

**Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra anorganické a organické chemie**

Syntéza 5-substituovaných tetrazolů a jejich derivátů

**Hradec Králové
květen 2006**

Jaroslav Roh

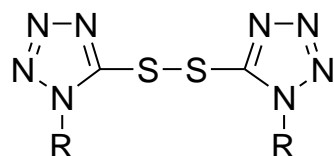
**Za všestrannou pomoc a veškerý
čas, který mi při vypracování
této práce věnoval, děkuji
doc. PharmDr. Alexandru Hrabálkovi, CSc.**

1. Obsah

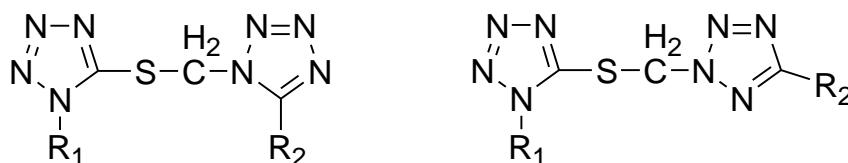
1. OBSAH.....	3
2. ÚVOD A CÍL PRÁCE	5
3. METODICKÁ ČÁST.....	8
3.1. SYNTÉZA 5-SUBSTITUOVANÝCH TETRAZOLŮ.....	9
3.2. PŘÍPRAVA DRASELNÝCH SOLÍ VÝCHOZÍCH LÁTEK	10
3.3. JEDNOKROKOVÁ SYNTÉZA CÍLOVÝCH STRUKTUR.....	10
3.4. DVOUKROKOVÁ SYNTÉZA CÍLOVÝCH STRUKTUR ZA POUŽITÍ BROMCHLORMETHANU.....	11
3.4.1. <i>Syntéza substituovaných tetrazol-5-yl(tetrazol-2(1)-ylmethyl)sulfidů.....</i>	<i>11</i>
3.4.2. <i>Syntéza 5-substituovaných 2(1)-(aryloxymethyl)tetrazolů</i>	<i>12</i>
3.5. SYNTÉZA 5-SUBSTITUOVANÝCH 2(1)-(CHLORMETHYL)TETRAZOLŮ	13
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	14
4.1. PŘÍPRAVA 5-SUBSTITUOVANÝCH TETRAZOLŮ	16
4.1.1. <i>Příprava 5-(4-nitrofenyl)tetrazolu</i>	<i>16</i>
4.1.2. <i>Příprava 5-[3-(acetamido)fenyl]tetrazolu</i>	<i>17</i>
4.1.3. <i>Příprava methylesteru tetrazol-5-ylctové kyseliny</i>	<i>19</i>
4.2. PŘÍPRAVA DRASELNÝCH SOLÍ VÝCHOZÍCH LÁTEK	20
4.3. JEDNOKROKOVÁ PŘÍPRAVA CÍLOVÝCH STRUKTUR.....	21
4.3.1. <i>Příprava 2(1)-(fenoxyethyl)-5-(4-nitrofenyl)tetrazolu</i>	<i>21</i>
4.3.2. <i>Příprava 2(1)-(4-acetylfenoxyethyl)-5-(4-nitrofenyl)tetrazolu.....</i>	<i>22</i>
4.3.3. <i>Příprava 2(1)-(3-nitrofenoxyethyl)-5-(4-nitrofenyl)tetrazolu</i>	<i>23</i>
4.3.4. <i>Příprava 2(1)-(fenylsulfanylmethyl)-5-(4-nitrofenyl)tetrazolu</i>	<i>24</i>
4.3.5. <i>Příprava 1-fenyltetrazol-5-yl[5-(4-nitrofenyl)tetrazol-2(1)-ylmethyl] sulfidu.....</i>	<i>25</i>
4.4. DVOUKROKOVÁ PŘÍPRAVA CÍLOVÝCH STRUKTUR ZA POUŽITÍ BROMCHLORMETHANU	26
4.4.1. <i>Příprava 1-fenyltetrazol-5-yl[5-(4-nitrofenyl)tetrazol-2(1)-ylmethyl] sulfidu</i>	<i>27</i>
4.4.2. <i>Příprava 5-substituovaných 2(1)-(aryloxymethyl)tetrazolů</i>	<i>30</i>
4.5. PŘÍPRAVA 5-SUBSTITUOVANÝCH 2(1)-(CHLORMETHYL)TETRAZOLŮ	31
4.5.1. <i>Příprava 5-(4-nitrofenyl)-2(1)-(chlormethyl)tetrazolu</i>	<i>31</i>
5. DISKUSE	33
6. ZÁVĚR.....	36
7. POUŽITÁ LITERATURA	38

2. Úvod a cíl práce

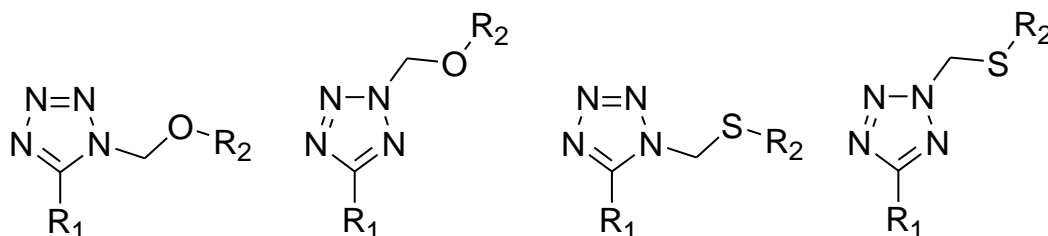
Na katedře anorganické a organické chemie je již delší dobu věnována pozornost derivátům tetrazolů, obzvláště pak sloučeninám odvozeným od 5-sulfanyltetrazolu. U těchto látek byly sledovány jejich biologické vlastnosti *in vitro* a ukázalo se, že některé z připravených derivátů tetrazolů vykazují antituberkulotickou aktivitu blížíci se aktivitě p-aminosalicylové kyseliny. Nejvyšší účinnost vykazovaly substituované bis(tetrazol-5-yl)disulfidy¹.



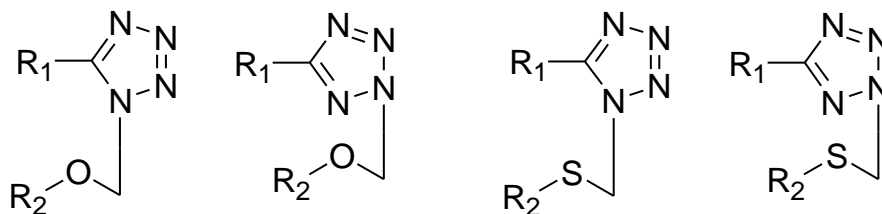
Prvním cílem této práce bylo najít metodu syntézy isosterních sloučenin typu substituovaných tetrazol-5-yl(tetrazol-2(1)-ylmethyl)sulfidů (dále jen „cílová struktura“), tzn. zaměnit jedno tetrazol-5-ylsulfanylové uskupení za isosterní tetrazol-2(1)-ylmetylenové uskupení.



Druhým cílem této práce bylo vyvinout metodu syntézy 5-substituovaných 2(1)-(aryloxymethyl)tetrazolů a 5-substituovaných 2(1)-(arylsulfanylmethyl)tetrazolů (dále jen „cílová struktura“)



Při překreslení těchto látek do následující podoby vidíme nápadnou podobnost s acyklickými nukleosidovými analogy. A to byl také důvod proč jsme se o syntézu těchto látek začali zajímat.

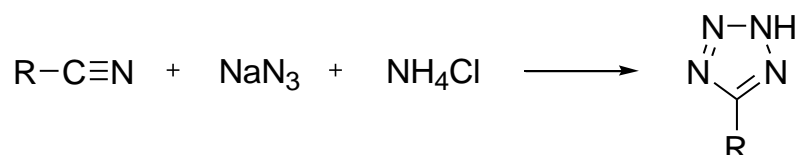


Třetím cílem této práce bylo rozdělení směsi vznikajících regioizomerů pomocí preparativní TLC či HPFC.

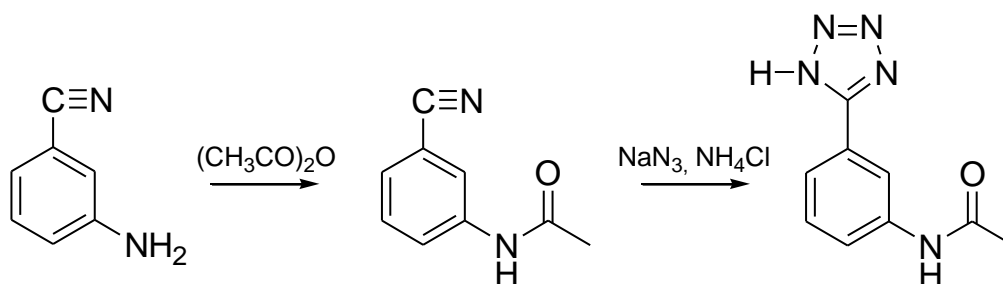
3. Metodická část

3.1. Syntéza 5-substituovaných tetrazolů

Příprava 5-substituovaných tetrazolů je v literatuře popsána několika způsoby. V naší práci jsme se rozhodli použít již starší, poměrně jednoduchý postup dle Finnegana². Při této metodě vycházíme z nitrilů, které reakcí s azidem sodným a chloridem amonným v dimethylformamidu poskytují příslušný 5-substituovaný tetrazol.



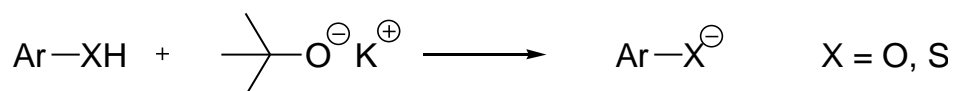
Výše výtěžků této reakce je podmíněna mírou deaktivace nitrilové skupiny, jelikož reakce probíhá nukleofilním cykloadičním mechanismem. Čím vyšší je tedy parciální kladný náboj na atomu uhlíku nitrilové skupiny, tím vyšší výtěžek tetrazolu můžeme očekávat. Proto při reakci m-aminobenzonitrilu byla nejprve aminoskupina deaktivována acetylací acetanhydridem a až takto pozměněný nitril byl podroben reakci s azidem sodným a chloridem amonným.



Pro následující syntézy derivátů 5-substituovaných tetrazolů byl za výchozí látku zvolen 5-(4-nitrofenyl)tetrazol, a to pro deaktivaci tetrazolového jádra nitroskupinou a tím stíženou reaktivitu coby nukleofilního činidla. Proto při vyhledání takových reakčních podmínek, při kterých budou reakce s 5-(4-nitrofenyl)tetrazolem poskytovat dostatečné výtěžky, budeme moci očekávat ještě lepší výsledky u reakcí s tetrazoly aktivovanými. Druhým důvodem volby 5-(4-nitrofenyl)tetrazolu je zvýšená nukleofilita atomu dusíku č. 2 a tím i přednostní vznik 2-izomerů cílových struktur³.

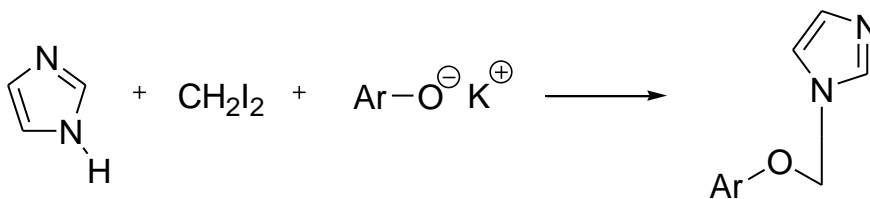
3.2. Příprava draselných solí výchozích látek

Pro další reakce bylo potřeba převést získané tetrazoly na jejich draselné soli. Toho bylo docíleno reakcí s *tert*-butoxidem draselným v 99,9% ethanolu. Takto byly navíc připraveny draselné soli některých fenolů, thiofenolu a 5-sulfanyltetrazolů, které byly také použity v následujících reakcích.

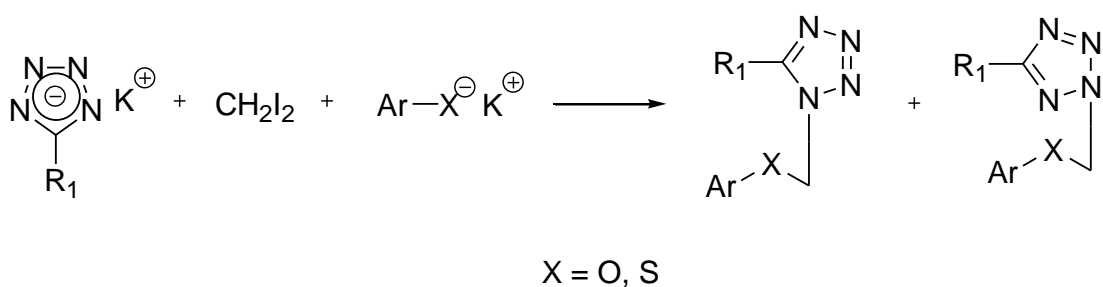


3.3. Jednokroková syntéza cílových struktur

Pro syntézu cílových struktur 5-substituovaných 2(1)-(aryloxymethyl)tetrazolů, 5-substituovaných 2(1)-(arylsulfanylmethyl)tetrazolů a tetrazol-5-yl(tetrazol-2(1)-ylmethyl)sulfidů jsme se nechali inspirovat prací Khalafi-Nezhada⁴ zabývající se jednokrokovou syntézou acykloaromatických nukleosidových analogů. Tato metoda spočívá v reakci dusíkatého heterocyklu (imidazol, benzimidazol) s diiodmethanem a substituovaným fenolátem draselným v acetonitrilu. Autoři uvádějí výtěžky cílových sloučenin okolo 50 %.



Výtěžky vedlejších produktů, především symetrických sloučenin vzniklých náhradou obou atomů jódu shodným substituentem, jsou dle této práce minimální. Proto jsme přistoupili k modifikaci této metody – jako dusíkatý heterocykl jsme použili draselnou sůl 5-(4-nitrofenyl)tetrazolu a kromě substituovaných fenolátů jsme navíc použili thiolát a tetrazol-5-ylthiolát.

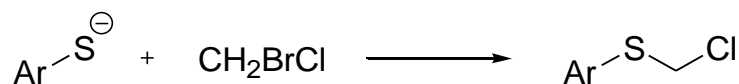


3.4. Dvoukroková syntéza cílových struktur za použití bromchlormethanu

3.4.1. Syntéza substituovaných tetrazol-5-yl(tetrazol-2(1)-ylmethyl)sulfidů

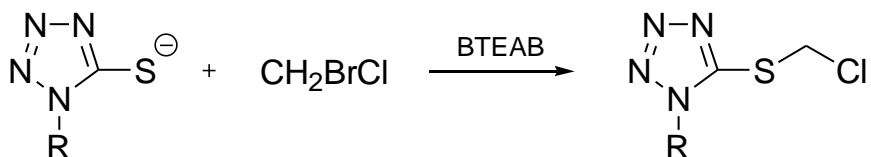
Syntéza 1-substituovaného 5-(chlormethylsulfanyl)tetrazolu

Tato syntéza byla prováděna dle Goralského a Burka⁵, kteří ve své práci prezentují reakce aromatických a heteroaromatických thiolátů s bromchlormethanem za výhradního vzniku (chlormethyl)sulfanyl derivátů příslušných aromátů a heteroaromátů.



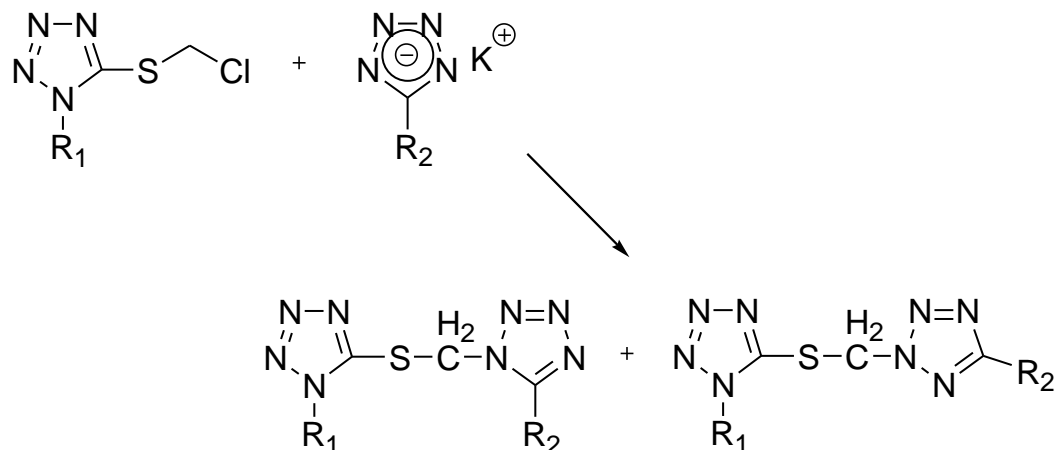
Goralski a Burk⁵ ve své práci s bromchlormethanem použili jako katalyzátoru fázového přenosu benzyltriethylamonium-bromid. Pro značnou cenu tohoto PTC jsme se rozhodli ho sami připravit reakcí benzylbromidu s triethylaminem v diethyletheru.

V našem případě jsme nechali reagovat 1-substituovaný tetrazol-5-ylthiolát draselný za přítomnosti benzyltriethylamonium-bromidu s bromchlormethanem jako rozpouštědlem za vzniku 1-substituovaného 5-(chlormethylsulfanyl)tetrazolu.



Syntéza substituovaného tetrazol-5-yl(tetrazol-2(1)-ylmethyl)sulfidu

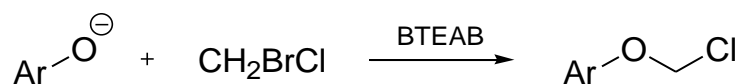
1-substituovaný 5-(chlormethylsulfanyl)tetrazol jsme poté nechali za různých podmínek reagovat s draselnou solí 5-substituovaného tetrazolu za vzniku jedné z cílových struktur, substituovaného tetrazol-5-yl(tetrazol-2(1)-ylmethyl)sulfidu.



3.4.2. Syntéza 5-substituovaných 2(1)-(aryloxymethyl)tetrazolů

Syntéza chlormethoxyaromátů

Po vzoru syntézy (chlormethyl)sulfanyl aromátů dle Goralského a Burka⁵ jsme přikročili k reakci substituovaných fenolátů za přítomnosti benzyltriethylamonium-bromidu v bromchlormethanu za vzniku chlormethoxyaromátů.

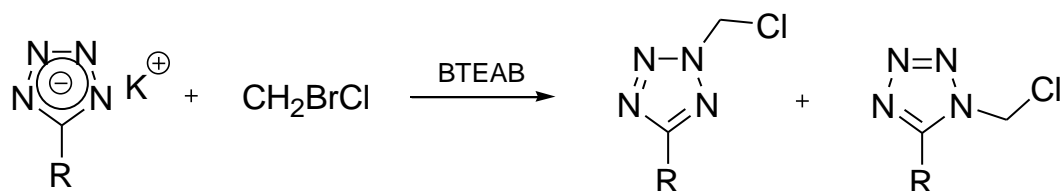


Syntéza 5-substituovaných 2(1)-(aryloxymethyl)tetrazolů

K původně zamýšlené reakci chlormethoxyaromátů s draselnou solí 5-substituovaného tetrazolu za vzniku cílové struktury, 5-substituovaného 2(1)-(aryloxymethyl)tetrazolu, nedošlo pro selhání předchozího kroku syntézy.

3.5. Syntéza 5-substituovaných 2(1)-(chlormethyl)tetrazolů

Opět po vzoru reakce Goralského a Burka⁵ jsme zahřívali draselnou sůl 5-substituovaného tetrazolu za přítomnosti benzyltriethylamonium-bromidu v bromchlormethanu za vzniku 5-substituovaného 1(2)-(chlormethyl)tetrazolu.



4. Experimentální část

Všechny použité chemikálie byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich a nebyly dále čištěny.

Rozpouštědla, která byla použita v reakcích či jako součást mobilních fází, byla zakoupena u firmy Lach-Ner Neratovice.

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku při rychlosti zahřívání 4°C/min. a nejsou korigovány.

NMR spektra připravených látek byla měřena v CDCl₃ a v DMSO na přístroji Varian Mercury-Vx BB 300 pracujícím při 300 MHz pro ¹H a 75 MHz pro ¹³C. Chemické posuny byly měřeny jako hodnoty δ v pars per milion (ppm) a byly nepřímo vztaženy k tetramethylsilanu jako standardu.

Tenkvrstvé chromatografie byly prováděny na deskách Silufol UV 254.

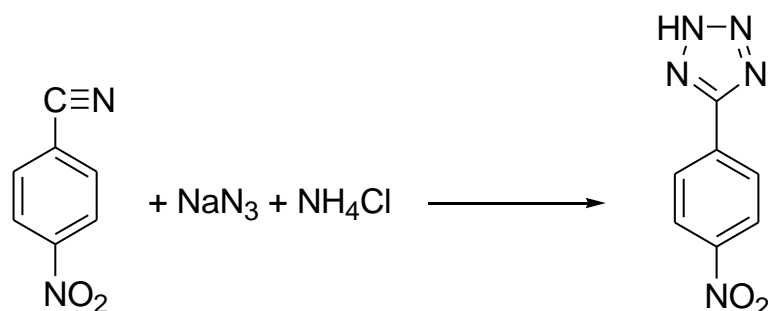
Tenkvrstvá preparativní chromatografie byla prováděna na přístroji Chromatotron[®] model 7924T (Harrison research, USA)

Flash chromatografie byla prováděna na přístroji HORIZON[™] HPFC system (Biotage) Jako stacionární fáze při sloupcové chromatografii byl použit Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm).

4.1. Příprava 5-substituovaných tetrazolů

4.1.1. Příprava 5-(4-nitrofenyl)tetrazolu

Schéma:



Postup:

V destilační baňce rozpustíme 5 g (0,034 mol) 4-nitrobenzotrile ve 30 ml DMF. Přidáme 2,4 g (0,037 mol) azidu sodného a 2 g chloridu amonného (0,037 mol). Zahříváme pod zpětným chladičem při teplotě lázně 110-120°C po dobu 3 hodin, kdy na TLC již není patrná výchozí látka (mobilní fáze chloroform/ethylacetát 7:3). Poté vakuově oddestilujeme DMF. Odparek rozpustíme ve 100 ml 5% roztoku NaHCO₃ a extrahujeme chloroformem (třikrát 50 ml). Poté vodnou fází okyselíme konc. HCl na pH = 2, umístíme do lednice ke krystalizaci a vzniklé krystaly poté odfiltrujeme. Rekrystalujeme z vodného ethanolu.

Teoretický výtěžek: 6,45 g

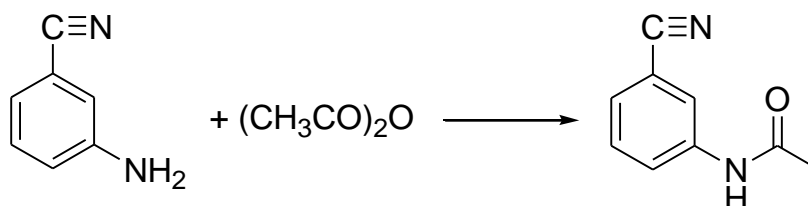
Praktický výtěžek: 6,21 g (96 %) o teplotě tání 224-225 °C

Literatura⁶ uvádí 220 °C (absolutní ethanol)

4.1.2. Příprava 5-[3-(acetamido)fenyl]tetrazolu

1) příprava 3-(acetamido)benzonitrilu

Schéma:



Postup:

5 g (0,042 mol) 3-aminobenzonitrilu rozpustíme ve 20 ml chloroformu. Za stálého míchání přikapáváme ekvimolární množství acetanhydridu (4 ml, 0,042 mol). Poté zahříváme po dobu asi 30 min. na olejové lázni při teplotě lázně 50 °C, dokud je na TLC patrná výchozí látka (mobilní fáze hexan/ethylacetát 4:1).

Poté chloroformový roztok extrahujeme 5% roztokem NaHCO_3 (dvakrát 50 ml) a zahustíme na vakuové odparce. Odparek rekrystalujeme z vodného ethanolu.

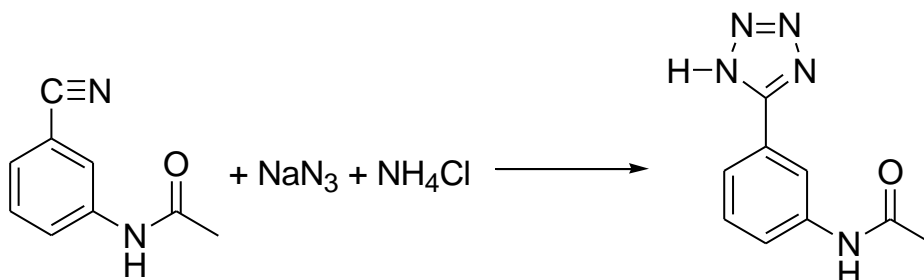
Teoretický výtěžek: 6,78 g

Praktický výtěžek: 6,3 g (93 %) o teplotě tání 129-130 °C

Literatura⁷ uvádí 130-131 °C

2) příprava 5-[3-(acetamido)fenyl]tetrazolu

Schéma:



Postup:

V destilační baňce rozpustíme 6,28 g (0,039 mol) 3-(acetamido)benzonitrilu ve 40 ml DMF. Přidáme 2,79 g (0,043 mol) azidu sodného a 2,33 g (0,043 mol) chloridu amonného. Zahříváme pod zpětným chladičem při teplotě lázně 140 °C po dobu 9 hodin, kdy již výchozí látky dle TLC neubývá (mobilní fáze chloroform/aceton 8:1). Poté vakuově oddestilujeme DMF. Odparek rozpustíme ve 100 ml 5% roztoku NaHCO₃ a extrahujeme chloroformem (třikrát 50 ml). Poté vodnou fází okyselíme konc. HCl na pH = 2, umístíme do lednice ke krystalizaci a vzniklé krystaly poté odfiltrujeme. Rekrystalujeme z 99,9% ethanolu.

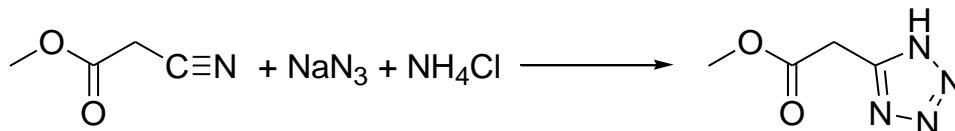
Teoretický výtěžek: 7,97 g

Praktický výtěžek: 6,11 g (77 %) o teplotě tání 253-254 °C s rozkladem

Literatura⁶ uvádí 254-255 °C s rozkladem

4.1.3. Příprava methylesteru tetrazol-5-yloctové kyseliny

Schéma:



Postup:

V destilační baňce smísíme 4,5 ml (0,05 mol) methylesteru kyanooctové kyseliny s 30 ml DMF. Přidáme 3,53 g (0,055 mol) azidu sodného a 2,94 g (0,055 mol) chloridu amonného. Zahříváme pod zpětným chladičem při teplotě lázně 135 °C po dobu 10 hodin. Poté vakuově oddestilujeme DMF. Odparek rozpustíme ve 100 ml 5% roztoku NaHCO₃ a extrahujeme chloroformem (čtyřikrát 50 ml). Poté vodnou fází okyselíme konc. HCl na pH = 2 a extrahujeme horkým ethylacetátem. Spojené ethylacetátové frakce pak zahustíme na vakuové odparce. Produkt rekrystalujeme ze soustavy aceton/ether.

Teoretický výtěžek: 7,2 g

Praktický výtěžek: 0,7 g (10 %) o teplotě tání 150-152 °C

Literatura⁸ uvádí 152-155 °C

4.2. Příprava draselných solí výchozích látek

Obecný postup:

Požadované množství příslušného 5-substituovaného tetrazolu, fenolu, thiofenolu či 5-sulfanyltetrazolu bylo rozpuštěno v 99,9% ethanolu. Poté bylo za stálého míchání přisypáno ekvimolární množství *tert*-butoxidu draselného. Reakční směs se mírně zahřála. Po vychladnutí směsi

- a) se z roztoku vyloučily krystaly příslušné draselné soli, které byly vysušeny ve vakuové sušárně při 50 °C
- b) byl ethanol vakuově odpařen a krystaly příslušné draselné soli byly vysušeny ve vakuové sušárně při 50 °C

Takto byly připraveny:

Kalium-fenolát

Kalium-4-acetylfenolát

Kalium-3-nitrofenolát

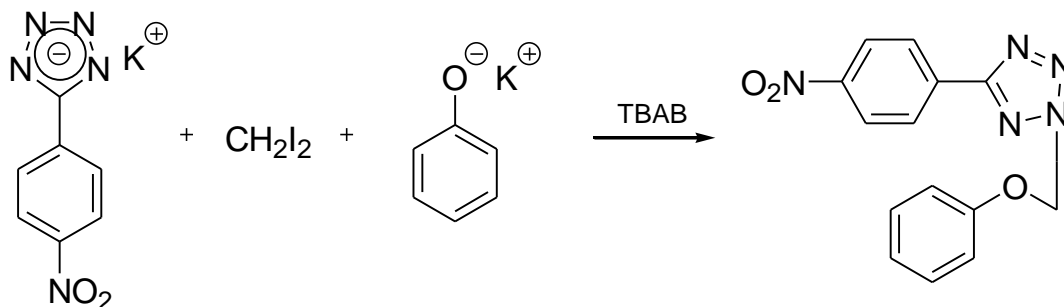
Kalium-5-(4-nitrofenyl)tetrazolát

Kalium-1-fenyltetrazol-5-ylthiolát

4.3. Jednokroková příprava cílových struktur

4.3.1. Příprava 2(1)-(fenoxyethyl)-5-(4-nitrofenyl)tetrazolu

Schéma:



Postup:

0,3 g (1,3 mmol) kalium-5-(4-nitrofenyl)tetrazolátu a 0,18 g (1,3 mmol) kalium-fenolátu bylo rozsuspendováno ve 20 ml suchého acetonitrilu. Poté bylo přidáno 0,1 ml (1,3 mmol) diiodmethanu a katalytické množství tetrabutylamonium-bromidu (0,05 g; 0,015 mmol). Reakční směs byla pod zpětným chladičem zahřívána k varu po dobu 10 hodin. Po ochlazení byl acetonitril vakuově oddestilován, odparek rozpuštěn v 50 ml chloroformu a extrahován destilovanou vodou (třikrát 100 ml) a 5% roztokem Na₂CO₃ (jednou 50 ml). Chloroformová vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a chloroform vakuově oddestilován. Odparek byl dvakrát dělen pomocí FLASH chromatografie (mobilní fáze hexan/ethylacetát 4:1) a byly získány tři frakce, z nichž jednu se podařilo pomocí NMR identifikovat. Touto frakcí byl požadovaný 2-(fenoxyethyl)-5-(4-nitrofenyl)tetrazol.

Teoretický výtěžek: 0,39 g

Praktický výtěžek 2-izomeru: 0,1 g (25%) o teplotě tání 125 °C

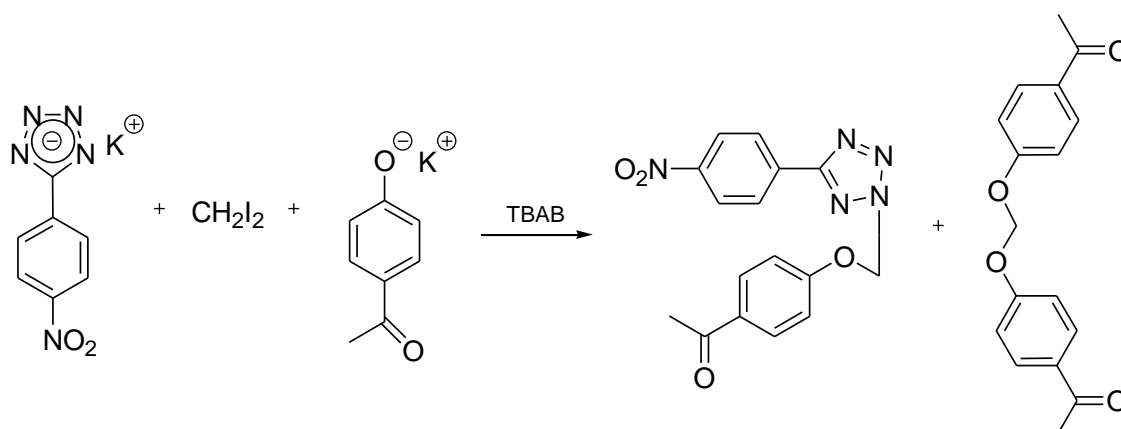
Látka není v literatuře popsána

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (4H, bs, H₂, H₃, H₅, H₆), 7.39-7.29 (2H, m, H₂', H₆'), 7.20-7.06 (3H, m, H₃', H₄', H₅'), 6.52 (2H, s, CH₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 156.0, 149.1, 132.7, 129.9, 127.9, 124.2, 123.7, 116.3, 78.2

4.3.2. Příprava 2(1)-(4-acetylfenoxymethyl)-5-(4-nitrofenyl)tetrazolu

Schéma:



Postup:

0,5 g (2,2 mmol) kalium-5-(4-nitrofenyl)tetrazolátu a 0,38 g (2,2 mmol) kalium-4-acetylfenolátu bylo rozsuspendováno ve 20 ml suchého acetonitrilu. Poté bylo přidáno 0,18 ml (2,2 mmol) diiodmethanu a katalytické množství tetrabutylamonium-bromidu (0,05 g; 0,015 mmol). Reakční směs byla pod zpětným chladičem zahřívána k varu po dobu 10 hodin. Po ochlazení byl acetonitril vakuově oddestilován, odparek rozpuštěn v 50 ml chloroformu a extrahován destilovanou vodou (dvakrát 100 ml) a 5% roztokem Na_2CO_3 (jednou 100 ml). Chloroformová vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a chloroform vakuově oddestilován. Odparek byl rozdělen pomocí FLASH chromatografie (mobilní fáze chloroform/ether 1:1) a byly získány dvě frakce, z nichž jednu se podařilo pomocí NMR identifikovat jako směs požadovaného produktu 2-(4-acetylfenoxymethyl)-5-(4-nitrofenyl)tetrazolu a vedlejšího produktu bis(4-acetylphenoxy)methanu v poměru 4:9. Bohužel se nepodařilo najít mobilní fázi, ve které by obě látky neměly shodné retenční faktory.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.89 (4H, m AA', BB', H3, H5), 7.19-7.11 (4H, m, AA', BB', H2, H6), 5.84 (2H, s, CH_2), 2.56 (6H, s CH_3)

Teoretický výtěžek produktu: 770 mg

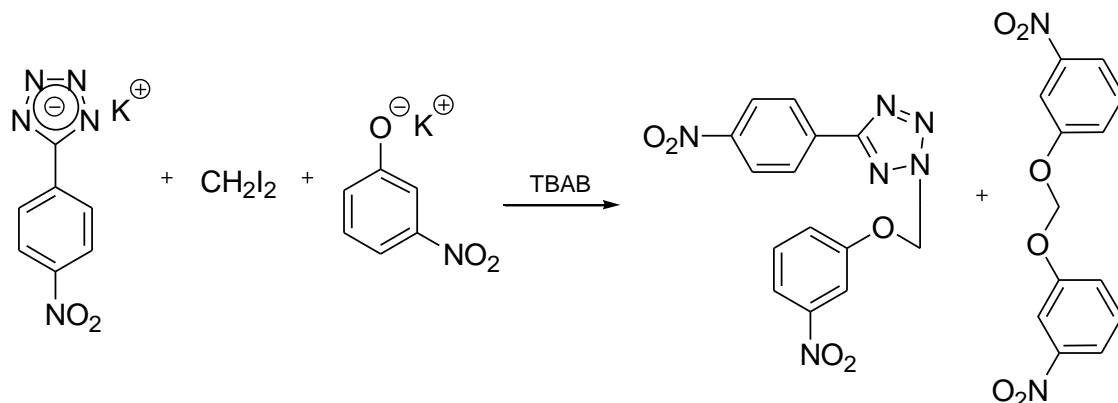
Vypočtený výtěžek produktu: asi 85 mg (11 %)

Teoretický výtěžek bis(4-acetylphenoxy)methanu: 310 mg

Vypočtený výtěžek vedlejšího produktu: asi 195 mg (62 %)

4.3.3. Příprava 2(1)-(3-nitrofenoxymethyl)-5-(4-nitrofenyl)tetrazolu

Schéma:



Postup:

0,5 g (2,2 mmol) kalium-5-(4-nitrofenyl)tetrazolátu a 0,39 g (2,2 mmol) kalium-3-nitrofenolátu bylo rozsuspendováno ve 20 ml suchého acetonitrilu. Poté bylo přidáno 0,18 ml (2,2 mmol) diiodmethanu a katalytické množství tetrabutylamonium-bromidu (0,05 g; 0,015 mmol). Reakční směs byla pod zpětným chladičem zahřívána k varu po dobu 10 hodin. Po ochlazení byl acetonitril vakuově oddestilován, odparek rozpuštěn v 50 ml chloroformu a extrahován destilovanou vodou (dvakrát 100 ml) a 5% roztokem Na₂CO₃ (jednou 100 ml). Chloroformová vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a chloroform vakuově oddestilován. Odparek byl rozdělen pomocí FLASH chromatografie (mobilní fáze hexan/ether 1:1) a byla získána jedna frakce, kterou se podařilo pomocí NMR identifikovat jako vedlejší produkt bis(3-nitrofenoxy)methan.

Teoretický výtěžek produktu: 770 mg

Praktický výtěžek: 0 g (0 %)

Teoretický výtěžek bis(3-nitrofenoxy)methanu: 320 mg

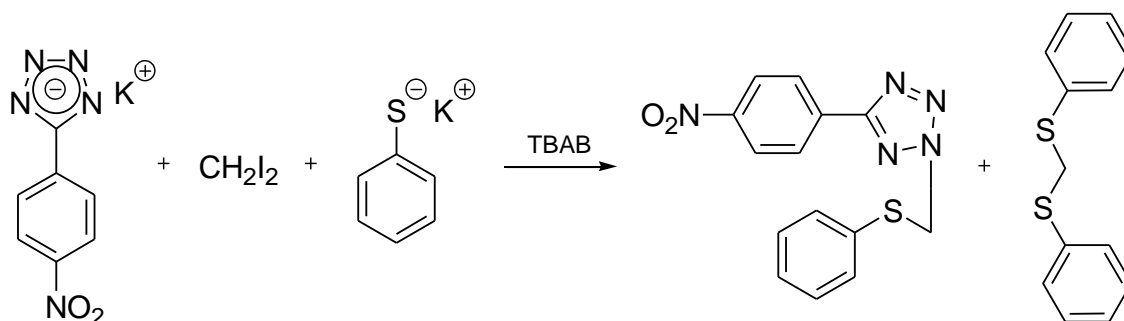
Praktický výtěžek: 150 mg (47 %) o teplotě tání 110-111 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (2H, t, *J*=1.9 Hz, H₂), 7.94 (2H, dt, *J*=7.9 Hz, *J*=1.9 Hz, H₄), 7.50 (2H, t, *J*=7.9 Hz, H₅), 7.47-7.41 (2H, m, H₆), 5.88 (2H, s, CH₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.8, 149.1, 130.3, 122.8, 117.8, 111.1, 90.7

4.3.4. Příprava 2(1)-(fenylsulfanylmethyl)-5-(4-nitrofenyl)tetrazolu

Schéma:



Postup:

0,5 g (2,2 mmol) kalium-5-(4-nitrofenyl)tetrazolátu a 0,32 g (2,2 mmol) kalium-thiofenolátu bylo rozsuspendováno ve 20 ml suchého acetonitrilu. Poté bylo přidáno 0,18 ml (2,2 mmol) diiodmethanu a katalytické množství tetrabutylamonium-bromidu (0,05 g; 0,015 mmol). Reakční směs byla pod zpětným chladičem zahřívána k varu po dobu 10 hodin. Po ochlazení byl acetonitril vakuově oddestilován, odparek rozpuštěn v 50 ml chloroformu a extrahován destilovanou vodou (dvakrát 100 ml) a 5% roztokem Na₂CO₃ (dvakrát 100 ml). Chloroformová vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a chloroform vakuově oddestilován. Odparek byl dvakrát dělen pomocí FLASH chromatografie (mobilní fáze hexan/ethylacetát 19:1, hexan/chloroform 12:1) s neuspokojivým výsledkem. Proto byl posléze rozdělen na chromatotronu (mobilní fáze hexan/chloroform 12:1) a byla získány dvě frakce. První byla vyhodnocena jako rozkladné sírné produkty a druhou se pomocí NMR podařilo identifikovat jako vedlejší produkt bis(fenylsulfanyl)methan.

Teoretický výtěžek produktu: 683 mg

Praktický výtěžek: 0 g (0 %)

Teoretický výtěžek bis(fenylsulfanyl)methanu: 250 mg

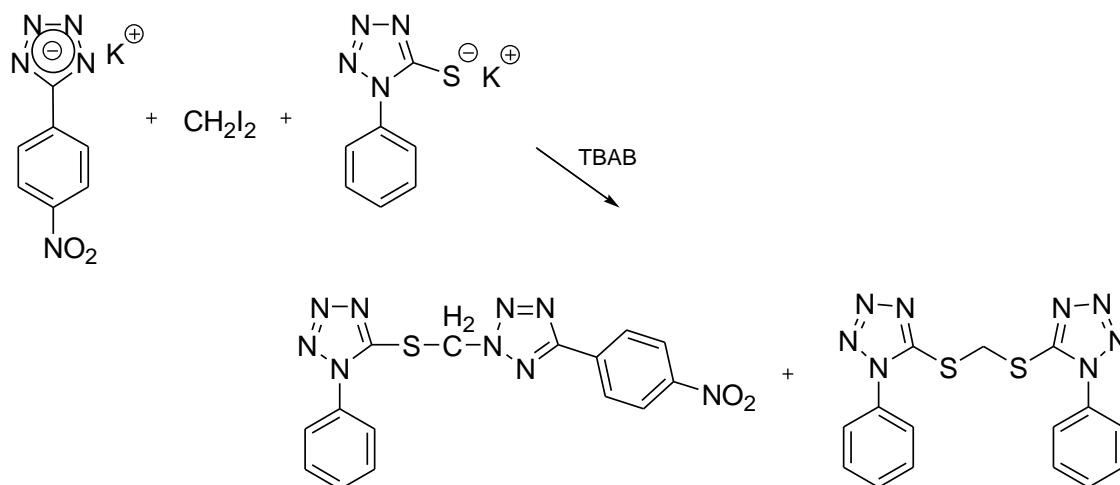
Praktický výtěžek: 98 mg (40 %) o teplotě tání 33-34 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.40 (4H, m, H2, H6), 7.36-7.22 (6H, m, H3, H4, H5), 4.35 (2H, s, CH₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.0, 130.7, 129.0, 127.1, 40.6

4.3.5. Příprava 1-fenyltetrazol-5-yl[5-(4-nitrofenyl)tetrazol-2(1)-ylmethyl]sulfidu

Schéma:



Postup:

0,49 g (2,1 mmol) kalium-5-(4-nitrofenyl)tetrazolátu a 0,46 g (2,1 mmol) kalium-1-fenyltetrazol-5-ylthiolátu bylo rozsuspendováno ve 20 ml suchého acetonitrilu. Poté bylo přidáno 0,17 ml (2,1 mmol) diiodmethanu a katalytické množství tetrabutylamonium-bromidu (0,05 g; 0,015 mmol). Reakční směs byla pod zpětným chladičem zahřívána k varu po dobu 10 hodin. Po ochlazení byl acetonitril vakuově oddestilován, odparek rozpuštěn v 50 ml chloroformu a extrahován destilovanou vodou (dvakrát 100 ml) a 5% roztokem NaHCO_3 (dvakrát 100 ml). Chloroformová vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a chloroform vakuově oddestilován. Odparek byl dvakrát dělen pomocí FLASH chromatografie (mobilní fáze hexan/chloroform/ethylacetát 6:6:1 a 3:3:1). Byly získány dvě frakce, z nichž jednu se podařilo dle NMR identifikovat jako vedlejší produkt bis(1-fenyltetrazol-5-ylsulfanyl)methan.

Teoretický výtěžek produktu: 815 mg

Praktický výtěžek: 0 g (0 %)

Teoretický výtěžek bis(1-fenyltetrazol-5-ylsulfanyl)methanu: 787 mg

Praktický výtěžek: 354 mg (45 %) o teplotě tání 133-135 °C

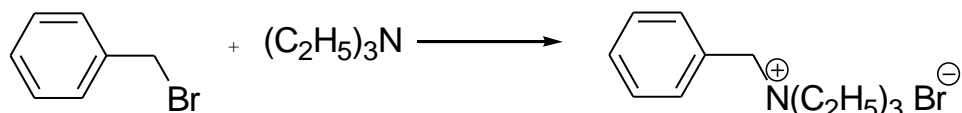
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.47 (10H, m, H2, H3, H4, H5, H6), 5.34 (2H, s, CH_2)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153.0, 133.1, 130.4, 130.0, 123.4, 36.6

4.4. Dvoukroková příprava cílových struktur za použití bromchlormethanu

Příprava benzyltriethylamonium-bromidu

Schéma:



Postup:

V trojhrdlé baňce bylo ve 100 ml suchého diethyletheru rozmícháno 14 ml (0,1 mol) suchého triethylaminu. Reakční směs byla umístěna do chladicí lázně a vychlazena na -10°C. Poté bylo za stálého míchání přikapáno 7 ml (0,06mol) benzylbromidu. V reakční směsi nezaznamenána žádná změna. Až po zvýšení teploty reakční směsi nad 0 °C se z roztoku započaly vylučovat krystaly. Reakční směs byla míchána 3 dny za laboratorní teploty. Poté byly krystaly odfiltrovány, na filtru několikrát promyty suchým diethyletherem a umístěny do exsikátoru.

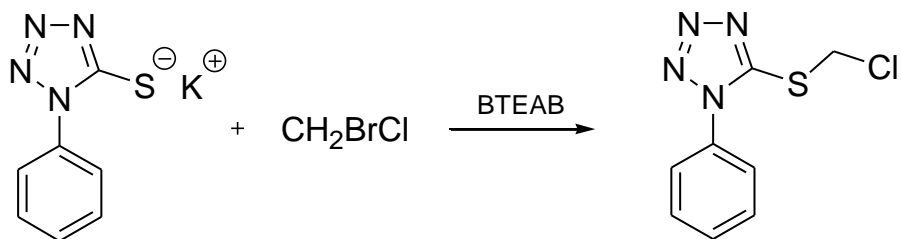
Teoretický výtěžek: 16,3 g

Praktický výtěžek: 12,5 g (77%) o teplotě tání 192-194 °C

Literatura⁹ uvádí 195 °C

4.4.1. Příprava 1-fenyltetrazol-5-yl[5-(4-nitrofenyl)tetrazol-2(1)-ylmethyl] sulfidu

1.krok: Příprava 1-fenyl-5-(chlormethylsulfanyl)tetrazolu



Postup:

Do destilační baňky nalijeme 50 ml (770 mmol) bromchlormethanu a za stálého míchání přidáme 1 g (4,6 mmol) dobře rozetřeného kalium-1-fenyltetrazol-5-ylthiolátu a poté katalytické množství benzyltriethylamonium-bromidu (0,04 g, 0,015 mmol). Reakční směs byla míchána asi 2 hodiny při 40 °C a na TLC (mobilní fáze hexan/ethylacetát 5:1) byl sledován nárůst množství produktu. Po vychladnutí odfiltrujeme vzniklý chlorid draselný a bromchlormethan vakuově oddestilujeme. Odparek rozpustíme ve 100 ml diethyletheru a extrahujeme destilovanou vodou (dvakrát 100 ml). Etherovou frakci vysušíme suchým síranem sodným a vakuově oddestilujeme diethylether. Vzniklé krystaly můžeme rekrystalovat z vodného ethanolu.

Teoretický výtěžek: 1,05 g

Praktický výtěžek: 1,04 g (99%) o teplotě tání 71 °C

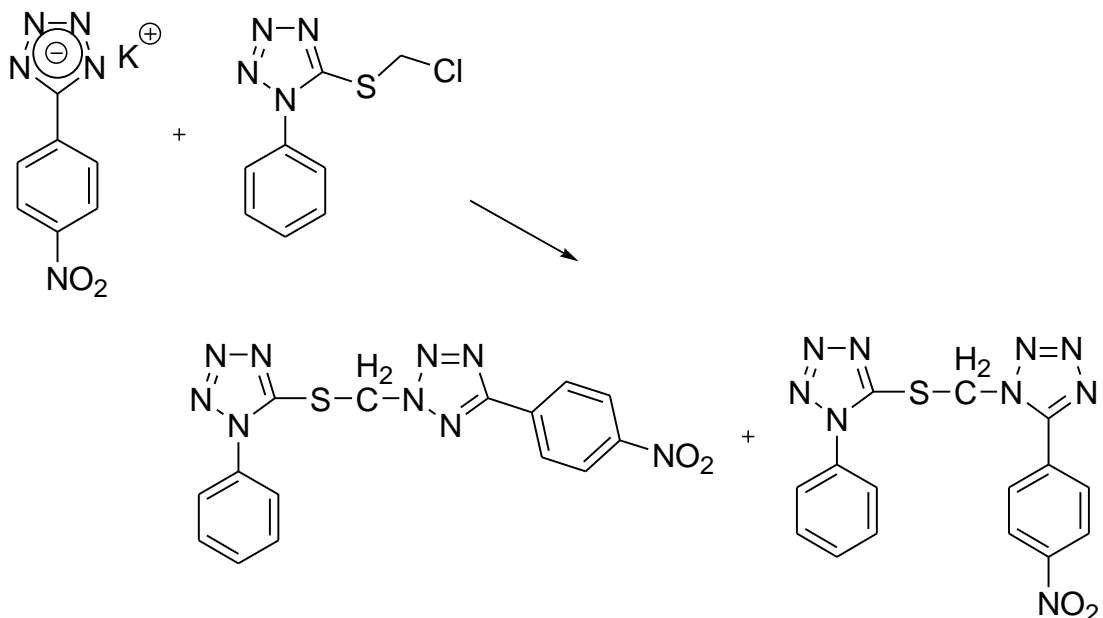
Látka není v literatuře popsána

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.50 (5H, m, H2', H3', H4', H5', H6'), 5.37 (2H, s, CH_2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 151.4, 133.1, 130.6, 130.0, 124.0, 45.4

2.krok: Příprava 1-fenyltetrazol-5-yl[5-(4-nitrofenyl)tetrazol-2(1)-ylmethyl] sulfidu

Schéma:



Postup:

0,3 g (1,3 mmol) 1-fenyl-5-(chlormethylsulfanyl)tetrazolu a 0,4 g (1,7 mmol) kalium-5-(4-nitrofenyl)tetrazolátu se ponechalo reagovat za odlišných podmínek – viz. Tab.1. Po vychladnutí byla reakční směs zahuštěna na vakuové odparce a odparek byl rozpuštěn v 50 ml chloroformu. Chloroformový roztok byl extrahován destilovanou vodou (dvakrát 100 ml) a poté 5% roztokem NaHCO₃ (dvakrát 100 ml). Chloroformová vrstva byla poté vysušena síranem sodným a zahuštěna na vakuové odparce. Odparek byl poté dělen sloupcovou chromatografií a FLASH chromatografií pro oddělení obou izomerů a případně nezreagovaného podílu výchozí látky. Použitá mobilní fáze hexan/ethylacetát 25:10, chloroform/ethylacetát 15:1 a 9:1.

Výtěžky jednotlivých metod přípravy jsou shrnuty v tabulce 2.

Metoda č. 6:

Po vychladnutí reakční směsi v DMF vykrystalovala část 2-izomeru. Tyto krystaly byly odfiltrovány a promyty destilovanou vodou. Poté se pokračovalo dle postupu.

Tab. 1

	Rozpouštědlo	Zahřívání	Čas(hod.), podmínky	poznámky
1	EtOH 99,9%	klasické	10, reflux	
2	EtOH 99,9%	MW	3, 300 W, reflux	
3	CH ₃ CN	klasické	8, reflux	+ TBAB
4	CH ₃ CN	MW	3, 250 W, reflux	+ TBAB
5	CH ₃ CN	klasické + MW	6 + 1, 350 W reflux	▲
6	DMF	klasické	4, 120 – 130 °C	

▲ v tomto případě byl použit 5-(4-nitrofenyl)tetrazol (1,7 mmol) s ekvimolárním
přídavkem triethylaminu.

Tab. 2

	Celkový výtěžek	Výtěžek 2-izomeru	Výtěžek 1-izomeru
1	0 %	-	-
2	0 %	-	-
3	0 %	-	-
4	4 %	4 %	-
5	10 %	9 %	1 %
6	74 %	67 %	7 %

Teoretický výtěžek: 504 mg

Praktický výtěžek metodou 6.: 370 mg (74 %)

z toho 2-izomeru 335 mg (67 %)

o teplotě tání 186-187 °C (z FLASH chromatografie), 191 °C (krystalizace z DMF)

Látka není v literatuře popsána

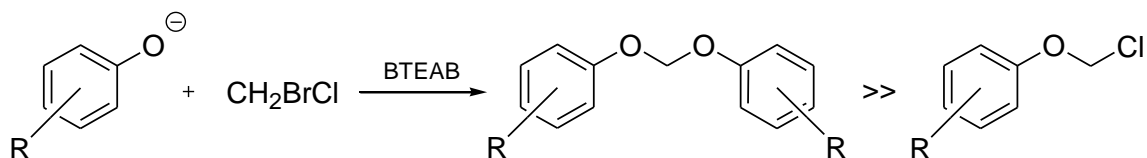
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.45-8.38 (2H, m AA', BB', H3, H5), 8.28-8.21 (2H, m, AA', BB', H2, H6), 7.61-7.54 (5H, m, H2', H3', H4', H5', H6'), 6.58 (2H, s, CH₂)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 163.1, 151.6, 148.9, 132.9, 132.3, 131.0, 130.0, 127.9, 125.1, 124.9, 54.3

4.4.2. Příprava 5-substituovaných 2(1)-(aryloxymethyl)tetrazolů

Příprava chlormethoxyaromátů

1. schéma:

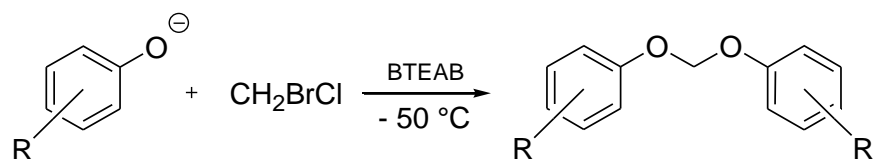


Postup:

0,0028 mol příslušného fenolátu rozmícháme ve 40 ml (0,62 mol) bromchlormethanu a přidáme katalytické množství benzyltriethylamonium-bromidu (0,02 g; 0,007 mmol). Mícháme dvě hodiny za laboratorní teploty.

Dle TLC při porovnání se standarty (z reakcí 4.3.2. a 4.3.3.) vzniká mizivé množství 4-(chlormethoxy)acetofenonu, respektive 4-(chlormethoxy)-3-nitrobenzenu a reakce probíhá převážně jako disubstituce bromchlormethanu – tzn. vzniká bis(4-acetylfenoxy)methan, respektive bis(3-nitrofenoxy)methan.

2. schéma:



Postup:

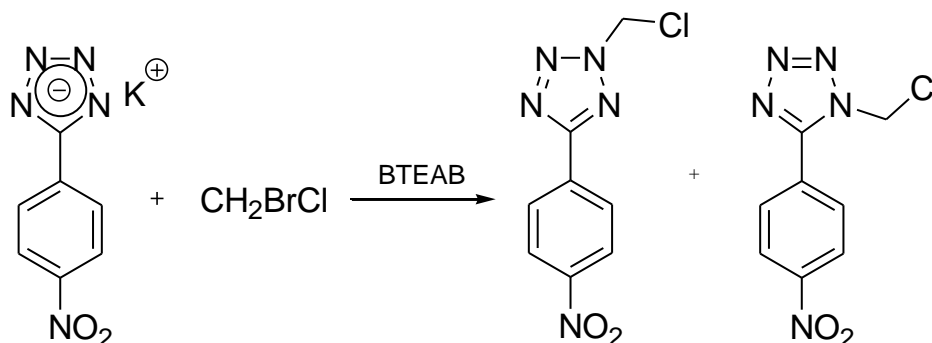
V dusíkové atmosféře přidáme za stálého míchání 0,0028 mol příslušného fenolátu do 40 ml (0,62 mol) bromchlormethanu vychlazeného na -50 °C. Necháme hodinu míchat. Dle TLC nevzniká žádný produkt. Přidali jsme tedy katalytické množství benzyltriethylamonium-bromidu (0,02 g; 0,007 mmol) a nechali suspenzi hodinu míchat. Po této době TLC ukázalo vznik pouze bis(4-acetylfenoxy)methanu, respektive bis(3-nitrofenoxy)methanu.

(mobilní fáze TLC: hexan/ethylacetát 4:1)

4.5. Příprava 5-substituovaných 2(1)-(chlormethyl)tetrazolů

4.5.1. Příprava 5-(4-nitrofenyl)-2(1)-(chlormethyl)tetrazolu

Schéma:



Postup:

Do destilační baňky nalijeme 30 ml (0,46 mol) bromchlormethanu a za stálého míchání přisypeme 0,3 g (1,3 mmol) dobře rozetřeného kalium-5-(4-nitrofenyl)tetrazolátu a poté katalytické množství benzyltriethylamonium-bromidu (0,02 g; 0,007 mmol).

- Reakční směs byla míchána 7 hodin při teplotě varu bromchlormethanu, do doby než dle TLC produktů nepřibývalo.
- Reakční směs byla míchána 2 hodiny při 351W v mikrovlnném reaktoru.

Po vychladnutí směsi bromchlormethan vakuově oddestilujeme. Odparek rozpustíme ve 100 ml diethyletheru a extrahujeme destilovanou vodou (dvakrát 100 ml) a 5% roztokem NaHCO₃ (jednou 100 ml). Etherovou frakci vysušíme suchým síranem sodným a vakuově oddestilujeme diethylether. Odparek rozdělíme pomocí FLASH chromatografie, mobilní fáze hexan/ethylacetát 4:1.

Teoretický výtěžek: 310 mg

Praktický výtěžek:

- 220 mg (71 %) – z toho 2-izomeru 190 mg (62 %) o teplotě tání 142-143 °C
z toho 1-izomeru 20 mg (6 %) o teplotě tání 106-107 °C
- 142 mg (46 %) – z toho 2-izomeru 130 mg (42 %)
z toho 1-izomeru 12 mg (4 %)
se shodnými teplotami tání

Látky nejsou v literatuře popsány

5-(4-nitrofenyl)-2-(chlormethyl)tetrazol

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39-8.36 (4H, m, H2, H3, H5, H6), 6.32 (2H, s, CH_2)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 149.2, 132.3, 128.0, 124.3, 56.0

5-(4-nitrofenyl)-1-(chlormethyl)tetrazolu

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52-8.44 (2H, m AA', BB', H3, H5), 8.16-8.09 (2H, m, AA', BB', H2, H6), 6.13 (2H, s, CH_2)

(produkt je mírně znečištěn)

5. Diskuse

Abych mohl zjistit metodu přípravy zadaných cílových struktur, musel jsem si nejprve připravit výchozí 5-substituované tetrazoly. K tomu jsem si zvolil postup dle Finnegan². Vysoký výtěžek (96 %) za relativně krátký čas při reakci 4-nitrobenzonitrilu prokázal vliv donor-akceptorových vlastností substituentu na průběh reakce.

Při reakci druhého z nitrilů, 3-aminobenzonitrilu, jsme deaktivací aminoskupiny acetylací dokázali zvýšit výtěžek odpovídajícího tetrazolu až na 77 % oproti předpokládanému nižšímu výtěžku dle Finneganovy² práce (např.: 4-aminobenzonitril poskytl pouze 10% výtěžek odpovídajícího tetrazolu).

Reakce třetího z nitrilů, methylesteru kyanooctové kyseliny, proběhla pravděpodobně z daleko vyššího procenta než jak lze usuzovat z nízkého výtěžku produktu (10 %). Problematický krok izolace nastal při vytřepávání produktu z okyselené vodné fáze do horkého ethylacetátu, jelikož methylester tetrazol-5-yl-octové kyseliny je rozpustný ve vodě a jen neochotně přechází do ethylacetátové vrstvy. Postup pro izolaci alifatických tetrazolů dle Finnegan² spočívající v zahuštění okyselené vodné fáze a následné extrakci do ethanolu v tomto případě nelze pro labilitu esterové vazby použít. Zde bych volil zcela jiný postup přípravy, například reakci s azoimidem v benzenu dle Satzinger¹⁰.

Poté jsem přistoupil k jedнокrokové syntéze dle Khalafi-Nezhada⁴. Po první reakci (4.3.1.), z níž jsem získal kýžený produkt, jsem optimisticky pokračoval v této metodě dále a až zpětně z rozborů spekter jednotlivých „produktů“ jsem zjistil svůj omyl. Bohužel se nepotvrdily uváděné výtěžky vedlejších produktů (zdvojených fenolátů přes methylenovou skupinu) do 6 %, naopak se staly jedinými produkty mnou provedených reakcí.

Volba bromchlormethanu pro dvoukrokové syntézy se ukázala velmi vhodnou. Reakce s 1-fenyltetrazol-5-ylthiolátem proběhla kvantitativně a bez vedlejších produktů. Následná reakce 1-(chlormethylsulfanyl)tetrazolu s draselnou solí tetrazolu proběhla nejlépe v DMF a poskytla dobrý výtěžek cílové struktury 1-fenyltetrazol-5-yl[5-(4-nitrofenyl)tetrazol-2-ylmethyl]sulfidu, isosterního s bis(tetrazol-5-yl)disulfidem.

Bohužel i přes trojí přečišťování se zatím nepodařilo dle TLC izolovat 1-izomer produktu v čistém stavu, ale vždy s příměsí 2-izomeru. Proto údaje u výtěžku 1-izomeru nejsou naprosto přesné.

Reakce bromchlormethanu s fenoláty nebyla úspěšná a na rozdíl od thiolátů vznikaly převážně zdvojené fenoláty, při $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ dokonce pouze zdvojené fenoláty. Zdá se, že vznik chlormethoxyaromátu aktivuje methylenovou skupinu pro další nukleofilní atak fenolátu a vznik bis(aryloxy)methanu. Stejného výsledku bylo dosaženo i za použití velkého nadbytku dichlormethanu namísto bromchlormethanu. Bylo by zajímavé tuto reakci vyzkoušet s aktivovanými fenoláty.

Vzhledem k neúspěšnosti metody přípravy cílových struktur přes chlormethoxyaromáty jsem provedl reakci bromchlormethanu přímo s draselnou solí 5-substituovaného tetrazolu. Tato syntéza byla úspěšná a získali jsme oba izomery 5-(4-nitrofenyl)-2(1)-(chlormethyl)tetrazolu. Vyšších výtěžků jsme dosáhli klasickým tepelným zahříváním než při ozáření mikrovlnami, kdy podle TLC vznikal navíc vedlejší, snad rozkladný či disubstituovaný, produkt ($R_f = 0$).

6. Závěr

V této práci se podařilo najít metodu pro přípravu všech zadaných cílových struktur. Vznik 5-(4-nitrofenyl)-2(1)-(chlormethyl)tetrazolu a izolace obou jeho izomerů řeší jak přípravu 5-substituovaných 2(1)-(aryloxymethyl)tetrazolů, tak i 5-substituovaných 2(1)-(arylsulfanylmethyl)tetrazolů a tetrazol-5-yl(tetrazol-2(1)-ylmethyl)sulfidů. Jednoduchou nukleofilní substitucí atomu chloru za fenoláty, thiofenoláty, tetrazolythioláty, ale i za jiné látky s nukleofilní doménou se nám otevírá cesta k syntéze zadaných cílových struktur a k mnoha dalším zajímavým látkám. Pro syntézu tetrazol-5-yl(tetrazol-2(1)-ylmethyl)sulfidů bude vzhledem k vyšším výtěžkům vhodné vycházet z 1-substituovaných 5-(chlormethylsulfanyl)tetrazolů.

7. Použitá literatura

-
- ¹ Vanžura, J.; Hrabálek, A.; Odlerová, Ž.; Waisser, K.; Čeladník, M.; Tetrazoly jako potenciální antituberkulotika, *Českoslov. Farm.*, 34 /7/, 1985, 271-273
- ² Finnegan, W.G. et al.: An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles, *J.Am.Chem.Soc.*, vol.LXXX-III., 1958, 3908-3911
- ³ Koldobskii, G.I.; Ostrovskii, V.A.; *Russ. Chem. Rev.*, 63, 1994, 797-814
- ⁴ Khalafi-Nezhad, A. et al.: One step synthesis of imidazole and benzimidazole acycloaromatic nucleoside analogs, *Tetrahedron*, 58 (2002), 10341-10344
- ⁵ Goralski, Ch.T.; Burk, G.A.: A Convenient Synthesis of (Chloromethyl)thio Aromatics and (Chloromethyl)thio Heteroaromatics, *J.Org.Chem.*, Vol. 42, No. 18, 1977, 3094-3096
- ⁶ McManus, J.M.; Herbst, R.M.: Tetrazole Analogs of Aminobenzoic Acid Derivatives, *J.Org.Chem*, Vol. 24, 1959, 1044-1046
- ⁷ Exner, Bocek: *Collect.Czech.Chem.Comm.*, 38, 1973, 50,53
- ⁸ Raap, Howard: *Can.J.Chem.*, 47, 5, 1969, 813
- ⁹ Hager, Marvel: *J.Am.Chem. Soc.*, 48, 1926, 2695
- ¹⁰ Satzinger, G.: 5-Substituierte und 1,5-Kondensierte Tetrazole, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1960, 638, 159-173