

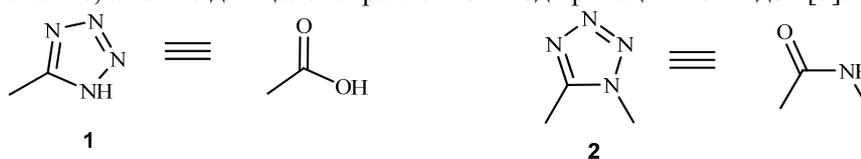
УДК 547.796.1

С.В. ВОЙТЕХОВИЧ, Ю.В. ГРИГОРЬЕВ, П.Н. ГАПОНИК, О.А. ИВАШКЕВИЧ\*

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАЗОЛ-1-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЕЙ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ, ТРИЭТИЛОРТОФОРМИАТА И АЗИДА НАТРИЯ

Heterocyclisation of  $\alpha$ -aminoacids with triethyl orthoformate and sodium azide in acetic acid has been investigated. It has been shown that valine, leucine, methionine, tyrosine, tryptophan, glutamic and 2-amino-2-phenylacetic acids undergo transformation of amine group into tetrazol-1-yl one giving corresponding derivatives of tetrazol-1-ylacetic acid, whereas cystine and cysteic acid do not react under above mentioned conditions.

Тетразольный цикл входит в состав многих биологически активных соединений, нашедших применение в медицинской практике [1, 2]. Это в первую очередь связано с уникальной структурой данного гетероцикла, который в зависимости от расположения заместителей может выступать в качестве биоизостерического аналога различных функциональных групп [3]. Значения  $pK_A$  и стерические объемы 5-монозамещенных тетразолов **1** близки соответствующим показателям карбоновых кислот, что позволяет использовать тетразол-5-ильную группу в качестве обладающего большей метаболической устойчивостью и во многих случаях меньшей токсичностью биоизостера карбоксильной группы [4]. 1,5-Дизамещенные тетразолы **2** являются пептидомиметиками с фиксированной *cis*-конформацией, что используется при исследовании влияния геометрической изомерии пептидной связи на молекулярное распознавание, а также для целенаправленной модификации пептидов [5].



Одним из удобных путей введения тетразольного цикла в различные структуры является гетероциклизация первичных аминов с триэтилортоформиатом и азидом натрия. Данный процесс используется для синтеза широкого круга 1-монозамещенных тетразолов из первичных аминов [6–22]. При этом гладко протекают, как правило, реакции с участием простейших алкил- и ариламинов. Низкоосновные ариламины и гетариламины [14] не вступают в эту реакцию, а в случае *орто*-фенилендиамин процесс завершается на стадии образования бензимидазола – продукта конденсации триэтилортоформиата с исходным амином [7]. В аналогичных условиях тиосемикарбазид образует 2-амино-1,2,4-триазол [8]. Аминокислоты, как показано на примере  $\beta$ -аланина [6] и таурина [21], также вступают в реакцию гетероциклизации с азидом натрия и триэтилортоформиатом: выход соответствующих 2-(тетразол-1-ил)пропионовой и этансульфоновой кислот составил 80 и 90 %. В ряду  $\alpha$ -аминокислот аминогруппа была замещена на тетразол-1-ильную только в глицине [22] и фенилаланине [8].

\* Авторы статьи – сотрудники лаборатории химии конденсированных сред НИИФХП БГУ.

Целью данной работы является изучение возможностей реакции гетероциклизации широкого круга  $\alpha$ -аминокислот для получения производных тетразол-1-илуксусной кислоты, представляющих интерес для биоскрининга в качестве тетразолильных аналогов  $\alpha$ -аминокислот и полифункциональных лигандов для координационной и супрамолекулярной химии.

#### Экспериментальная часть

Были использованы реагенты и растворители квалификации не ниже «х. ч.» либо дополнительно очищенные. Спектры ЯМР сняты на спектрометре AVANCE-500 с рабочей частотой 500 МГц. ИК-спектры (область  $4000\div 400\text{ см}^{-1}$ ) записывали на спектрометре «Thermo Avatar 330».

**Общая методика синтеза.** К суспензии аминокислоты (0,1 моль) и 7,8 г (0,12 моль) азидата натрия в 45 мл (0,3 моль) триэтилортоформиата при перемешивании добавляли 50 мл ледяной уксусной кислоты, смесь перемешивали в течение 6 ч при  $50\div 60\text{ }^\circ\text{C}$  (в случае валина, лейцина, метионина, триптофана и фениламиноуксусной кислоты) или 48 ч при  $95\div 100\text{ }^\circ\text{C}$  (в случае глутаминовой кислоты и тирозина). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 0,15 моль концентрированной соляной кислоты и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Затем в зависимости от природы аминокислоты остаток перекристаллизовывали или переводили в соответствующую калиевую соль.

**2-Фенил-2-(тетразол-1-ил)-этановая кислота (3a).** Остаток перекристаллизовывали из воды, получали желтоватый аморфный порошок с  $T_{\text{пл}} 155\div 157\text{ }^\circ\text{C}$ . Выход 67 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $D_6$ ): 9,45 (1H, с, HC<sub>тетразол</sub>), 7,50 и 7,42 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6,85 м. д. (1H, с, CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $D_6$ ): 169,3 (COOH), 144,7 (C<sub>тетразол</sub>), 133,6 $\div$ 129,6 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 64,8 м. д. (CH).

**3-Метил-2-(тетразол-1-ил)бутаноат калия (4a).** Остаток растворяли в этаноле, фильтровали, к фильтрату добавляли эквимолярное количество 1M раствора гидроксида калия в этиловом спирте и оставляли при  $5\div 10\text{ }^\circ\text{C}$  на сутки. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получали белый мелкокристаллический порошок с  $T_{\text{пл}} 198\div 200\text{ }^\circ\text{C}$ . Выход 40 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $D_6$ ): 9,29 (1H, с, HC<sub>тетразол</sub>); 4,67 (1H, д, CH); 2,45 (1H, м, CH); 0,81 (3H, д, CH<sub>3</sub>); 0,69 м. д. (3H, д, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $D_6$ ): 168,2 (COO); 144,3 (C<sub>тетразол</sub>); 71,5 (CH); 31,4 (CH); 20,4 (CH<sub>3</sub>); 18,9 м. д. (CH<sub>3</sub>).

**4-Метил-2-(тетразол-1-ил)-пентановая кислота (3c).** Остаток обрабатывали горячим этилацетатом. Образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Получали белый мелкокристаллический порошок с  $T_{\text{пл}} 130\div 132\text{ }^\circ\text{C}$ . Выход 48 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $D_6$ ): 9,32 (1H, с, HC<sub>тетразол</sub>); 4,90 (1H, м, CH); 1,98 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1,14 (1H, м, CH); 0,83 (3H, д, CH<sub>3</sub>); 0,79 м. д. (3H, д, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $D_6$ ): 169,4 (COOH); 143,5 (C<sub>тетразол</sub>); 62,7 (CH); 41,25 (CH<sub>2</sub>); 25,5 (CH); 22,5 (CH<sub>3</sub>); 20,35 м. д. (CH<sub>3</sub>).

**4-Метилтио-2-(тетразол-1-ил)-бутановая кислота (3d).** Остаток перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт – гексан – этилацетат (1:0,1:0,5). Получали гигроскопичный продукт, плавящийся при  $25\div 27\text{ }^\circ\text{C}$ . Выход 59 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $D_6$ ): 9,57 (1H, с, HC<sub>тетразол</sub>); 5,72 (1H, м, CH); 2,50 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2,35 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1,99 м. д. (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $D_6$ ): 169,6 (COOH); 144,1 (C<sub>тетразол</sub>); 59,3 (CH); 30,5 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 14,4 м. д. (CH<sub>3</sub>).

**3-(4-Гидроксифенил)-2-(тетразол-1-ил)-пропановая кислота (3e).** Остаток смешивали с водой, образовавшееся вязкое масло отделяли и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получали маслообразный продукт. Выход 51 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMF- $D_7$ ): 9,29 (1H, с, HC<sub>тетразол</sub>), 6,86 (2H, д, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,66 (2H, д, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 5,29 (1H, м, CH); 3,51 м. д. (2H, дд, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMF- $D_7$ ): 170,0 (COOH); 143,9 (C<sub>тетразол</sub>); 157,4 (C-4); 129,8 (C-2); 127,7 (C-1); 115,5 (C-3); 66,8 (CH); 38,5 м. д. (CH<sub>2</sub>).

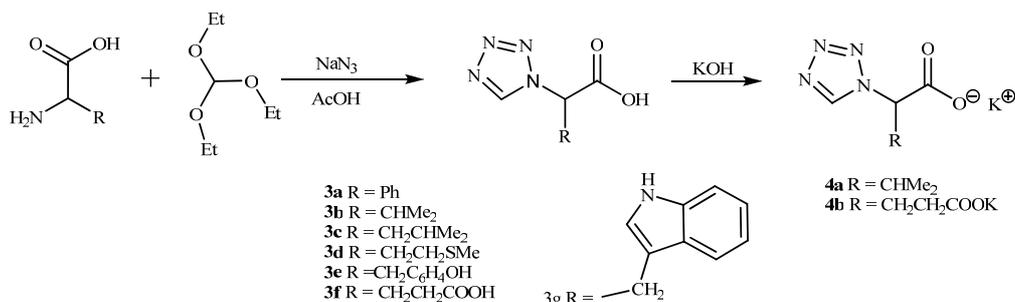
**2-(Тетразол-1-ил)-пентандиоат калия (4b).** Остаток растворяли в этаноле, фильтровали, к фильтрату добавляли эквимолярное количество 1M раствора гидроксида калия в этиловом спирте и оставляли при  $5\div 10\text{ }^\circ\text{C}$  на сутки. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этиловым спиртом, ацетоном и сушили в вакууме при комнатной температуре. Полученный белый мелкокристаллический порошок разлагается при нагревании выше  $220\text{ }^\circ\text{C}$ . Выход 35 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $D_2O$ ): 9,22 (1H, с, HC<sub>тетразол</sub>); 5,28 (1H, м, CH); 2,42 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2,13 м. д. (2H, к, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $D_2O$ ): 174,3 (COO); 144,9 (C<sub>тетразол</sub>); 64,6 (CH), 33,9 (CH<sub>2</sub>); 28,7 м. д. (CH<sub>2</sub>).

**2-(Тетразол-1-ил)-3-(1H-индол-3-ил)-пропановая кислота (3g).** Остаток растворяли в кипящем изопропиловом спирте. Полученный раствор фильтровали горячим и фильтрат осаждали в воду. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме при комнатной температуре. Получали красно-коричневый аморфный порошок с  $T_{\text{пл}} 125\div 127\text{ }^\circ\text{C}$  (с разл.). Выход 31 %.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ): 10,87 (1H, д, COOH); 9,49 (1H, д,  $\text{HC}_{\text{тетразол}}$ ); 6,94÷7,51 (5H, м, индолил); 4,18 (1H, м, CH); 1,15 м. д. (2H, дд,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ): 168,3 (COOH); 144,7 ( $\text{C}_{\text{тетразол}}$ ); 136,5 (C-8); 126,9 (C-9); 124,6 (C-2); 121,8 (C-4); 119,2 (C-5); 118,4 (C-6); 112,0 (C-7); 107,9 (C-3); 62,7 (CH), 27,8 м. д. ( $\text{CH}_2$ ).

### Результаты и их обсуждение

Нами было изучено поведение в реакции гетероциклизации с азидом натрия и триэтилортоформиатом ряда  $\alpha$ -аминокислот, в частности, валина, лейцина, метионина, тирозина, цистина, триптофана, глутаминовой, фениламиноуксусной и цистеиновой кислот. Процесс проводили при температуре 50÷100 °С и мольном соотношении реагентов аминокислота – триэтилортоформиат – азид натрия – уксусная кислота = 1 : 3 : 1,1 : 8, которое, как показано в [8], является оптимальным для синтеза 1-монозамещенных тетразолов.



При постепенном добавлении уксусной кислоты к суспензии азидата натрия и аминокислоты в триэтилортоформиате в начальный момент времени наблюдалось характерное «схватывание» реакционной смеси, что, по-видимому, связано, как и в случае простейших алкил- и ариламинов [6], с образованием соответствующих малорастворимых амидинов. При дальнейшем добавлении кислоты, нагревании и интенсивном перемешивании реакционная смесь, как правило, превращается в однородную систему. Однако в некоторых случаях полного растворения исходных аминокислот достичь не удается. Так, даже при повышении температуры до 100 °С и увеличении времени проведения процесса до 2 сут полного растворения в случае введения в реакцию гетероциклизации цистина, тирозина, цистеиновой и глутаминовой кислот не наблюдалось. В результате цистин и цистеиновая кислота были выделены из реакционной среды в неизменном виде. В опытах с тирозином и глутаминовой кислотой были получены соответствующие продукты тетразолирования с невысокими выходами.

Поскольку целевые производные тетразол-1-илуксусной кислоты **3** в ряде случаев оказались легкоплавкими и гигроскопичными, что затрудняло их корректную идентификацию, полученные соединения были охарактеризованы в виде соответствующих калиевых солей **4**.

Состав и структура всех синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . В частности, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается синглет в области 9,2÷9,6 м. д., что характерно для протона у атома C(5) тетразольного цикла, в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  – пик в области 143÷145 м. д., соответствующий атому углерода 1-монозамещенного тетразольного цикла. В спектрах ИК полученных тетразолильных производных аминокислот **3** и **4** наряду с полосами поглощения заместителей наблюдаются сильные полосы поглощения в области 980÷1100  $\text{cm}^{-1}$ , характерные для валентно-деформационных колебаний тетразольного цикла. Типичной также является сильная полоса поглощения в области 3100÷3150  $\text{cm}^{-1}$ , относящаяся к валентным колебаниям связи СН тетразольного цикла [6, 12, 13].

Таким образом, в настоящей работе впервые было изучено поведение в реакции гетероциклизации с триэтилортоформиатом и азидом натрия ряда  $\alpha$ -аминокислот и показано, что аминогруппа в последних может быть успешно превращена в тетразол-1-ильную.

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. М., 2000. Т. 1, 2.
2. Wittenberger S. // J. Org. Prep. Proced. Int. 1994. Vol. 26. P. 499.
3. Войтехович С. В., Гапоник П. Н., Григорьев Ю. В., Ивашкевич О. А. Химические проблемы создания новых материалов и технологий: Сб. ст. Мн., 2008. Вып. 3. С. 117.
4. Herr R. J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. Vol. 10. P. 3379.
5. Abell A. D. // Lett. Peptide Sci. 2002. Vol. 8. P. 267.
6. Гапоник П. Н., Каравай В. П., Григорьев Ю. В. // Химия гетероцикл. соед. 1985. № 11. С. 1521.
7. Гапоник П. Н., Каравай В. П., Давшко И. Е. и др. // Там же. 1990. № 11. С. 1528.
8. Григорьев Ю. В., Маруда И. И., Гапоник П. Н. // Изв. НАН Беларуси. Сер. хим. наук. 1997. № 4. С. 80.

9. Ichikawa T., Kitazaki T., Matsushita Y. et al. // Chem. Pharm. Bull. 2000. Vol. 48. P. 1947.
10. Voitekovich S.V., Gaponik P.N., Lyakhov A.S., Ivashkevich O.A. // Polish J. Chem. 2001. Vol. 75. P. 253.
11. Гапоник П.Н., Войтехович С.В., Маруда И.И. и др. // Изв. НАН Беларуси. Сер. хим. наук. 2001. № 3. С. 62.
12. Grunert C.M., Weinberger P., Schweifer J. et al. // J. Mol. Str. 2004. Vol. 733. № 1-3. P. 41.
13. Muttenthaler M., Bartel M., Weinberger P. et al. // Ibid. 2005. Vol. 741. № 1-3. P. 159.
14. Войтехович С.В., Воробьев А.Н., Гапоник П.Н., Ивашкевич О.А. // Химия гетероцикл. соед. 2005. № 8. С. 1174.
15. Su W.-K., Hong Z., Shan W.-G., Zhang X.-X. // Eur. J. Org. Chem. 2006. № 12. P. 2723.
16. Mochida T., Shimizu H., Suzuki S., Akasaka T. // J. Organomet. Chem. 2006. Vol. 691. № 23. P. 4882.
17. Potewar T.M., Siddiqui S.A., Lahoti R.J., Srinivasan K.V. // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. № 10. P. 1721.
18. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. // Tetrahedron. 2008. Vol. 64. № 7. P. 1430.
19. Dighe S.N., Jain K.S., Srinivasan K.V. // Tetrahedron Lett. 2009. Vol. 50. № 45. P. 6139.
20. Воробьев А.Н., Барановский А.В., Гапоник П.Н., Ивашкевич О.А. // Журн. орган. химии. 2010. Т. 46. № 2. С. 295.
21. Lyakhov A.S., Grigoriev Y.V., Ivashkevich L.S., Gaponik P.N. // Acta Cryst. 2007. Vol. E63. P. m495.
22. Pat. 2147023 Germany, Cl C07D. 1H-Tetrazoles / Kamiya T., Saita Y. Заявл. 21.09.71. Оpubл. 29.03.73 // Chem. Abstr. 1973. Vol. 79. P. 5346.

Поступила в редакцию 08.06.10.

**Сергей Владимирович Войтехович** – кандидат химических наук, старший научный сотрудник.

**Юрий Викторович Григорьев** – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник.

**Павел Николаевич Гапоник** – доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник.

**Олег Анатольевич Ивашкевич** – академик НАН Беларуси, доктор химических наук, главный научный сотрудник.