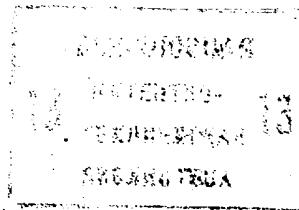




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



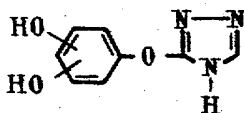
- (21) 3248003/23-04
(22) 20.02.81
(31) 123859
(32) 22.02.80
(33) США
(46) 07.01.84. Бюл. № 1
(72) Вильям Ли Гарбрэкт (США)
(71) Эли Лилли энд Компани (США)
(56) 1. Патент США № 3294551,
кл. 426-548, опублик. 1966.

2. Michael E. Junkg. Количественное деалкилирование алкиловых эфиров обработкой триметилсилилиодидом. J. Org. Chem. 42, 3561, 1977.

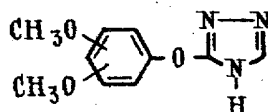
3. Патент США № 3597234,
кл. 426-548, опублик. 1971.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 5-(ДИОКСИФЕНОКСИ)-1Н-ТЕТРАЗОЛОВ ИЛИ СМЕСИ ИХ ИЗОМЕРОВ, ИЛИ НЕТОКСИЧНЫХ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ.

(57) Способ получения 5-(диоксифенокси)-1Н-тетразолов формулы



или смеси изомеров, или нетоксичных, физиологически приемлемых солей, отличающийся тем, что проводят реакцию 5-(диметоксифенокси)-1Н-тетразола формулы



с деметилирующим агентом - безводным хлористым алюминием в количестве 2-5 молей в среде инертного органического растворителя, такого как бензол, при температуре от комнатной до температуры кипения смеси с последующим гидролизом получаемого соединения водным 30%-ным метанолом или иодистым литием в коллидине при температуре кипения смеси с последующим водным гидролизом полученного соединения, или цианистым натрием в диметилсульфоксиде при 170-180° С, или гексаметилдисиланом и иодом в хлороформе при температуре кипения смеси с последующим водным гидролизом полученного соединения, или метионином и метансульфокислотой при температуре от комнатной до 75° С, или метиленхлоридом при -60° С с последующим добавлением BVt_3 , выдержкой реакционной смеси при комнатной температуре 24 ч, гидролизом 30%-ным водным раствором метанола и нагреванием при 36° С с обратным холодильником 2 ч, и при желании выделяют полученные соединения формулы (1) в виде их солей.

Изобретение относится к способу получения новых 5-(диоксифенокси)-тетразолов, которые можно использовать в качестве sweeteners.

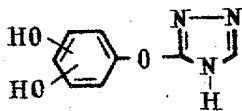
Известны непитательные подслащающие вещества - 5-карбоциклоаминотетразолы и их соли [1].

Эти вещества являются некалорийными и придают сладкий вкус. С помощью таких веществ удается регулировать условия питания людей, страдающих такими заболеваниями, как диабет и ожирение, и которые должны ограничивать потребление природных сахаров. Многие из этих веществ или подслащающих добавок обладают существенными недостатками, такими как горьковатое послевкусие или токсичные побочные явления, при использовании их в концентрациях, необходимых для достижения сладкого вкуса. В любом количестве используют только два типа непитательных подслащающих веществ: сахарины и цикламаты.

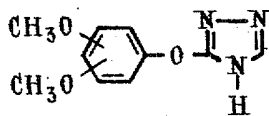
Цель изобретения - получение новых 5-(диоксифенокси)-1H-тетразолов или смеси их изомеров, или нетоксичных, физиологически приемлемых солей, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм.

Способ основан на известной реакции деметилирования [2].

Поставленная цель достигается согласно способу получения 5-(диоксифенокси)-1H-тетразолов общей формулы



или смеси их изомеров, или нетоксичных, физиологически приемлемых солей, заключающемуся в том, что проводят реакцию 5-(диметоксифенокси)-1H-тетразола формулы



с деметилирующим агентом - безводным хлористым алюминием в количестве 2-5 молей в среде инертного органического растворителя (бензол) при температуре от комнатной до температуры кипения смеси с последующим гидролизом полученного соединения водным 30%-ным метанолом или иодистым литием в коллидине при температуре кипения смеси с последующим водным гидролизом полученного соединения, или цианистым натрием в диметилсульфоксиде при 170-180°, или гексаметилдисиланом и

иодом в хлороформе при температуре кипения смеси с последующим водным гидролизом полученного соединения, или метионином и метансульфокислотой при температуре от комнатной до 75° С, или метиленхлоридом при -60° С с последующим добавлением VBr, выдержкой реакционной смеси при комнатной температуре 24 ч, гидролизом 30%-ным водным раствором метанола и нагреванием при 36° С с обратным холодильником 2 ч, и при желании выделяют полученные соединения формулы I в виде их солей.

Соединения формулы (I) используются в качестве подслащающих веществ или заменителей сахара. Эти соединения и/или их соли можно соединять с ароматическими агентами, медицинскими препаратами и другими подслащающими веществами.

Кроме того, соединения формулы (I) или их соли могут использоваться в сочетании с питательными или некалорийными веществами, придавая этим веществам сладкий вкус.

К соединениям формулы I относятся следующие: 5-(2,3-диоксифенокси)-1H-тетразол, 5-(2,4-диоксифенокси)-1H-тетразол, 5-(2,5-диоксифенокси)-1H-тетразол, 5-(2,6-диоксифенокси)-1H-тетразол, 5-(3,4-диоксифенокси)-1H-тетразол и 5-(3,5-диоксифенокси)-1H-тетразол.

Примеры.

Исходные соединения.

Пример А. 5-(2,3-диметоксифенокси)-1H-тетразол.

К смеси 50 г 2,3-диметоксифенола, 35 г бромистого циана и 300 мл эфира при 10-15° С, при перемешивании, по каплям, в течение 30 мин приливают 47 мл триэтиламина. Быстро добавляют раствор 25 г азидата натрия в 100 мл воды и смесь кипятят при перемешивании в течение 1 ч.

Водный слой отделяют и подкисляют концентрированной соляной кислотой. Тяжелое масло, отделившееся из водного слоя, и масло водного слоя собирают путем экстракции эфиром. Эфир выпаривают, и для кристаллизации продукта добавляют хлорбензол, в результате чего получают 5-(2,3-диметоксифенокси)-1H-тетразол. Продукт имеет точку плавления при 94-95° С, выход 17,3 г или 23%. В результате титрования основанием в 66%-ном диметилформамиде получают следующие результаты: рКа 4,58 и кажущийся молекулярный вес (кМВ) 221 (теоретический 222).

Вычислено: С 48,65; Н 4,54; N 25,2

$C_9H_{10}O_3N_4$

Найдено: С 48,63; Н 4,31;

65 N 25,1

Пример Б. 5-(2,6-диметоксифенокси)-1Н-тетразол.

По той же методике, что и в примере А, получают 5-(2,6-диметоксифенокси)-1Н-тетразол, используя в качестве исходного материала 2,6-диметоксифенол. Полученный продукт - 5-(2,6-диметоксифенокси)-1Н-тетразол - имеет точку плавления 180-182° С, выход 62 г (87% от теоретического). КМВ, определенный методом титрования, составляет 266 (по теории 222).

Описанным выше методом получают другие 5-диметоксифенокси-1Н-тетразолы, такие как 5-(2,4 и 2,5-диметоксифенокси)-1Н-тетразол и 5-(3,4- и 3,5-диметоксифенокси)-1Н-тетразол.

Целевые продукты.

Некоторые изомеры соединений 5-(диоксифенокси)-1Н-тетразола формулы (I) образуются в виде смеси с другими изомерами. Вследствие наличия оксигруппы в орто-положении изомеризация протекает между 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразолом и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразолом и между 5-(2,4-диоксифенокси)-1Н-тетразолом и 5-(2,5-диоксифенокси)-1Н-тетразолом.

Смесь 2,3- и 2,6-изомеров можно получить описанным в примере 1 методом. Смесь 2,3- и 2,6-изомеров образуется в том случае, когда в качестве исходного соединения используют либо 5-(2,3-диметоксифенокси)-1Н-тетразол, либо 5-(2,6-диметоксифенокси)-1Н-тетразол. В протонном растворителе, таком как растворитель, необходимый для разрушения комплекса хлористого алюминия и извлечения продукта, изомеры являются таутомерами. Предпочтительными протонными растворителями являются вода и низшие спирты. Отношение 2,3-изомеров к 2,6-изомерам в растворе составляет примерно от 40:60 до 60:40. Если изомеры кристаллизуют из водного раствора, то отношение 2,3-изомеров к 2,6-изомерам составляет порядка 75:25, так как 2,3-изомер менее растворим чем 2,6-изомер и кристаллизуется первым.

Сухую равновесную смесь двух изомеров можно также получить распылительным высушиванием или выпариванием под вакуумом раствора смеси двух изомеров после нагревания раствора в течение нескольких часов.

Пример 1. 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразол.

Смесь 22 г 5-(2,3-диметоксифенокси)-1Н-тетразола или 5-(2,6-диметоксифенокси)-1Н-тетразола, 40 г безводного хлористого алюминия и 300 мл бензола нагревают при 60° С 2 ч в

условиях интенсивного перемешивания. Реакционную смесь разлагают осторожным добавлением 200 мл водного метанола (30%-ный метанол) в целях выделения целевого продукта из комплекса на основе хлористого алюминия.

Продукт экстрагируют этилацетатом. Этилацетат выпаривают, остаток растворяют в 15 мл горячей воды. После этого остаток обрабатывают активированным углем, отфильтровывают и охлаждают. Целевой продукт получают в виде бесцветных кристаллов с температурой плавления 195-200° С в количестве 9,5 г (49% выход). Результаты исследований методами ЯМР, ¹³С ЯМР, элементного анализа, титрования и жидкостной хроматографии высокого давления позволяют идентифицировать продукт как смесь 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола и 5-(2,6-диоксиметокси)-1Н-тетразола. Титрование основанием в 66%-ном диметилформамиде привело к следующим результатам: рК_а 5,04 и 11,87, кмв 200 (194 по теории).

Вычислено: N 28,9

C₇H₆O₃N₄

Найдено: N 28,44

Пример 2. 5-(3,5-диоксифенокси)-1Н-тетразол.

Смесь 38,3 г 5-(3,5-диметоксифенокси)-1Н-тетразола, 68 г безводного хлористого алюминия и 400 мл бензола кипятят 1,5 ч. К смеси хлористого алюминия медленно добавляют смесь 150 мл воды и 30 мл метанола. Затем раствор перемешивают и охлаждают. Водный слой отделяют и экстрагируют этилацетатом. После выпаривания этилацетата образовавшийся продукт кристаллизуют из воды. Вес продукта - 5-(3,5-диоксифенокси)-1Н-тетразола - 28,2 г, температура плавления 191-193° С.

Вычислено: N 24,3

C₇H₆O₃N₄ · 2H₂O

Найдено: N 24,25

Пример 3. 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразол.

Приготавливают смесь 21,1 г ZrI со 100 мл коллидина. К этой смеси добавляют при перемешивании под атмосферой азота 10 г 5-(2,6-диметоксифенокси)-1Н-тетразола. Смесь кипятят с обратным холодильником 18 ч, затем охлаждают. Добавляют 400 мл воды, затем подкисляют концентрированной соляной кислотой. Реакционную смесь трижды экстрагируют этилацетатом, высушивают, обесцвечивают, фильтруют и упаривают, в результате чего получают 4,5 г желтого сиропа. Продукт исследуют методом

ТСХ. Он представляет собой смесь 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразола и 5-(2,3-дигидроксифенокси)-1Н-тетразола. Образовалось также небольшое количество монометильного соединения.

Пример 4. 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразол.

Смесь, состоящую из 10 г 5-(2,6-диметоксифенокси)-1Н-тетразола и 11,0 г цианида натрия в 100 мл диметилсульфоксида, нагревают при 170-180° С 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют стоять 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляют четырехкратным объемом воды, подкисляют концентрированной HCl, экстрагируют этилацетатом, высушивают и упаривают, в результате чего получают 19,6 г сиропа. Методом ЖХВД идентифицировали наличие 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразола. Образовалось также некоторое количество монометильного соединения.

Пример 5. 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразол.

250 мл хлороформа осушают 16 ч. Обеспечивалось протекание реакции практически в безводных условиях. К смеси, содержащей 6,6 г гексаметилдисилана, 22,9 г 1 и 250 мл хлороформа, одной порцией добавляют 10 г 5-(2,6-диметоксифенокси)-1Н-тетразола. Реакционную смесь нагревают до температуры дифлегмации 22 ч. Реакционную смесь гидролизуют с помощью 200 мл воды, экстрагируют хлороформом, а затем водой. Экстракты объединяют, дважды экстрагируют этилацетатом, один раз экстрагируют водой, сушат и выпаривают, в результате чего получают 12 г темного сиропообразного вещества. Методом ЖХВД идентифицированы 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразол.

Пример 6. 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразол.

Смесь, содержащую 2,2 г 5-(2,3-диметоксифенокси)-1Н-тетразола, 5,9 г метионина и 13 мл метансульфоновой кислоты, нагревают при 75° С 52 ч. Реакционную смесь разбавляют четырехкратным объемом воды, экстрагируют дважды этилацетатом, высушивают и выпаривают, в результате чего получают 1,86 г белого твердого вещества. Методом ЖХВД показано наличие 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразола.

Пример 7. 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразол.

Реакцию проводили практически в безводных условиях. Для этого хлористый метилен перед использованием осушили. Хлористый метилен в количестве 350 мл охлаждают на ацетоновой бане с сухим льдом до -60 С и добавляют 25,0 BBr. К этой смеси добавляют 11,0 г 5-(2,6-диметоксифенокси)-1Н-тетразола при перемешивании. Перемешивание продолжают 1,5 ч, затем смесь гидролизуют 200 мл 30%-ного метанола. Реакционную смесь кипятят при 36° С 2 ч. После этого органические растворители отгоняют, оставшуюся водную смесь экстрагируют этилацетатом, сушат и выпаривают, в результате чего получают 2 г белого твердого вещества. Методом ТСХ идентифицировали 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразол.

Соли 5-(диоксифенокси)-1Н-тетразоловых соединений формулы (I) также являются эффективными подслащивающими веществами. Благодаря кислотности этих соединений для получения солей могут быть использованы как неорганические, так и органические основания достаточной основности. В качестве неорганических катионов могут быть использованы ионы натрия, кальция и аммония, тогда как органические основания можно выбирать, например, из аминов и алкалоидов. Поэтому под термином соли подразумеваются соединения с неорганическими и органическими катионами, содержащимися в соединениях тетразола формулы (I).

В частности предпочтительными являются водорастворимые соли, особенно соли, содержащие ионы натрия, кальция и аммония, так как свойство водорастворимости необходимо при использовании таких соединений в качестве подслащивающих веществ. Соли тетразола формулы (I) получают реакцией соединения тетразола с выбранным основанием в среде соответствующего растворителя.

Представленные ниже примеры иллюстрируют способы получения таких солей.

Пример 8. 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол, натриевая соль и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразол, смесь натриевых солей.

Раствор 9,7 г смеси 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразола и 4,2 бикарбоната натрия в 100 мл воды выпаривают (концентрируют) под вакуумом. Твердый остаток представляет

собой смесь натриевых солей изомерных тетразолов, что было установлено методами элементного анализа и жидкостной хроматографии высокого давления. Вес остатка составил 10,8 г, а температура плавления свыше 300° С (с разложением).

Вычислено: N 25,9

$C_4H_5O_3N_4$

Найдено: N 25,5

Пример 9. 5-(2,3-дигидроксифенокси)-1Н-тетразол, натриевая соль.

Смесь 9,7 г 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола и 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразола, 4,2 г бикарбоната натрия и 100 мл этанола кипятят до окончания выделения двуокиси углерода и образования раствора. После охлаждения кристаллический продукт отделяют, собирают и высушивают. Вес продукта составил 3,8 г, температура плавления (с разложением) свыше 250° С. Методом жидкостной хроматографии высокого давления его идентифицируют как натриевую соль 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола. При титровании основанием в 66%-ном диметилформамиде получены следующие результаты: рКа 4,77 и 11,71 и кмв 219 (по теории 216).

Пример 10. 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол, кальциевая соль.

Смесь 9,7 г 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола и 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола, 2,5 г карбоната кальция, 100 мл этанола и 25 мл воды кипятят с обратным холодильником до окончания выделения двуокиси углерода и образования раствора. Раствор отфильтровывают, а затем охлаждают. Таким образом получают 5,5 г кристаллического продукта. Методом жидкостной хроматографии высокого давления установили, что он представляет собой кальциевую соль 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола, температура плавления которого превышает 300° С.

Натриевые и кальциевые соли 2,3-изомера кристаллизуются селективно. Затем если соль подкислить и быстро обработать, то можно извлечь практически 100% 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола.

Пример 11 (способ превращения соли в 2,3-изомер). 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол.

Смесь 2,0 г кальциевой соли 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола и 4,0 мл воды подкисляют концентрированной соляной кислотой. Вес образо-

вавшегося кристаллического осадка составил 1,3 г, а температура плавления (разложение) 198-200° С. Методами 13 С ЯМР и ЖХВД установлено, что это вещество представляет собой 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол.

Непитательные вещества формулы I предлагаемого изобретения обычно включают в состав таблеток или капсул, в такой форме они удобны при использовании с жидкими веществами, (например, кофе), их можно добавлять в расчете на отдельную чашку или стакан. Непитательные вещества формулы (I) можно использовать в виде жидких составов, соответствующее количество которого можно добавлять к твердой или жидкой пище и смешивать с ней перед едой. Кроме того, непитательные подслащивающие вещества формулы (I) предлагаемого изобретения обычно готовят в виде свободнотекущего порошка, который затем можно смешать с orally приемлемым веществом. Можно также вводить активные действующие вещества формулы (I) в заранее приготовленные смеси, такие как смеси для тортов, пудингов, и пищевые полупродукты для домашнего и промышленного приготовления. Кроме того, непитательные подслащивающие вещества можно использовать при переработке веществ, которые являются orally приемлемыми с самого начала или после приготовления, например ветчина и табачные продукты.

Для того, чтобы активные действующие вещества формулы (I) давали необходимый эффект подслащивания вместе с orally приемлемыми веществами, необходимо, чтобы непитательное подслащивающее вещество формулы (I) попало в ротовую полость одновременно с orally приемлемым веществом. Предпочтительно, чтобы такое вещество и подслащивающее вещество смешивались перед попаданием в рот, но это необязательно.

Количество активнодействующего вещества формулы (I), которое будет обеспечивать сладкий вкус, может меняться в широких пределах и зависит от конкретного рациона и назначения подслащивания. Соединения 5-(диоксифенокси)-1Н-тетразола формулы (I) в 100-600 раз слаще сахарозы. 5-(2,3-Диоксифенокси)-1Н-тетразол в 1200 раз слаще сахарозы.

Концентрации сахарозы сравнивали с различными концентрациями соединений тетразола формулы (I) для определения относительной сладости тетразолов. Получили следующее сравнение сладости по сахарозе на пороге чувствительности:

| Соединение | Оценка |
|---|--------|
| Сахароза | 1 |
| 5-(3-Оксифенокси)-1Н-тетразол [31 | 130 |
| Смесь 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразола и 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола | 575 |

Относительная сладость в расчете на пороговые значения для ряда феннокситетразолов составила следующие значения:

| Соединение | Оценка |
|---|--------|
| Сахароза | 1 |
| 5-(2-Оксифенокси)-1Н-тетразол | 100 |
| 5-(4-Оксифенокси)-1Н-тетразол | 100 |
| 5-(3-Оксифенокси)-1Н-тетразол | 200 |
| Смесь 5-(2,6-диоксифенокси)-1Н-тетразола и 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразола | 600 |
| 5-(2,3-диоксифенокси)-1Н-тетразол | 1200 |
| 5-(3,4-Диоксифенокси)-1Н-тетразол | 100 |
| 5-(3,5-Диоксифенокси)-1Н-тетразол | 200 |

Соединения формулы (1) могут быть использованы как самостоятельные подслащающие агенты или совместно с другими подслащающими веществами, такими как сахарины,

цикламаты, дигидрохальконы, монооксифенокси-1Н-тетразолы, 5-карбоциклоаминотетразоловые соединения и декстроэнантиоморфы 6 N-замещенных триптофановых соединений.

Редактор С.Юско Составитель Л.Никулина
 Техред Т.Маточка Корректор С.Шекмар

Заказ 11066/60 Тираж 410 Подписное
 ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4