

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

АЦИЛИРОВАНИЕ АМИНОВ ХЛОРАНГИДРИДОМ 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Ацилирование первичных и вторичных аминов хлорангидридом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты приводит к соответствующим тетразолилацетидам вне зависимости от природы заместителя в структуре амина.

Ключевые слова: 5-фенилтетразол-2-илацетиамиды, хлорангидрид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты, ацилирование.

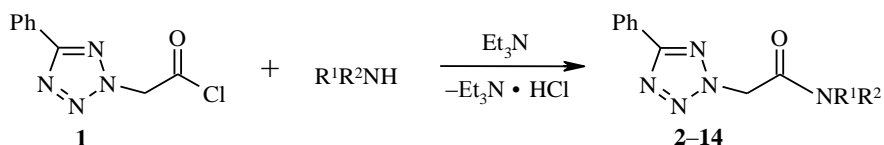
Тетразолилуксусные кислоты и их производные рассматриваются как потенциальные биологически активные соединения. Особое место занимают амиды тетразолилуксусных кислот, являющиеся полупродуктами для синтеза биологически активных соединений. Например, антибиотики цефалоспоринового ряда, включающие в свою химическую структуру фрагмент тетразолилуксусной кислоты (кефзол, цефтезол), нашли широкое применение в клинической практике [1]. Данные лекарственные препараты составляют группу полусинтетических цефалоспориновых антибиотиков, обладающих высокой эффективностью и пролонгированным терапевтическим действием. Поиск аналогичных соединений, обладающих лучшими характеристиками, а также исследование реакционной способности ключевых реагентов синтеза соединений, имеющих иное прикладное значение, являются актуальной задачей современной медицинской химии [2, 3].

Особую роль в синтезе антибиотиков, содержащих тетразольный фрагмент, играют эфиры тетразолилуксусных кислот [4]. В предыдущей работе на примере этилового эфира 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты нами было показано, что подобные эфиры можно рассматривать в качестве ключевых реагентов синтеза некоторых тетразолилацетамидов [5]. Однако аминолиз сложных эфиров тетразолилуксусных кислот не позволяет получить соответствующие амиды из аминов разветвленного строения, имеющих ароматические или гетероциклические заместители [5].

Альтернативой аминолиза сложных эфиров может служить ацилирование аминов галогенангидридами карбоновых кислот. К сожалению, в литературе нет данных, которые бы полно характеризовали способность хлорангидридов тетразолилуксусных кислот вступать в реакцию ацилирования азотистых соединений. Исключением является реакция с 7-аминоцефалоспориановой кислотой, ее производными, а также трансацилирование тетразолов [4, 6, 7].

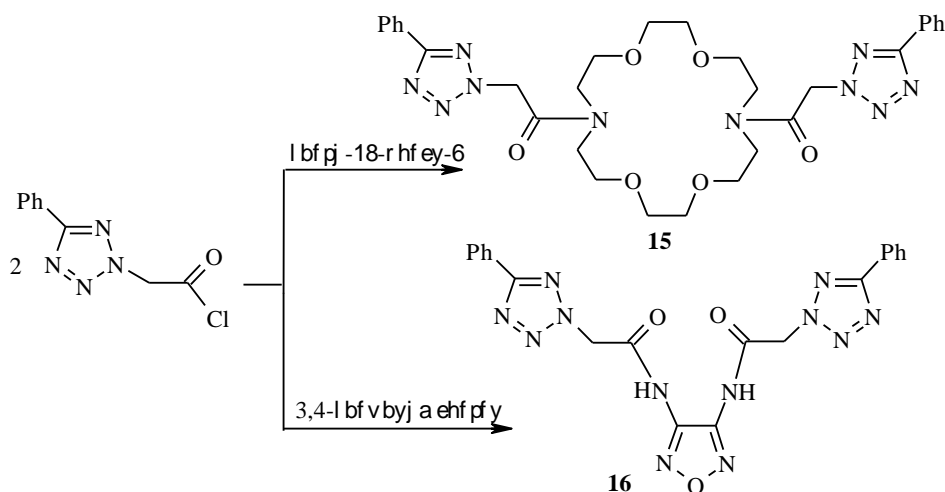
В настоящей работе изучено ацилирование аминов различного строения хлорангидридом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты. Для получения соответствующих ацетамидов мы использовали амины, обладающие низкой основностью (анилин и его производные), имеющие разветвленные алифатические и объемные заместители, содержащие несколько реакционных аминогрупп, а также некоторые гетероциклические амины, обладающие слабой нуклеофильностью.

В зависимости от растворимости амина, процесс ацилирования проводили в эфире, хлороформе или ТГФ [7]. В качестве основания, связывающего выделяющийся хлористый водород, использовали триэтиламин. Синтез амидов 5-фенилтетразол-2-илуксусных кислот из соответствующего хлорангидрида протекает по следующей схеме:

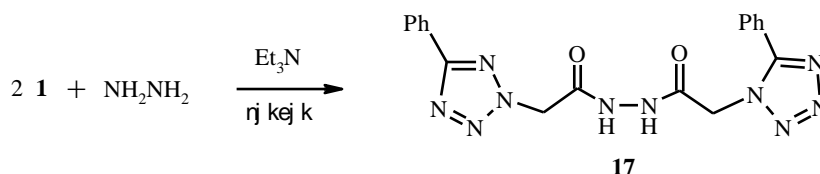


2 R¹ = R² = Et; 3 R¹ = R² = CH₂CH₂CN; 4 R¹R² = (CH₂)₅; 5 R¹R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂;
 6 R¹R² = (CH₂)₂N(CO₂Et)(CH₂)₂; 7-14 R¹ = H; R² = Ph, 8 R² = 4-O₂NC₆H₄; 9 R² = 3-NO₂C₆H₄,
 10 R² = 2-O₂NC₆H₄; 11 R² = 3,5-(NO₂)₂C₆H₃; 12 R² = MeC₆H₄; 13 R² = (1,2,4-триазол-4-ил),
 14 R² = (4-метилфуразан-3-ил)

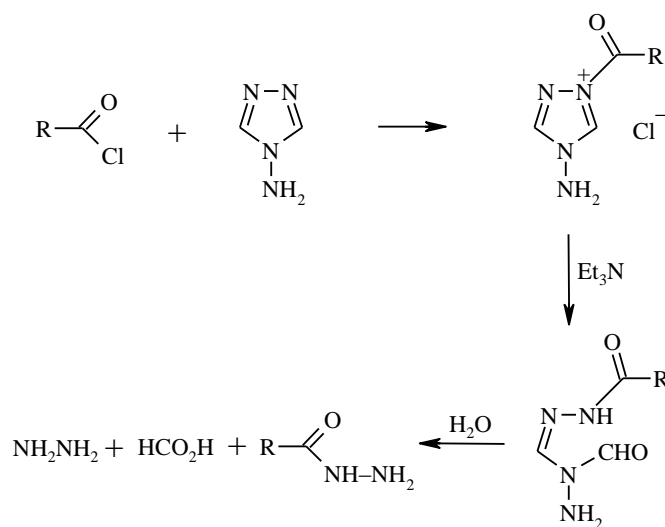
Успешное ацилирование хлорангидридом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты пространственно блокированных и низкоосновных аминов, таких как нитроанилины, позволило распространить эту стратегию на синтез амидов из бифункциональных аминов. В качестве модельных бифункциональных аминов нами были выбраны диазо-18-краун-6 (имеющий стерически блокированные аминогруппы) и 3,4-диаминофуразан, содержащий аминогруппы с пониженной нуклеофильностью [8]. Ацилирование указанных выше аминов проводили при двукратном молярном избытке хлорангидрида **1**. В обоих случаях нами были получены продукты исчерпывающего замещения – N,N'-бис(5-фенилтетразол-2-илацетил)-1,4,10,13-тетраокси-7,16-диазациклооктодекан (**15**) и N,N'-бис(5-фенилтетразол-2-илметилкарбонил)-3,4-диаминофуразан (**16**).



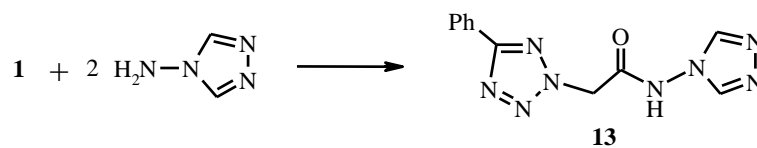
Продолжая это направление исследования, мы попытались провести исчерпывающее ацилирование гидразина. Однако при проведении реакции в ТГФ мы выделили только продукт монозамещения. В связи с этим пришлось применить более жесткие условия реакции и использовать в качестве растворителя кипящий толуол, в котором хорошо растворим продукт монозамещения, образующийся на первой стадии ацилирования. В этих условиях исчерпывающее ацилирование завершается за 10 ч (контроль ТСХ) с образованием N,N'-бис(5-фенилтетразол-2-ил)метилкарбонил-1,2-гидразина (**17**).



К сожалению нам не удалось получить по этому методу амид **13**. Анализ литературных данных показал, что при ацилировании 4-амино-1,2,4-триазола хлорангидридами карбоновых кислот, взятых в эквимольных количествах, образуются четвертичные соли 1,2,4-триазолия. Эти соли при добавлении основания (такого как триэтиламин) претерпевают разрушение триазольного кольца [9].



Для проведения ацилирования 4-амино-1,2,4-триазола по аминогруппе, нами в качестве основания был использован сам 4-амино-1,2,4-триазол. В результате реакции был выделен N-(1,2,4-триазол-4-ил)амид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (**13**).



Таким образом, ацилирование хлорангидридом 5-фенилтетразол-2-ил-уксусной кислоты протекает достаточно легко как с высокоосновными аминами, обладающими разветвленными заместителями, так и с низкоосновными. Наряду с этим, провести ацилирование N,N-дифениламина хлорангидридом **1** не удалось. По-видимому, в данном случае, значительную роль играют стерические препятствия [10].

Т а б л и ц а 1

Спектры ЯМР ^1H амидов 2–18

Со- еди- нение	Химические сдвиги сигналов, δ , м. д. (J , Гц)		
	$\text{C}_{(5)}\text{-C}_6\text{H}_5$ (м)	$\text{N}_{(2)}\text{-CH}_2$ (с) [NH (с)]	Другие сигналы
2	8.09–8.07 (2H), 7.60–7.54 (3H)	5.91	3.43 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2), 3.31 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2), 1.20 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3), 1.05 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3)
3	8.09–8.07 (2H), 7.60–7.55 (3H)	6.10	3.83 (2H, т, $J = 6.9$, CH_2), 3.63 (2H, т, $J = 6.9$, CH_2), 3.03 (2H, т, $J = 6.9$, CH_2), 2.78 (2H, т, $J = 6.9$, CH_2)
4	8.09–8.06 (2H), 7.60–7.56 (3H)	5.95	3.48–3.43 (4H, м, CH_2), 1.61 (4H, с, CH_2), 1.48 (2H, с, CH_2)
5	8.09–8.06 (2H), 7.61–7.53 (3H)	5.99	3.69 (2H, т, $J = 4.4$, CH_2), 3.61 (2H, т, $J = 4.4$, CH_2), 3.54 (2H, т, $J = 4.4$, CH_2), 3.47 (2H, т, $J = 4.4$, CH_2)
6	8.08–8.06 (2H), 7.60–7.55 (3H)	6.01	4.08 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2), 3.54–3.47 (6H, м, CH_2), 3.42–3.40 (2H, м, CH_2), 1.20 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3)
7	8.10–8.08 (2H), 7.61–7.55 (3H)	5.77 [10.64]	7.61–7.55 (2H, м, $\text{CONH-C}_6\text{H}_5$), 7.35 (2H, т, $J = 7.1$ Гц, $\text{CONH-C}_6\text{H}_5$), 7.11 (1H, т, $J = 7.0$ Гц, $\text{CONH-C}_6\text{H}_5$)
8	8.11–8.07 (2H), 7.60–7.52 (3H)	5.87 [11.25]	8.25 (2H, д, $J = 9.5$, CH), 7.84 (2H, д, $J = 8.7$, CH)
9	8.11–8.07 (2H), 7.60–7.53 (3H)	5.84 [11.11]	8.58 (1H, с, CH), 7.98–7.90 (2H, м, CH), 7.65 (1H, т, $J = 8.4$, CH)
10	8.11–8.09 (2H), 7.60–7.55 (3H)	5.90 [10.92]	8.01 (1H, д, $J = 7.0$, CH), 7.76 (2H, д, $J = 7.0$, CH), 7.45 (1H, $J = 5$, CH)
11	8.11–8.08 (2H), 7.61–7.55 (3H)	5.92 [11.57]	8.82 (2H, д, $J = 2.2$, CH), 8.56 (1H, т, $J = 2.0$, CH)
12	8.10–8.01 (2H), 7.61–7.51 (3H)	5.57 [9.01]	7.40–7.31 (4H, м, $\text{CH-C}_6\text{H}_5$), 7.30–7.22 (1H, м, $\text{CH-C}_6\text{H}_5$), 4.94 (1H, кв, $J = 7.2$, CH), 1.41 (3H, д, $J = 7.2$, CH_3)
13	8.13–8.03 (2H), 7.63–7.52 (3H)	5.86 [12.30]	8.76 (2H, с, в триазоле)
14*	8.18–8.11 (2H), 7.59–7.50 (3H)	5.95 [10.40]	2.39 (3H, с, CH_3)
15	8.09–8.04 (4H), 7.58–7.52 (6H)	5.95 (4H)	3.80–3.54 (24H, м, CH_2)
16	8.16–8.03 (4H), 7.65–7.49 (6H)	5.89 (4H) [11.24 (2H)]	—
17	8.12–8.03 (4H), 7.61–7.51 (6H)	5.68 (4H) [10.92 (2H)]	—
18	8.12–8.03 (2H), 7.60–7.53 (3H)	5.99	17.1–12.8 (2H, уш. с, CN_4H), 3.87 (2H, т, $J = 6.9$, CH_2), 3.69 (2H, т, $J = 6.9$, CH_2), 3.37 (2H, т, $J = 6.9$, CH_2), 3.16 (2H, т, $J = 6.9$, CH_2)

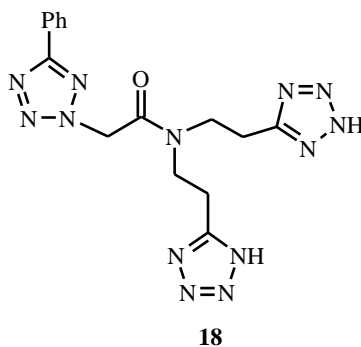
* Спектр ЯМР ^1H соединения **14** снимали в ацетоне- d_6 , остальных соединений – в ДМСО- d_6 .

Спектры ЯМР ^{13}C амидов 2–18

Со- еди- нение	Химические сдвиги, δ , м. д.				
	$\text{CH}_2\text{-C=O}$	CN_4	C_6H_5	$\text{N}_{(2)}\text{-CH}_2$	Прочие сигналы
2	163.9	163.4	130.5, 129.3, 126.9, 126.3	53.9	13.9 (CH_2), 12.7 (CH_3)
3	165.2	164.1	130.6, 129.3, 126.8, 126.3	53.9	118.8 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 42.4 (CON-CH_2), 41.5 (CON-CH_2), 16.6 ($\text{CH}_2\text{-CN}$), 15.2 ($\text{CH}_2\text{-CN}$)
4	163.9	162.6	130.5, 129.3, 126.9, 126.2	54.0	45.3, 42.5, 25.7, 25.1, 23.7 (CH_2)
5	164.0	163.3	130.5, 129.3, 126.9, 126.2	53.9	65.8 ($\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 44.8, 41.9 (CH_2)
6	164.0	163.4	130.6, 129.3, 126.9, 127.3	54.0	154.6 (CO-O), 61.0 (CH_2), 44.1, 43.1, 42.9, 41.3 (CH_2), 14.5 (CH_3)
7	164.2	162.9	130.6, 139.3, 126.8, 126.3	55.3	138.2, 128.9, 124.0, 119.3 ($\text{NH-C}_6\text{H}_5$)
8	164.3	164.1	130.7, 129.3, 126.7, 126.4	55.5	144.2 (C-NO_2), 142.8 (CONH-C), 125.1 (CH-C-NO_2), 119.2 (CONH-C-CH)
9	164.3	163.8	130.6, 129.3, 126.7, 126.3	55.3	139.2, 130.2, 125.3, 118.5, 113.5 (C в заместителе)
10	164.3	163.7	130.6, 129.3, 126.7, 126.4	55.0	142.5, 134.1, 130.1, 126.1, 125.7, 125.1 (C в заместителе)
11	164.5	163.7	130.7, 130.2, 126.7, 126.4	55.4	155.8, 151.5, 148.3, 140.1, 118.8, 113.2 (C в заместителе)
12	164.1	163.2	130.6, 129.3, 126.9, 126.3	54.8	143.9, 128.3, 126.0 ($\text{CH-C}_6\text{H}_5$), 48.5 (CH), 22.4 (CH_3)
13	164.6	164.4	130.8, 129.4, 126.6, 126.4	53.4	143.4 ($\text{C}_{(3)}$ и $\text{C}_{(5)}$ в триазоле)
14*	165.9	164.9	131.3, 129.9, 128.3, 127.4	55.6	151.2, 149.2 ($\text{C}_{(3)}$ и $\text{C}_{(4)}$ в фуразане), 8.9 (CH_3)
15	164.9	163.9	130.5, 129.2, 126.9, 126.3	54.1	70.1, 70.0, 69.4, 69.3, 68.4, 68.3, 49.5, 48.1 (C в заместителе)
16	164.3	164.1	130.7, 129.4, 126.7, 126.4	54.8	152.2 ($\text{C}_{(3)}$ и $\text{C}_{(4)}$ в фуразане)
17	165.1	163.9	131.6, 130.2, 127.6, 127.2	54.2	–
18	164.8	164.1	130.6, 129.3, 126.9, 126.3	54.0	153.7 ($\text{C}_{(5)}$ тетразол), 43.6 (CON-CH_2), 42.4 (CON-CH_2), 22.4 ($\text{CH}_2\text{-C}_{(5)}$), 21.2 ($\text{CH}_2\text{-C}_{(5)}$)

* Спектры ЯМР ^1H соединения **14** снимали в ацетоне- d_6 , остальных соединений – в ДМСО- d_6 .

Амиды тетразолилуксусной кислоты, ставшие доступными в результате данного исследования, в свою очередь, открывают пути для дальнейшей их функционализации с получением полиядерных тетразолов. Так, из амида **3**, имеющего две цианоэтильные группы, был получен соответствующий тритетразол **18**.



Интересно, что попытка получения тритетразола **18** с использованием реакции циклоприсоединения [11] диметиламмонийазида к динитрилу **3** в ДМФА не привела к желаемому результату. Поэтому для получения тритетразола **18** мы применили недавно предложенные условия [12]: азидирование триэтиламмонийазидом в толуоле. Оптимизация этих условий позволила снизить температуру процесса со 110 до 95 °С и сократить время с 24 до 6 ч (контроль ТСХ).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных амидов записывали на приборе Bruker DPX-300 (300 МГц для ^1H и 75 МГц для ^{13}C), в качестве внутреннего стандарта использовали сигнал растворителя ДМСО- d_6 . ИК спектры получали на приборе Perkin-Elmer Spectrum 1000 в таблетках КВг. Элементный анализ проводили на полуавтоматическом приборе Hewlett-Packard 185, C,H,N-analyser. Температуры плавления определяли на приборе марки ПТП со скоростью нагрева 1 °/мин в интервале плавления. Контроль за ходом реакции вели методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel 60F $_{245}$ с проявлением в УФ свете.

Хлорангидрид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (1). Смесь 6 г (30 ммоль) 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты и 6.75 г (32 ммоль) пятихлористого фосфора нагревают при 100 °С до гомогенизации с образованием бесцветного раствора. К горячему раствору приливают 75 мл кипящего гексана. По мере остывания образуются бесцветные кристаллы. Суспензию фильтруют, хлорангидрид кристаллизуют из гексана. Получают 6.43 г (96%) соединения **1** с т. пл. 103–104 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 8.17–8.14 (2H, м, C_6H_5), 7.53–7.49 (3H, м, C_6H_5), 5.84 (2H, с, $\text{N}_{(2)}\text{-CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 166.5 (C=O), 166.2 (CN_4), 131.0, 129.2, 127.2, 126.6 (C_6H_5), 60.7 ($\text{N}_{(2)}\text{-CH}_2$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1777 (C=O), 2985, 2945 (C-H), 1450, 1278, 1148, 1073, 1022, 933 (колебание тетразольного цикла), 729, 688 (C_6H_5). Найдено, %: С 48.31; Н 3.20; N 25.60. $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 48.55; Н 3.17; N 25.17.

Получение тетразолиацетамидов 2–12 (общая методика). К раствору 10 ммоль субстрата **1** в 50 мл эфира (хлороформа или ТГФ) при 0–2 °С и перемешивании добавляют 10 ммоль амина в 20 мл эфира (хлороформа или ТГФ) и 10 ммоль триэтиламина в 10 мл того же растворителя. В ходе реакции наблюдался экзотермический эффект, через 1–2 ч при комнатной температуре растворитель упаривают в вакууме, остаток промывают дистиллированной водой (3×20 мл) и кристаллизуют из соответствующего растворителя или системы растворителей.

Диэтиламид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (2). Кристаллизацией из 50% этанола получают 1.25 г (48%) амида **2** с т. пл. 98–99 °С. R_f 0.74 (CHCl₃–MeOH, 9:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1658 (C=O), 2982, 2936 (C–H), 1425, 1269, 1205, 1144, 1100, 1073, 1023 (колебание тетразольного цикла), 730, 690 (C₆H₅). Найдено, %: С 60.57; Н 6.97; N 27.34. C₁₃H₁₇N₅O. Вычислено, %: С 60.21; Н 6.61; N 27.01.

Бис(2-цианоэтил)амид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (3). Кристаллизацией из 2-пропанола получают 2.25 г (73%) амида **3** с т. пл. 162–163 °С. R_f 0.54 (CHCl₃–MeOH, 95:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1672 (C=O), 2999 (C–H), 1435, 1261, 1203, 1177, 1072, 1027 (колебание тетразольного цикла), 729, 692 (C₆H₅), 2252 (C≡N). Найдено, %: С 58.28; Н 4.59; N 32.03. C₁₅H₁₅N₇O. Вычислено, %: С 58.24; Н 4.89; N 31.70.

Пиперидид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (4). Кристаллизацией из этанола получают 1.32 г (42%) амида **4** с т. пл. 178–179 °С. R_f 0.76 (CHCl₃–MeOH, 95:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1662, 1649 (C=O), 2987, 2939, 2857 (C–H), 1425, 1254, 1230, 1138, 1097, 1030 (колебание тетразольного цикла), 728, 691 (C₆H₅). Найдено, %: С 62.25; Н 5.67; N 25.47. C₁₄H₁₇N₅O. Вычислено, %: С 61.98; Н 6.32; N 25.81.

Морфолид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (5). Кристаллизацией из 25% этанола получают 0.71 г (26%) амида **5** с т. пл. 178–179 °С. R_f 0.62 (CHCl₃–MeOH, 9:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1667, 1651 (C=O), 2986, 2944, 2851 (C–H), 1426, 1241, 1200, 1157, 1120, 1072, 1020 (колебание тетразольного цикла), 729, 691 (C₆H₅), 1273 (C–O–C). Найдено, %: С 57.27; Н 5.23; N 25.93. C₁₃H₁₅N₅O₂. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.53; N 25.63.

N'-Этоксикарбонилпиперазид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (6). Кристаллизацией из 50% 2-пропанола получают 1.24 г (40%) амида **6** с т. пл. 132–133 °С. R_f 0.72 (CHCl₃–MeOH, 9:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1672, 1665 (N–C=O), 1730 (O–C=O), 2993, 2932, 2874 (C–H), 1421, 1254, 1210, 1154, 1090, 1071, 1027 (колебание тетразольного цикла), 732, 694 (C₆H₅). Найдено, %: С 56.70; Н 5.41; N 25.03. C₁₆H₂₀N₆O₃. Вычислено, %: С 55.80; Н 5.85; N 24.40.

Анилид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (7). Кристаллизацией из 60% 2-пропанола получают 2.95 г (70%) амида **7** с т. пл. 189–190 °С. R_f 0.28 (CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1672 (C=O), 2998, 2954, 2851 (C–H), 3440, 3275 (NH), 1447, 1255, 1204, 1140, 1072, 1027 (колебание тетразольного цикла), 730, 692 (C₆H₅). Найдено, %: С 65.03; Н 5.18; N 25.17. C₁₅H₁₃N₅O. Вычислено, %: С 64.51; Н 4.61; N 25.07.

m-Нитроанилид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (8). Кристаллизацией из 50% этанола получают 2.14 г (66%) амида **8** с т. пл. 211–212 °С. R_f 0.58 (CHCl₃–MeOH, 95:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1694 (C=O), 3336 (NH), 2990, 2930, 2845 (C–H), 1555, 1512, 1345 (NO₂), 1448, 1252, 1192, 1150, 1109, 1069, 1023 (колебание тетразольного цикла), 729, 688 (C₆H₅), 844 (1,4-дизамещенный бензол). Найдено, %: С 55.77; Н 3.58; N 26.10. C₁₅H₁₂N₆O₃. Вычислено, %: С 55.56; Н 3.73; N 25.91.

m-Нитроанилид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (9). Кристаллизацией из 50% этанола получают 2.53 г (78%) амида **9** с т. пл. 217–218 °С. R_f 0.70 (CHCl₃–MeOH, 95:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1686 (C=O), 3330 (NH), 3000, 2943, 2840 (C–H), 1551, 1529, 1355 (NO₂), 1450, 1255, 1207, 1150, 1104, 1072, 1021 (колебание тетразольного цикла), 729, 689 (C₆H₅), 801 (1,3-дизамещенный бензол). Найдено, %: С 55.32; Н 4.00; N 26.28. C₁₅H₁₂N₆O₃. Вычислено, %: С 55.56; Н 3.73; N 25.91.

o-Нитроанилид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (10). Кристаллизацией из 50% этанола получают 2.31 г (71%) амида **10** с т. пл. 196–197 °С. R_f 0.85 (CHCl₃–MeOH, 95:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1718 (C=O), 3293 (NH), 2995, 2950, 2860 (C–H), 1560, 1520, 1353 (NO₂), 1450, 1269, 1203, 1149, 1098, 1073, 1020 (колебание тетразольного цикла), 730, 689 (C₆H₅), 743 (1,2-дизамещенный бензол). Найдено, %: С 55.21; Н 4.06; N 25.80. C₁₅H₁₂N₆O₃. Вычислено, %: С 55.56; Н 3.73; N 25.91.

3,4-Динитроанилид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (11). Кристаллизацией из 50% этанола получают 2.52 г (68%) амида **11** с т. пл. 218–219 °С. R_f 0.40 (CHCl₃–EtOH, 95:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1713 (C=O), 3361 (NH), 2994, 2948, 2843 (C–H), 1550, 1536, 1346 (NO₂), 1452, 1261, 1199, 1147, 1109, 1076, 1025 (колебание тетразольного цикла), 727, 685 (C₆H₅), 828, 787 (1,3,5-тризамещенный бензол). Найдено, %: С 48.27; Н 2.91; N 26.34. C₁₅H₁₁N₇O₅. Вычислено, %: С 48.79; Н 3.00; N 26.55.

N-(1-Фенилэтил)амид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (12). Кристаллизацией из 70% 2-пропанола получают 2.0 г (65%) амида **12** с т. пл. 169–170 °С. R_f 0.63 (CHCl₃–MeOH, 9:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1657 (C=O), 3270 (NH), 2990, 2947 (C–H), 1448,

1247, 1205, 1100, 1043, 1026 (колебание тетразольного цикла), 1385 (C–N), 731, 692 (C₆H₅). Найдено, %: C 66.64; H 5.73; N 22.55. C₁₇H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 66.43; H 5.57; N 22.79.

N-(1,2,4-Триазол-4-ил)амид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (13). При синтезе данного амида вместо триэтиламина используют 4-амино-1,2,4-триазол, взятый в молярном соотношении 2:1 по отношению к хлорангидриду **1**. Кристаллизацией из 50% этанола получают 1.83 г (68%) амида **13** с т. пл. 216–217 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1722 (C=O), 3120 (NH), 2994, 2950 (C–H), 1451, 1260, 1200, 1173, 1071, 1044 (колебание тетразольного цикла), 1359 (C–N), 734, 694 (C₆H₅). Найдено, %: C 48.93; H 4.09; N 41.46. C₁₁H₁₀N₈O. Вычислено, %: C 48.89; H 3.73; N 41.46.

N-(4-Метилфуразан-3-ил)амид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (14). Кристаллизацией из 50% 2-пропанола получают 2.02 г (71%) амида **14** с т. пл. 190–191 °С. R_f 0.36 (CHCl₃–MeOH, 9:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1704 (C=O), 3273 (NH), 2996, 2953 (C–H), 1448, 1252, 1200, 1155, 1100, 1043, 1024 (колебание тетразольного цикла), 1388 (C–N), 727, 686 (C₆H₅). Найдено, %: C 50.27; H 3.64; N 34.64. C₁₂H₁₁N₇O₂. Вычислено, %: C 50.53; H 3.89; N 34.37.

N,N'-Бис(5-фенилтетразол-2-илацетил)-1,4,10,13-тетраокси-7,16-диазоциклооктодекан (15). При синтезе данного амида используют 20 ммоль соединения **1** в 100 мл хлороформа и 20 ммоль триэтиламина в 20 мл хлороформа. Кристаллизацией из этанола получают 3.0 г (47%) диамида **15** с т. пл. 183–184 °С. R_f 0.68 (CHCl₃–MeOH, 9:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665 (C=O), 3004, 2959, 2856 (C–H), 1450, 1249, 1203, 1140, 1110 1090, 1029 (колебание тетразольного цикла), 1296, 1050 (C–O–C), 1336, 1029 (C–N), 730, 696 (C₆H₅). Найдено, %: C 57.42; H 6.01; N 22.27. C₃₀H₃₈N₁₀O₆. Вычислено, %: C 56.77; H 6.03; N 22.07.

N,N'-Бис(5-фенилтетразол-2-илметилкарбонил)-3,4-диаминофуразан (16). При синтезе данного амида используют 20 ммоль соединения **1** в 100 мл ТГФ и 20 ммоль триэтиламина в 20 мл ТГФ. Кристаллизацией из 50% ацетона получают 5.34 г (62%) амида **16** с т. пл. 196 °С (с разл.). R_f 0.46 (CHCl₃–MeOH, 9:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1698 (C=O), 3000, 2948 (C–H), 1449, 1246, 1200, 1142, 1104, 1046, 1026 (колебание тетразольного цикла), 1353 (C–N), 730, 690 (C₆H₅). Найдено, %: C 50.21; H 3.83; N 36.06. C₂₀H₁₆N₁₂O₃. Вычислено, %: C 50.85; H 3.41; N 35.58.

N,N'-Бис(5-фенилтетразол-2-илметилкарбонил)-1,2-гидразин (17). К раствору 4.7 г (21 ммоль) хлорангидрида **1** в 100 мл толуола при 0–2 °С и перемешивании добавляют 0.5 г (10 ммоль) гидразингидрата в 10 мл толуола и 2.02 г (20 ммоль) триэтиламина в 10 мл толуола. Реакционную массу кипятят 10 ч на соляной бане, растворитель упаривают в вакууме, остаток промывают дистиллированной водой (3×20 мл) и кристаллизуют из водного ДМФА. Получают 1.66 г (41%) гидразина **17** с т. пл. 246–248 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1629 (C=O), 3217 (NH), 3001, 2994 (C–H), 1449, 1232, 1140, 1060, 1029 (колебание тетразольного цикла), 1399 (C–N), 729, 689 (C₆H₅). Найдено, %: C 52.83; H 4.48; N 34.24. C₁₈H₁₆N₁₀O₂. Вычислено, %: C 53.46; H 3.99; N 34.64.

N,N'-Бис[2-(тетразол-5-ил)этил]амид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (18). К суспензии 1 г (3.2 ммоль) соединения **3** в 100 мл толуола добавляют 2.67 г (19.2 ммоль) гидрохлорида триэтиламина и 1.26 г (19.2 ммоль) азиды натрия, перемешивают 5 ч при 98–100 °С, реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и промывают водой (3×70 мл). Водный слой отделяют и подкисляют конц. HCl до pH 1–2. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Получают 0.9 г (70%) тритетразола **18** с т. пл. 124–126 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1631 (C=O), 1453, 1238, 1100, 1066 (колебание тетразольного цикла), 3428 (NH-тетразола), 1379 (C–N), 731, 693 (C₆H₅). Найдено, %: C 45.12; H 4.65; N 45.65. C₁₅H₁₇N₁₃O. Вычислено, %: C 45.57; H 4.33; N 46.05.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования РФ (грант Т02-09.3-3222) и Федеральной целевой программы государственной поддержки и интеграции образования и фундаментальной науки "Интеграция" (грант № И0667).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Kleeman, J. Engel, *Pharmaceutical Substances*, Thieme, Stuttgart, 1999.
2. S. J. Wittenberger, *Org. Prep. Proced. Int.*, **26**, 499 (1994).
3. V. A. Ostrovskii, A. O. Koren, *Heterocycles*, **53**, 1421 (2000).
4. S. Yayaо, W. G. Strycker, Ger. Pat. 1907545; *Chem. Abstr.*, **72**, 43683 (1970).
5. С. М. Путис, В. Ю. Зубарев, В. С. Поплавский, В. А. Островский, *ХГС*, 759 (2001).
6. V. A. Ostrovskii, V. S. Poplavskii, V. Yu. Zubarev, G. B. Erussalimsky, *Mendeleev Commun.*, 24 (1996).
7. Г. И. Колдобский, В. А. Островский, *Усп. химии*, **63**, 847 (1994).
8. В. Г. Андрианов, А. В. Еремеев, *ХГС*, 1157 (1984).
9. H. G. O. Becker, K. Heimbürger, H. J. Timpe, *Wissenschaftl. Zeitschr.*, **8**, 118 (1966).
10. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, **3**, 1982, с. 191.
11. В. Ю. Зубарев, В. А. Островский, *ХГС*, 1133 (1996).
12. К. Когуро, Т. Ога, S. Mitsui, R. Orita, *Synthesis*, **6**, 910 (1998).

Санкт-Петербургский государственный
технологический институт
(Технический университет),
Санкт-Петербург 190013, Россия
e-mail: ostrovskii@mail.convey.ru

Поступило в редакцию 08.04.2004