

УДК 547.772.1

СИНТЕЗ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАЗОЛОВ ИЗ N-ЦИАНОПРОИЗВОДНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

© 2004 В.В. Вишняков, П.П. Пурыгин, И.А. Потапова,¹ С.В. Паньков²

5-Гетерилтетразолы синтезированы с хорошим выходом взаимодействием N-цианопроизводных ароматических азотсодержащих гетероциклов с азидом натрия в среде водного ацетонитрила.

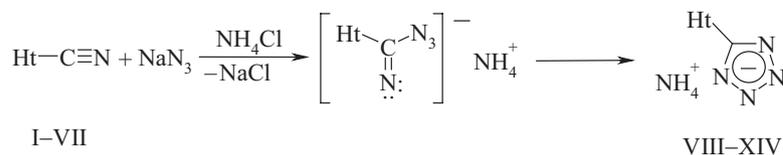
Введение

В связи с постоянно возрастающей потребностью получения новых биологически активных соединений изучение химических свойств реакционно-способных субстратов на основе азотсодержащих гетероциклических соединений является актуальной задачей современной синтетической органической химии. К числу таких реакционноспособных субстратов следует отнести N-цианопроизводные ароматических азотсодержащих гетероциклов. С целью изучения реакционной способности N-цианопроизводных азотсодержащих гетероциклов было исследовано их взаимодействие с азидом натрия. Реакция нитрилов с солями азотистоводородной кислоты является самым распространенным методом синтеза 5-замещенных тетразолов. При изучении кинетики этой реакции было установлено, что 5-замещенные тетразолы образуются по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения. В этом процессе диполярфилом является нитрил. Однако, если цианогруппа связана с электроноакцепторным заместителем, не исключается и двухстадийный механизм с промежуточным образованием имидоилазида в результате нуклеофильной атаки атома углерода цианогруппы азид-ионом [1]. Из литературных данных известно, что имидазольный остаток в молекулах 1-ацилимидазолов обладает сильными акцепторными свойствами, что проявляется в высокой реакционной способности данных соединений по отношению к аминам, спиртам и другим нуклеофильным агентам, соизмеримой

¹Василий Валерьевич Вишняков, Петр Петрович Пурыгин, Ирина Анатольевна Потапова, кафедра органической химии Самарского государственного университета, 443011, Россия, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

²Сергей Васильевич Паньков, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН, 119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 32.

с реакционной способностью ангидридов и галогенангидридов карбоновых кислот [2]. Данные ИК спектров молекул 1-цианазолов [3, 4] также свидетельствуют о акцепторных свойствах амидного атома азота гетероциклического остатка. Так, валентные колебания цианогруппы 1-цианазолов расположены в области 2295–2265 см⁻¹, а 1-цианопроизводных пиримидиновых оснований и гуанина при 2285–2260 см⁻¹, в то время как валентные колебания цианогруппы в молекулах алкилнитрилов лежат в более низкочастотной области (2260–2240 см⁻¹) [5]. Так как акцепторные заместители при цианогруппе увеличивают ее реакционную способность в реакциях нуклеофильного присоединения, то можно предположить, что N-цианопроизводные ароматических азотсодержащих гетероциклов будут легко вступать в реакции с азидом натрия по двухстадийному механизму через образование N-гетерилимидоилазида.



Ht = имидазол-1-ил (I, VIII), 2-метилимидазол-1-ил (II, IX), бензимидазол-1-ил (III, X), 2-бензилбензимидазол-1-ил (IV, XI), 5(6)-нитробензимидазол-1-ил (V, XII), триазол-1-ил (VI, XIII), бензотриазол-1-ил (VII, XIV).

Реакции проводили при 20 °С в среде полярного водного растворителя в течение 0.5–2 часов. Прибавление к реакционной смеси хлористого аммония и небольших количеств воды позволяет увеличить растворимость азидов в органических растворителях вследствие образования азидов аммония [6]. Кроме того, скорость определяющей стадией реакции является атака азид-аниона на атом углерода цианогруппы и вследствие увеличения растворимости и диссоциации неорганических азидов в водно-органических растворителях значительно увеличивается скорость реакции. Однако из-за гидролиза 1-цианазолов выход 5-замещенных тетразолов снижается.

Таблица 1

5-(гетерил-1)тетразолиды аммония

№ соединения	Время реакции, ч	Выход, %
VIII	0.83	65
IX	0.83	86
X	1.5	82
XI	2	81
XII	1.5	53
XIII	0.5	71
XIV	1	67

Как видно из табл. 1, реакционная способность N-цианопроизводных ароматических азотсодержащих гетероциклов изменяется в ряду:

VI>I=II>VII>V>III>IV, что согласуется с данными, полученными нами при исследовании устойчивости 1-цианопроизводных пиримидиновых оснований и реакции гидролиза 1-цианазолов [4, 7]. Из литературных данных известно [6], что при увеличении электронно-акцепторных свойств заместителя, связанного с цианогруппой, выходы 5-замещенных тетразолов увеличиваются. Однако в нашем случае такой закономерности нет (табл. 1). Это, вероятно, объясняется тем, что при увеличении реакционной способности N-цианопроизводных ароматических азотсодержащих гетероциклов в реакции с азидом аммония увеличивается и скорость реакции гидролиза, приводящая к уменьшению выхода 5-гетерилтетразолидов аммония. Структура полученных 5-(гетерил-1)тетразолидов аммония (VIII–XIV) подтверждена спектральными методами (табл. 2), состав — данными элементного анализа.

Таблица 2

Данные ИК и ПМР спектров 5-(гетерил-1)тетразолидов аммония (VIII–XIV)

№ соединения	ИК спектр, ν , см^{-1}		Спектр ПМР, δ , м.д., от ТМС, (J, Гц)
	тетразол	C=N	
VIII	1575, 1074, 1053, 972	1660	7.96 с (1H, C ² -H), 7.39 с (1H, C ⁵ -H), 6.86 с (1H, C ⁴ -H)
IX	1560, 1065, 1045, 995	1640	7.68 с (1H, C ⁵ -H), 7.31 с (1H, C ⁴ -H), 2.68 с (3H, CH ₃)
X	1580, 1070, 1010, 980	1645	8.68 с (1H, C ² -H), 8.21 д (1H, C ⁷ -H, J=7.26), 7.74 д (1H, C ⁴ -H, J=7.25), 7.37 т (1H, C ⁶ -H, J=6.11), 7.32 уш. (4H, NH ₄), 7.29 т (1H, C ⁵ -H, J=6.12);
XI	1545, 1070, 1020, 1000	1640	7.72 д (1H, C ⁷ -H, J=7.31), 7.63 д (1H, C ⁴ -H, J=7.26), 7.40 т (1H, C ⁵ -H, J=6.12), 7.33 т (1H, C ⁶ -H, J=6.15)
XII ^{а)}	1590, 1075, 1010, 990	1660	8.96 с (1H, C ² -H), 8.60 с (1H, C ⁴ -H), 8.42 д (1H, C ⁶ -H, J=8.88), 8.18 д (1H, C ⁷ -H, J=8.88);
XIII	1590, 1072, 1020, 975	1660	8.74 с (2H, C ^{2,5} -H), 7.19 уш. (4H, NH ₄);
XIV	1575, 1070, 1012, 985	1650	8.12 д (1H, C ⁷ -H, J=8.24), 8.07 д (1H, C ⁴ -H, J=8.05), 7.60 т (1H, C ⁶ -H, J=7.54), 7.45 т (1H, C ⁵ -H, J=7.62), 7.29 уш. (4H, NH ₄);

а) данные ПМР-спектроскопии приведены для одного изомера — 5-(6-нитробезимидазол-1-ил)тетразолида аммония.

В ИК спектрах 5-(гетерил-1)тетразолидов аммония присутствуют полосы поглощения валентных ($1500\text{--}1600\text{ см}^{-1}$) и валентно-деформационных ($1000\text{--}1100\text{ см}^{-1}$) колебаний тетразольного цикла, полоса поглощения группы $>\text{C}=\text{N}$ -азолов, а также отсутствует сильная полоса поглощения, харак-

терная для цианогруппы ($2265\text{--}2295\text{ см}^{-1}$). В ПМР спектрах соединений (VIII–XIV) обнаруживаются сигналы протонов алкильных групп (XI, IX) и протонов гетероциклических колец. Данные ИК и ПМР спектроскопии подтверждают образование 5-замещенных тетразолов (VIII–XIV).

1. Экспериментальная часть

ИК спектры синтезированных соединений регистрировали на спектрофотометре ИКС-29. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker WP-200 SY (рабочая частота 200.13 МГц). В качестве растворителя применяли ДМСО-d₆. Отсчет химических сдвигов проводили относительно сигнала ТМС.

1-Цианазолы получали по методике [3].

5-(1-Имидазолил)тетразолид аммония (VIII). К 1-цианимидазолу (0.05 г, $5.38 \cdot 10^{-4}$ моль), растворенному в 10 мл ацетонитрила, добавляли азид натрия (0.035 г, $5.38 \cdot 10^{-4}$ моль), хлористый аммоний (0.029 г, $5.38 \cdot 10^{-4}$ моль) и воду (0.1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут. Образовавшийся 5-(1-имидазолил)тетразолид аммония отфильтровывали, растворяли в 5 мл этанола. Раствор фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса. Т.пл. 308 °С.

5-(2-Метил-1-имидазолил)тетразолид аммония (IX). 2-Метил-1-цианимидазол (0.03 г, $2.8 \cdot 10^{-4}$ моль) растворяли в 5 мл ацетонитрила. К раствору добавляли азид натрия (0.018 г, $2.8 \cdot 10^{-4}$ моль), хлористый аммоний (0.015 г, $2.8 \cdot 10^{-4}$ моль) и затем воду (0.1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 50 минут. Раствор 5-(2-метил-1-имидазолил)тетразолида аммония фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме. Т.пл. 198 °С.

5-(1-Триазолил)тетразолид аммония (XIII). К раствору 1-цианотриазола (0.1 г, $1.06 \cdot 10^{-3}$ моль) в 20 мл ацетонитрила добавляли азид натрия (0.069 г, $1.06 \cdot 10^{-3}$ моль), хлористый аммоний (0.057 г, $1.06 \cdot 10^{-3}$ моль) и воду (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Образовавшийся 5-(1-триазолил)тетразолид аммония отфильтровывали, растворяли в 12 мл этанола. Раствор фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса. Т.разл. >198 °С.

5-(1-Бензимидазолил)тетразолид аммония (X). 1-Цианобензимидазол (0.05 г, $3.49 \cdot 10^{-4}$ моль) растворяли в 3 мл ацетонитрила. К раствору прибавляли азид натрия (0.023 г, $3.49 \cdot 10^{-4}$ моль), хлористый аммоний (0.018 г, $3.49 \cdot 10^{-4}$ моль) и воду (0.1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 часа. Выпавший осадок отфильтровывали и растворяли в 3 мл этанола. Нерастворившийся осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали. Т.возг. >210 °С.

5-(2-Бензил-1-бензимидазолил)тетразолид аммония (XI). 2-бензил-1-цианобензимидазол (0.03 г, $1.28 \cdot 10^{-4}$ моль) растворяли в 5 мл

ацетонитрила. К раствору добавляли азид натрия (0.0084 г, $1.28 \cdot 10^{-4}$ моль), хлористый аммоний (0.0069 г, $1.28 \cdot 10^{-4}$ моль) и затем воду (0.1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем упаривали на ротаторном испарителе. Твердый остаток растворяли в 2 мл абсолютного этанола и добавляли 2 мл абсолютного бензола. Полученный раствор фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме при температуре не выше 60 °С. Т.пл. 193 °С.

5-(5(6)-Нитро-1-бензимидазол)тетразолид аммония (XII). К раствору 5(6)-нитро-1-цианобензимидазола (0.05 г, $2.66 \cdot 10^{-4}$ моль) в 5 мл ацетонитрила добавили азид натрия (0.017 г, $2.66 \cdot 10^{-4}$ моль), хлористый аммоний (0.014 г, $2.66 \cdot 10^{-4}$ моль) и воду (0.3 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 1.5 часа и упаривали в вакууме. Твердый остаток промывали 2 мл диоксана и растворяли в абсолютном этаноле. Полученный раствор фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса. Т.возг. >220 °С.

5-(1-Бензотриазолил)тетразолид аммония (XIV). К раствору 1-цианобензотриазола (0.05 г, $3.47 \cdot 10^{-4}$ моль) в 7 мл ацетонитрила добавляли азид натрия (0.023 г, $3.47 \cdot 10^{-4}$ моль), хлористый аммоний (0.019 г, $3.47 \cdot 10^{-4}$ моль) и дистиллированную воду (0.3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Выпавший осадок отфильтровывали и растворяли в 2 мл абсолютного этанола. Полученный раствор фильтровали. Фильтрат упаривали. Т.возг. >180 °С.

Литература

- [1] Колдобский Г.И., Островский В.А. Тетразолы // Успехи химии. 1994. Т. 63. №.10. С. 847–867.
- [2] Staab H.A. Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie. IV. Synthesen mit heterocyclischen Amidinen (Azoliden) // Angew. Chem. 1962. Bd. 74. No.12. S. 407–418.
- [3] Пурыгин П.П., Паньков С.В. Синтез N-цианазолов // ЖОрХ. 1995. Т. 31. Вып. 6. С. 934–936.
- [4] Синтез N-цианопроизводных пиримидиновых оснований и изучение их устойчивости в водной среде / Вишняков В.В., Пурыгин П.П., Паньков С.В., Панькова Н.А., Зарубин Ю.П. // Вестник Самарского гос. университета. 2002. Спец. выпуск. С. 132–136.
- [5] Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: Иностран. лит., 1963. С. 377–381.
- [6] Бенсон Ф.Р. Гетероциклические соединения / Под. ред. Р.Эльдерфильда. М.: Мир, 1969. Т. 8. С. 7–87.
- [7] Паньков С.В. Синтез и исследование свойств 1-цианазолов: Дис. ... канд. хим. наук. Самара, 1997.

Поступила в редакцию 19/V/2004;
в окончательном варианте — 19/V/2004.

**SYNTHESIS OF 5-SUBSTITUTION TETRAZOLES FROM
N-CYANDERIVATIVE NITROGEN CONTAINING
HETEROCYCLES**

© 2003 V.V. Vishnyakov, P.P. Purygin, I.A. Potapova,³ S.V. Pankov⁴

5-heteryltetrazoles with a good yield interaction N-cyanderivants of aromatic nitrogen compound heterocycles with sodium azide in environment of aqueous acetonitrile are synthesized.

Paper received 19/XI/2004;
Paper accepted 19/XI/2004.

³Vishnyakov Vasily Valerievich (vishn@ssu.samara.ru), Purygin Pyotr Petrovich, Potapova Irina Anatolievna, Dept. of Organic Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russia.

⁴Pankov Sergey Vasilievich, V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Science, Moscow, 119991, Russia.