1421, 1279, 1171, 1091 (тетразол), 1447, 728 (C₆H₅), 1654 (C=O), 3291, 1556, 1528 (N–H), 2938, 2851 (CH₂), 1371, 1072, 1024 (C–N). Найдено, %: С 63.64; Н 6.72; N 24.97. C₁₅H₁₉N₅O. Вычислено, %: С 63.14; Н 6.71; N 24.54.

N-Адамант-1-иламид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (8). Кристаллизацией из 20% водного этанола (Б) получают 0.91 г (54%) амида **8** с т. пл. 263–264 °С. R_f 0.15 (CHCl₃–MeOH, 9 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1418, 1279, 1177, 1110 (тетразол), 1452, 730 (C₆H₅), 1632 (C=O), 1562, 1529 (N–H), 3006, 2935, 2912, 2853 (CH₂ и CH), 1073, 1026 (C–N). Найдено, %: С 66.98; Н 6.83; N 20.23. C₁₉H₂₃N₅O. Вычислено, %: С 67.63; Н 6.87; N 20.76.

N,N'-Бис(5-фенилтетразол-2-илметилкарбонил)-1,2-диаминоэтан (9). Кристаллизацией из 40% водного этанола получают (А) 0.83 г (44%) амида **9** с т. пл. 255–256 °С. R_f 0.55 (CHCl₃–MeOH, 9 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1415, 1284, 1194, 1104 (тетразол), 1449, 728 (C₆H₅), 1664 (C=O), 3296, 1576, 1528 (N–H), 2953, 2875 (CH₂), 1364, 1072, 1027 (C–N). Найдено, %: С 55.77; Н 4.44; N 32.61. C₂₀H₂₀N₁₀O₂. Вычислено, %: С 55.55; Н 4.66; N 32.39.

Работа выполнена при финансовой поддержке международного научного фонда (грант р99-468) и фонда администрации Санкт-Петербурга (гранты М2000-2.5Д-572 и М2000-2.5П-573).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. J. Wittenberger, *Org. Prep. Proc. Int.*, **26**, 499 (1994).
2. F. Einberg, *J. Org. Chem.*, **35**, 3978 (1970).
3. A. K. Sorensen, N. A. Klitgaard, *Acta Chem. Scand.*, **26**, 541 (1972).
4. В. С. Поплавский, В. А. Островский, Г. И. Колдобский, Е. А. Куликова, *ХТС*, 264 (1982).
5. В. С. Поплавский, В. А. Островский, Г. И. Колдобский, *ХТС*, 1421 (1982).
6. S. Hayao, W. G. Strycker, Ger. Pat. 1907545; *Chem. Abstr.*, **72**, 43683 (1970).
7. R. Raap, J. Howard, *Can. J. Chem.*, **47**, 813 (1969).

Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический
университет),

Санкт-Петербург 198013, Россия
e-mail: ostrovskii@mail.convey.ru

Поступило в редакцию 16.11.2000