

На правах рукописи



Мызников Леонид Витальевич

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ
ТИОТЕТРАЗОЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Научный консультант доктор химических наук
Зевацкий Юрий Эдуардович

Официальные оппоненты:

Боярский Вадим Павлович, доктор химических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор

Зырянов Григорий Васильевич, доктор химических наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», профессор

Старосотников Алексей Михайлович, доктор химических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Защита состоится 11 декабря 2019 года в 15.00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 212.230.02 в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26, Белоколонный зал.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) и на сайте СПбГТИ(ТУ) по адресу:

<http://technolog.edu.ru/university/dissowet/autoreferats/file/6902-...html>

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Ученый совет, тел. (812)494-93-75, факс: (812) 712-77-91, e-mail: dissowet@technolog.edu.ru

Автореферат диссертации разослан

Ученый секретарь диссертационного совета

Григорьева Т. А.

ВВЕДЕНИЕ

Тетразолы - это пятичленные гетероциклические соединения, содержащие 4 атома азота. В ряду азолов тетразолы обладают экстремальными характеристиками, наивысшей кислотностью, наименьшей основностью, высокой энтальпией образования, при этом имея достаточно высокую стабильность. Все сказанное выше справедливо и для тетразолов, содержащих атом серы при углероде гетерокольца. Эти соединения нашли практическое применение в медицине, технике и тонком органическом синтезе, что обуславливает рост интереса к этому классу соединений в последние годы.

Химия тетразолов за последние 20 лет отражена в нескольких обзорах общего характера и ряде специальных, посвященных их синтезу и реакциям, физико-химическим свойствам, медицинскому применению и энергоёмким материалам на основе этих соединений. В тоже время специфике реакционной способности, методам синтеза и другим проблемам тиотетразолов до начала нашего исследования не уделялось достойного внимания.

Анализ литературных данных показывает, что несмотря на постоянный рост интереса к тиотетразолам, способы получения этих соединений за последние несколько десятилетий не претерпели существенных изменений. Эти способы базируются на подходах, разработанных более 50 лет назад и обладают рядом существенных ограничений, преодолеть которые можно лишь при наличии новой методологии, базирующейся на доступных исходных соединениях и позволяющей проводить синтезы в мягких условиях.

Большинство современных синтетических работ часто отталкиваются от чисто прикладных задач, в связи с чем за кадром остаются фундаментальные проблемы связи реакционной способности и структуры как известных, так и вновь синтезированных соединений. По-видимому, по этой причине в последние годы не наблюдается сколько-нибудь существенного прогресса в разработке новых эффективных методов функционализации серозамещенных тетразолов.

Данная работа является частью исследований химии тетразолов, проводящихся научной школой Технологического института под руководством профессоров Г. И. Колдобского, И. В. Целинского и В. А. Островского.

Актуальность темы исследования. Тетразолы с серосодержащими заместителями при атоме углерода гетерокольца известны практически с момента открытия самих тетразолов. Несмотря на это, вплоть до 90-х годов XX века эти соединения оставались относительно малоизученными, что было связано преимущественно с малой областью их практического применения. К концу XX века ситуация начала меняться: это случилось после того, как фрагмент тиотетразолов был введен в структуру цефалоспориновых антибиотиков и обнаружено, что 1-фенил-1*H*-тетразол-5-тиол является ингибитором коррозии стали и алюминия, а также может использоваться как антиувалирующее средство в фотографии и при изготовлении киноматериалов.

К настоящему времени соединения, содержащие фрагмент серозамещенных тетразолов, активно изучаются в качестве потенциальных антибактериальных и противораковых препаратов. При этом тиотетразолы могут быть как соединениями лидерами, так и вводиться в целевые соединения для придания им необходимых свойств. Уже несколько десятилетий продолжается поиск противотуберкулезных препаратов на основе этих соединений. В последние годы в этой области достигнуты значительные успехи – было найдено, что 1- и 2-замещенные 5-(3,5-динитробензил)сульфанил-1*H*-тетразолы проявляют высокую активность против микобактерий туберкулеза, в том числе против их лекарственно устойчивых форм.

Практическая значимость серосодержащих тетразолов не исчерпывается их биологической активностью. Указанные соединения нашли применение в тонком органическом синтезе в качестве реагентов для олефинирования альдегидов. Эта реакция оказалась настолько эффективной в синтезе и модификации природных соединений, что получила собственное имя – «реакция Жулиа-Кочински».

В тоже время, несмотря на постоянный рост интереса к рассматриваемым соединениям, способы получения тетразольного цикла, содержащего серу при атоме углерода гетерокольца, за последние несколько десятилетий практически не изменились и обладают рядом значительных недостатков, преодолеть которые можно лишь при использовании новых способов синтеза, основанных на доступных исходных соединениях и позволяющих проводить синтезы при низких температурах при небольшой продолжительности реакции.

Очень часто при рассмотрении реакционной способности серозамещенных тетразолов эти соединения рассматриваются как одни из представителей ряда гетероциклических соединений, содержащих экзоциклический атом серы. Однако, наличие 4 атомов азота в цикле тиотетразолов приводит к значительному изменению физико-химических свойств и реакционной способности этих соединений по сравнению с другими гетероциклическими серозамещенными соединениями.

В связи с этим тиотетразолы представляют значительный интерес в качестве объектов для фундаментальных исследований, а разработка новых селективных методов синтеза и функционализации этих соединений является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования. Одной из наиболее важных проблем химии серозамещенных тетразолов является получение монозамещенных тиотетразолов. К настоящему времени подавляющее большинство методов получения 5-*R*-сульфанил-1*H*-тетразолов и 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов основаны на циклоприсоединении солей азотистоводородной кислоты к тиоцианатам и изотиоцианатам соответственно. Общими недостатками этих методов являются жесткие условия синтеза, способствующие протеканию побочных реакций, что требует дополнительных затрат на очистку получаемых продуктов. С указанными недостатками связаны серьезные сложности в получении тиотетразолов, содержащих высокорекреационные функциональные группы, потребность в которых растет в связи с поиском новых лекарственных препаратов в ряду этих соединений. Кроме того, общей

проблемой синтеза тетразолов является выделение в ходе реакции HN_3 и её летучих солей, накопление которых нежелательно, учитывая их взрывоопасность и токсичность. В то же время, если проблема получения 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолов и 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов в той или иной степени решается, то 2-замещенные тетразол-5-тиолы остаются практически неизученными соединениями.

Анализ литературных данных показывает, что современные методы функционализации монозамещенных тиотетразолов в подавляющем большинстве случаев представлены реакциями алкилирования, в то же время другие методы изучены мало. При рассмотрении реакционной способности этих соединений во многих случаях необходимо учитывать, что серозамещенные тетразолы, содержащие один заместитель, являются амбидентными нуклеофилами.

Цели и задачи работы. Цель настоящего диссертационного исследования состояла в создании теоретически обоснованной методологии направленного синтеза 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолов, 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов и 2-замещенных 2*H*-тетразол-5-тиолов с применением легкодоступных исходных веществ и систематическом изучении их химического поведения в реакциях окисления, нуклеофильного замещения, присоединения к кратным связям и медь-катализируемом кросс-сочетании.

Научная новизна работы. Показано, что каталитическая система NaN_3 - ZnCl_2 , позволяет получать 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолы и 1-замещенные 1*H*-тетразол-5-тиолы из тиоцианатов и изотиоцианатов соответственно в мягких условиях за короткое время. Изучен механизм этой реакции, объяснена роль каждого из компонентов системы. Установлено, что одной из ключевых стадий процесса является образование *in situ* смешанной соли ZnClN_3 , хорошо растворимой в органических растворителях и являющейся донором азид иона и кислотой Льюиса. Сделано предположение и получено экспериментальное подтверждение возможности применения каталитической системы NaN_3 - ZnCl_2 для интенсификации реакций циклоприсоединения азид-иона к кумулированным двойным и концевым тройным связям.

Установлено, что предлагаемый способ синтеза серозамещенных тетразолов из тиоцианатов благодаря мягким условиям позволяет получать сульфанилтетразолы с защитными группами на атоме серы, что привело к разработке нового метода получения 2-замещенных 2*H*-тетразол-5-тиолов.

Изучено окисление 1- и 2-замещенных тетразол-5-тиолов. Показано, что 1-замещенные тетразол-5-тиолы легко вступают в реакцию окислительного десульфирования и могут быть использованы для получения 1-замещенных тетразолов. При проведении десульфирования в присутствии бромиды или йодида цинка(II) с хорошими выходами могут быть получены 1-замещенные 5-бром- и 5-йодтетразолы. Найдено, что отличие от 1-замещенных тетразол-5-тиолов соответствующие 2-изомеры легко окисляются до дисульфидов даже при хранении на воздухе.

Показано, что 1-замещенные тетразол-5-тиолы могут быть легко функционализированы при помощи реакции конденсации с кетонами и хлороформом, а также при взаимодействии с трихлорэтиленом. Обнаружено, что 1-замещенные тетразол-5-тиолы легко вступают в реакции присоединения к двойным и тройным С-С-связям виниловых эфиров и терминальных ацетиленов соответственно. Присоединение к двойной связи виниловых эфиров проходит в отсутствие каких-либо катализаторов, и его скорость связана с рКа исходного тиола. Показано, что 1-замещенные тетразол-5-тиолы отличаются высокой реакционной способностью в реакциях медь-катализируемого кросс-сочетания.

Теоретическая и практическая значимость. Наиболее значимые результаты в данном исследовании получены при изучении механизма влияния солей цинка (II) на реакцию циклоприсоединения азид иона. Показан универсальный характер каталитической системы NaN_3 - ZnCl_2 в органических растворителях в реакциях циклоприсоединения азид иона к гетерокумуленам и терминальной тройной связи. Таким образом, в диссертационной работе создано новое направление в органическом синтезе: разработана теоретически обоснованная методология циклоприсоединения азид-иона к кумулированным двойным и концевым тройным связям в присутствии ZnCl_2 в органических растворителях.

В работе предложены эффективные методики синтеза 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолов, 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов и 2-замещенных 2*H*-тетразол-5-тиолов, позволяющие получать указанные соединения в мягких условиях. Показано, что предложенные методы позволяют синтезировать серозамещенные тетразолы, содержащие реакционноспособные функциональные группы. Предложен однореакторный метод синтеза 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолов из алкилгалогенидов, позволяющий избежать выделения опасных в обращении алкилтиоцианатов. Разработаны методы синтетических модификаций 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолов, 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов и 2-замещенных 2*H*-тетразол-5-тиолов с применением доступных исходных веществ и приводящие к соединениям, интересным с точки зрения их дальнейшего применения.

Получено свидетельство на изобретение «Способ получения 1- C_{1-6} -алкил- и 1-фенил-5-йодтетразолов» - соединений, обладающих биоцидным действием. Синтезирован ряд соединений, проявляющих противотуберкулезную активность, в том числе против лекарственно-устойчивых штаммов микобактерии туберкулеза.

Методология и методы исследования. В данной работе для установления структуры полученных соединений использовались спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , гетероядерная корреляционная спектроскопия ЯМР, элементный анализ, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, а также рентгеноструктурный анализ. Кинетические исследования выполнены с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Положения, выносимые на защиту. Методы синтеза 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолов из тиоцианатов и 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов из изотиоцианатов с

использованием каталитической системы NaN_3 - ZnCl_2 . Теоретическое обоснование предполагаемого механизма реакций с участием системы NaN_3 - ZnCl_2 в органических растворителях.

Новый метод синтеза 2-замещенных 2H-тетразол-5-тиолов с использованием фенацильной защитной группы.

Общие закономерности химического поведения монозамещенных тиотетразолов в реакциях конденсации с кетонами и хлороформом, при взаимодействии с трихлорэтиленом, в реакциях присоединения к кратным связям виниловых эфиров и терминальных ацетиленов и в медь-катализируемом кросс-сочетании.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность экспериментальных результатов и сделанных на их основе выводов подтверждается согласующимися между собой данными, полученными различными и независимыми современными физико-химическими методами анализа. Сформулированные в работе выводы научно обоснованы и соответствуют современным научным представлениям.

Результаты проведенных исследований опубликованы в 42 работах, в том числе в 4 обзорах, 20 статьях в периодических научных изданиях из списка ВАК, 2 статьях в сборниках научных работ и научных журналах, 1 патенте РФ на изобретение.

Основные результаты работы докладывались на 15 конференциях, симпозиумах и съездах всероссийского и международного уровней: Международная конференция Microwave and Flow Chemistry Jolly Bach, Antigua (2009); международная конференция "International Congress on Organic Chemistry", Казань (2011); международная конференции «Frontiers of Organometallic Chemistry FOC-2012», Санкт-Петербург (2012); международная конференция «Современные тенденции развития химии и технологии полимерных материалов», Санкт-Петербург (2012); международная конференция «ОргХим-2013», Санкт-Петербург (2013); III всероссийская конференция «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва (2014); IV научно-техническая конференция молодых ученых «Неделя науки 2014», Санкт-Петербург (2014); Всероссийская конференция «Современные достижения химии непереломных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», Санкт-Петербург (2014); VII Всероссийская молодежная школа-конференция «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул», Иваново (2015); 44th Conference Drug Synthesis and Analysis, Czech Republic, Brno (2015); V научно-техническая конференция «Каталитические технологии» с международным участием «Неделя науки – 2015», Санкт-Петербург (2015); International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015" Lomonosov Moscow State University, Moscow (2015); молодежная школа-конференция по органической химии, Казань (2017); V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии, Владикавказ (2018).

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, где дано обоснование актуальности, научного и практического значения выбранной темы, сформулирована цель исследования, а также трех глав, экспериментальной части,

заклучения и списка цитируемой литературы, включающего 313 наименований. Работа содержит 95 схем, 30 таблиц и 20 рисунков.

1 МЕТОДЫ СИНТЕЗА И РЕАКЦИИ СЕРОЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАЗОЛОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Рассмотрены известные литературные данные по методам синтеза и реакциям монозамещенных тиотетразолов.

2 ПОЛУЧЕНИЕ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ ТИОТЕТРАЗОЛОВ

К настоящему времени подавляющее большинство методов получения 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолов и 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов основаны на реакциях циклоприсоединения солей азотистоводородной кислоты к тиоцианатам и изотиоцианатам соответственно. Общими недостатками этих методов являются довольно жесткие условия синтеза, способствующие протеканию побочных реакций, что требует дополнительных затрат на очистку получаемых продуктов. Кроме того, общей проблемой синтеза тетразолов является выделение в ходе реакции HN_3 и её летучих солей, накопление которых нежелательно, учитывая их взрывоопасность и токсичность. С указанными недостатками связаны серьезные сложности в получении тиотетразолов, содержащих высокореакционные функциональные группы, потребность в которых растет в связи с поиском новых лекарственных препаратов в ряду этих соединений. В то же время, если проблема получения 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолов и 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов в той или иной степени решается, то 2-замещенные тетразол-5-тиолы остаются практически неизученными соединениями.

2.1 Синтез 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолов из тиоцианатов в присутствии солей цинка (II)

Значительный интерес к тетразолам в последние два десятка лет послужил основой для взрывного роста количества публикаций, посвященных синтезу 5-замещенных тетразолов из нитрилов. В качестве катализаторов этой реакции были изучены различные кислоты Льюиса и соли практически всех металлов и переходных элементов таблицы Менделеева. Несмотря на это, анализ литературных данных показывает, что существенного прогресса в синтезе тетразолов за указанных период не произошло – все предлагаемые методы требуют длительного нагрева нитрила в присутствии источника азид-иона и катализатора при температурах 80-210°C. При этом в большинстве публикаций тиоцианаты в качестве исходных субстратов чаще всего не рассматриваются.

Характерной особенностью тиоцианатов и 5-R-сульфанилтетразолов, в отличие от нитрилов и 5-замещенных тетразолов соответственно, является их низкая термическая стабильность. По этой причине синтез 5-R-сульфанилтетразолов нельзя

рассматривать как частный случай получения 5-замещенных тетразолов. Таким образом, проблема синтеза 5-R-сульфанилтетразолов до начала нашего исследования решена не была.

Перед нами встала задача разработки таких условий синтеза 5-R-сульфанилтетразолов, которые позволили бы снизить температуру для предотвращения разложения тиоцианата при сохранении небольшой продолжительности реакции, а также обеспечивали растворимость в реакционной среде как источника азиды, так и органического субстрата.

Поиск оптимальных условий привел к работе К. Б. Шарплесса, посвященной синтезу тетразолов в присутствии солей цинка в воде. Однако метод Шарплесса не решает ряд существенных проблем, среди которых высокая температура и значительная продолжительность реакции, а также выделение в газовую фазу взрывоопасной и токсичной азидоводородной кислоты.

Применение солей цинка в связи с их доступностью, низкой токсичностью, а также из-за особенностей строения были признаны нами наиболее многообещающими реагентами для интенсификации синтеза тетразолов из тиоцианатов. В случае синтеза тетразолов можно предположить, что образование в воде комплексных соединений цинка с молекулами воды может препятствовать активации CN-группы. По этой причине было принято целесообразным отойти от применения воды в качестве реакционной среды в пользу органических растворителей. Дополнительным преимуществом при переходе к неводным средам является хорошая растворимость в реакционной среде органического субстрата.

Влияние растворителя было изучено на примере взаимодействия бензилтиоцианата **1** с NaN_3 в присутствии ZnCl_2 (схема 1). Во избежание термического разложения исходных и конечных продуктов температура была ограничена 50°C . Результаты этого исследования приведены в таблице 1.

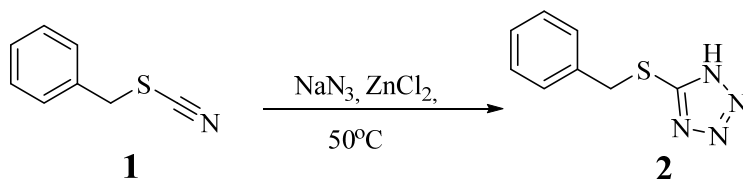


Схема 1 - Модельная реакция синтеза 5-бензилсульфанилтетразола **2** из бензилтиоцианата **1**

Полученные результаты показывают, что для исследуемой реакции каталитическая активность соединений цинка зависит от используемого растворителя. Наилучшей средой для этой реакции оказались алифатические спирты, в то время как растворители, традиционно применяемые в синтезе тетразолов, оказались малоэффективны. Важно отметить, что выходы ожидаемого тетразола оказались заметно ниже при использовании как метилового, так и *трет*-бутилового спиртов, в то же время при проведении реакции в этаноле, изопропаноле, *n*-пропаноле и *n*-бутаноле были получены очень хорошие результаты.

Таблица 1 - Выходы 5-бензилсульфанил-1*H*-тетразола **2** при взаимодействии бензилтиоцианата **1** с NaN₃ (1.2 экв.) в присутствии ZnCl₂ (1 экв.) при 50°C за 1.5 часа

№	Растворитель	Выход, %	№	Растворитель	Выход, %
1	CH ₃ CN	16	8	CH ₃ OH	48
2	ТГФ	Следы продукта	9	EtOH	89
3	ДМСО	Следы продукта	10	<i>i</i> -PrOH	92
4	ДМФА	Следы продукта	11	<i>i</i> -PrOH ^a	90
5	H ₂ O	Следы продукта	12	<i>n</i> -PrOH	88
6	CH ₃ COOH	0	13	<i>n</i> -BuOH	82
7	Ацетон	22	14	<i>t</i> -BuOH	39

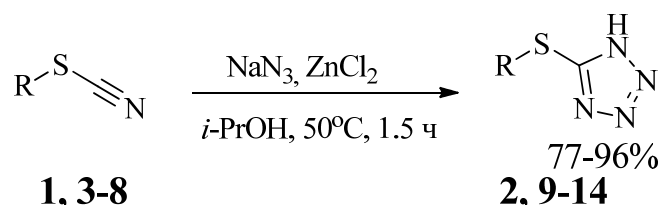
^a Реакция проводилась в условиях микроволнового нагрева

Установлено, что каталитической активностью в рассматриваемой реакции обладают только соли цинка (II). Образование продукта реакции в указанных условиях при использовании в качестве катализаторов хлорида железа (III), хлорида алюминия (III), хлорида палладия (II), хлорида никеля (II), бромиды меди (II), бромиды меди (I), оксида цинка, а также в отсутствии кислоты Льюиса не происходит.

Полное превращение бензилтиоцианата **1** в тетразол за указанное время может быть достигнуто только в присутствии не менее одного мольного эквивалента соли цинка. Это может быть связано с тем, что катион цинка выводится из зоны реакции вследствие низкой растворимости цинковой соли тетразола.

Также было обнаружено, что синтез 5-*R*-сульфанилтетразолов из тиоцианатов может быть осуществлен даже при комнатной температуре. Продолжительность реакции при этом возрастает до 24-35 ч, при сохранении высоких выходов продуктов реакции.

С использованием разработанной методики был синтезирован ряд тиотетразолов (**2**, **10-14**) с различными по структуре заместителями (схема 2). Во всех случаях продукты реакции были получены с высокими выходами. Исключение составил малостабильный тиоцианатоацетамид **15** (схема 3), в случае которого выход тетразола **16** не превысил 50%.



R=Bn **1**, **2**; Ph **3**, **9**; 4-(OH)C₆H₄ **4**, **10**; PhCOCH₂ **5**, **11**; *n*-C₄H₉ **6**, **12**; *n*-C₆H₁₃ **7**, **13**;
CH₂=CHCH₂ **8**, **14**

Схема 2 – Синтез 5-*R*-сульфанилтетразолов из тиоцианатов

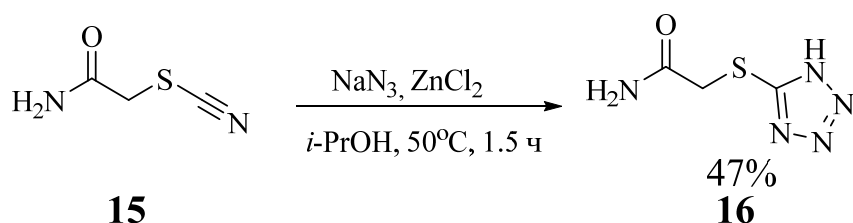
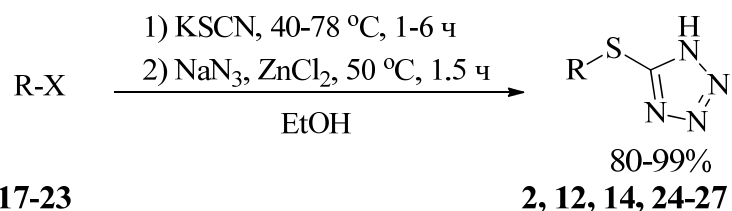


Схема 3 – Синтез тетразола из тиоцианатоацетамида

Получение алкилтиоцианатов и соответствующих 5-алкилсульфанил-1*H*-тетразолов могут быть объединены в одnoreакторном процессе (схема 4). На первом этапе алкилгалогениды **17-23** вводились в реакцию с KSCN в этаноле. После израсходования исходных соединений в реакционную массу добавлялись NaN₃ и ZnCl₂, и реакционная масса перемешивалась еще 1.5 ч при 50°C. В этих условиях 5-алкилсульфанил-1*H*-тетразолы **2, 12, 14, 24-27** были получены с высокими выходами.



R = PhCH₂ **17**(X=Br), **2**; *n*-C₄H₉ **18**(X=Br), **12**; CH₂=CHCH₂ **19**(X=Br), **14**; CH₃ **20**(X=I), **24**; *n*-C₅H₁₁ **21**(X=Br), **25**; X(CH₂)₂X **22** (X=Br), **26**; Циклогексил **23** (X=Br), **27**

Схема 4 - Одnoreакторный синтез 5-R-сульфанилтетразолов из алкилгалогенидов

Так как в синтезе тетразолов важной проблемой является накопление взрывоопасной и токсичной азотистоводородной кислоты, был проведен анализ газовой фазы изучаемой реакции на наличие HN₃. Данные газовой хроматографии показали, что при 50°C в газовой фазе находится не более 0.5% HN₃. Учитывая тот факт, что синтез 5-R-сульфанилтетразолов может проводиться и при более низких температурах, предлагаемый метод можно считать одним из наиболее безопасных способов синтеза тетразолов из тиоцианатов.

2.2 Синтез 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов из изотиоцианатов в присутствии солей цинка (II)

До настоящего времени основным методом получения 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов является кипячение изотиоцианатов в водном растворе азидата натрия. Недостатками этого метода являются относительно высокая температура, значительная продолжительность реакции и низкие выходы при получении тиотетразолов, содержащих высокореакционные функциональные группы.

Высокая эффективность системы NaN₃ - ZnCl₂ позволила нам предположить, что соединения цинка позволят интенсифицировать реакции образования 1-замещенных тетразол-5-тиолов из изотиоцианатов. В таблице 2 приведены результаты, полученные

при изучении влияния растворителя и температуры на модельную реакцию фенилизотиоцианата с системой NaN_3 - ZnCl_2 (схема 5).

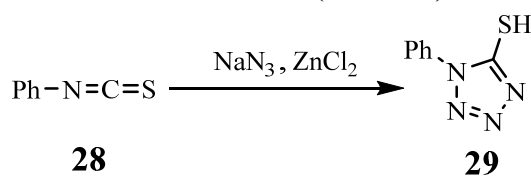


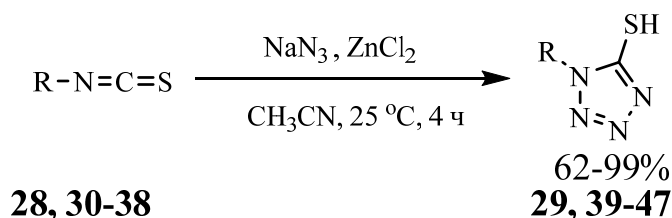
Схема 5 – Модельная реакция синтеза 1-замещенных тетразол-5-тиолов из изотиоцианатов

Таблица 2 - Выходы 1-фенил 1*H*-тетразол-5-тиола **29** при взаимодействии фенилизотиоцианата **1** с NaN_3 (1.2 экв.) в присутствии ZnCl_2 (1 экв.)

№	Растворитель	Температура, °C	Продолжительность, ч	Выход, %
1	<i>i</i> -PrOH	25	4	0
2	<i>i</i> -PrOH	75	1	0
3	EtOH	25	4	0
4	CH_3CN	75	1	98
5	CH_3CN	25	4	99
6	Ацетон	25	4	92
7	ДМФА	25	4	89

Как можно видеть из таблицы при проведении реакции фенилизотиоцианата **28** с NaN_3 в присутствии ZnCl_2 в алифатических спиртах соответствующий тетразол не образуется, то же время, в ацетонитриле при 25°C 1-фенил-1*H*-тетразол-5-тиол **29** образуется с количественным выходом за 4 часа. Оказалось, что в случае изотиоцианатов, в отличие от тиоцианатов, в качестве реакционной среды может быть использован любой полярный апротонный растворитель: 1-фенил-1*H*-тетразол-5-тиол **29** из фенилизотиоцианата **28** был с хорошими выходами получен также в среде ацетона и ДМФА. Различная чувствительность реакций тиоцианатов и изотиоцианатов к растворителю, используемому в качестве реакционной среды, приводит к выводу о различном механизме реакции для указанных субстратов.

При использовании ацетонитрила в качестве реакционной среды нами был получен ряд разнообразно замещенных 1-*R*-тетразол-5-тиолов из ароматических и алифатических тиоцианатов с хорошими выходами (схема 6).



$\text{R} = \text{Ph}$ **28, 29**; CH_3 **30, 39**; $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ **31, 40**; циклогексил **32, 41**; PhCH_2 **33, 42**; PhCH_2CH_2 **34, 43**; 2-(CHF_2O) C_6H_4 **35, 44**; 2-(COOCH_3) C_6H_4 **36, 45**; 1-нафтил **37, 46**; 3-(CH_3O) C_6H_4 **38, 47**

Схема 6 - Синтез 1-замещенных тетразол-5-тиолов из изотиоцианатов

Таким образом, система NaN_3 - ZnCl_2 позволяет решить проблемы препаративного синтеза 5-R-сульфанилтетразолов и 1-замещенных тетразол-5-тиолов из тиоцианатов и изотиоцианатов соответственно. Нами были найдены условия, позволяющие получать целевые соединения при низкой температуре за короткое время с хорошими выходами, без применения трудоемких методов очистки. Предлагаемый метод можно считать одним из наиболее безопасных способов синтеза тиотетразолов из тиоцианатов, так как выделение азидоводородной кислоты при проведении реакции при комнатной температуре незначительно.

2.3 Роль цинка и растворителя в механизме образования тетразолов из органических тиоцианатов и изотиоцианатов в присутствии NaN_3 и ZnCl_2

Значительные преимущества системы NaN_3 - ZnCl_2 в органических растворителях по сравнению с известными методами получения тетразолов из тиоцианатов и изотиоцианатов позволяют предположить, что детальное изучение роли каждого из компонентов даст возможность значительно расширить область её применения.

В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие бензилтиоцианата 1 с NaN_3 в присутствии ZnCl_2 в *i*-PrOH при 40°C (схема 1). В этих условиях реакция является гетерогенной. При исследовании кинетических закономерностей было обнаружено, что при равном мольном соотношении реагентов реакция имеет нулевой порядок по тиоцианату (рис. 1). Это может свидетельствовать о том, что при равном мольном соотношении реагентов стадией, лимитирующей скорость реакции, является растворение одного из реагентов.

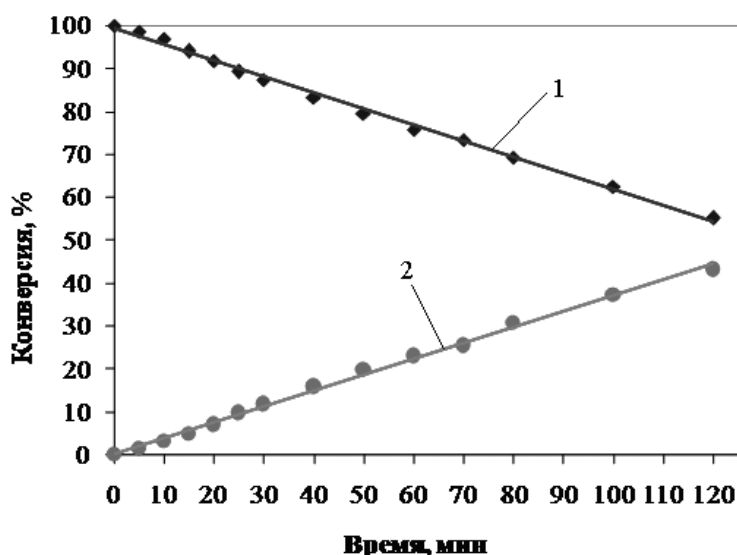


Рисунок 1 - Кинетические кривые расходования бензилтиоцианата (1) и накопления 5-бензилсульфанил-1*H*-тетразола (2) в *i*-PrOH при 40°C при равном мольном соотношении реагентов

При восьмикратном недостатке бензилтиоцианата, (система также является гетерогенной) исчезает линейный характер зависимости расходования реагента и накопления продукта от времени (рис. 2). При этом расчеты показали первый порядок реакции по бензилтиоцианату.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при проведении реакции в изопропиловом спирте с равным мольным соотношением реагентов лимитирующей стадией процесса является образование реакционно-способной частицы, зависящее от растворимости исходных

компонентов реакции. При этом при восьмикратном недостатке бензилтиоцианата скорость химического превращения бензилтиоцианата становится меньше скорости диффузии реагентов к поверхности раздела фаз.

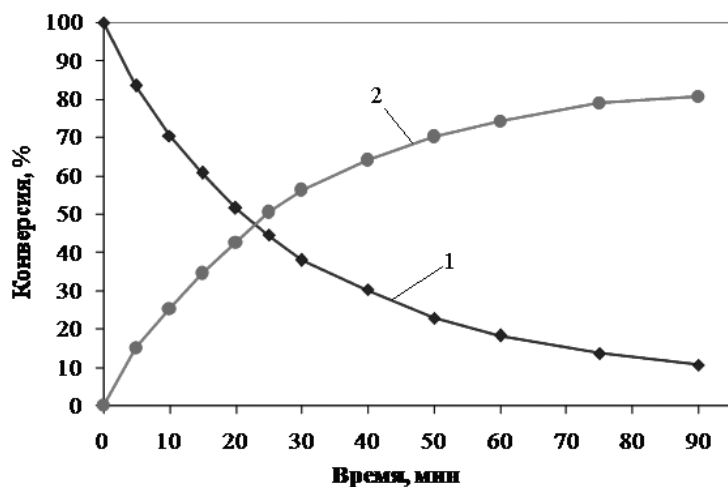


Рисунок 2 - Кинетические кривые расходования бензилтиоцианата (1) и накопления 5-бензилсульфанил-1*H*-тетразола (2) в *i*-PrOH при 40°C при восьмикратном недостатке бензилтиоцианата

Из всех веществ, участвующих в реакции, наименьшей растворимостью в алифатических спиртах обладает NaN₃, и именно его растворение, вероятно, определяет скорость всего процесса.

Изучение взаимодействия NaN₃ и ZnCl₂ в изопропиловом спирте в отсутствии органического субстрата показало, что почти весь загруженный в реакционную массу цинк находится в растворе, а осадок на 95% состоит из NaCl (схема 5).

Таким образом, при получении тетразола в изопропиловом спирте лимитирующей стадией является взаимодействие NaN₃ и ZnCl₂ с образованием NaCl и реакционноспособного интермедиата — смешанной соли цинка ZnClN₃, которая и вступает в реакцию циклоприсоединения к тиоцианату (схема 7).

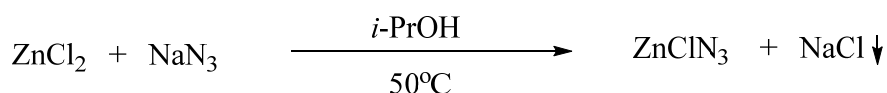


Схема 7 – Взаимодействие NaN₃ и ZnCl₂ в органических растворителях

Также можно предположить, что при использовании в качестве реакционной среды спирта, позволяющего снять диффузионный барьер, продолжительность реакции может быть существенно сокращена.

Действительно, было обнаружено, что все компоненты реакции хорошо растворимы в этиленгликоле (реакция является гомогенной), при этом продолжительность реакции бензилтиоцианата с NaN₃ в присутствии ZnCl₂ может быть сокращена в 3 раза при 50°C. Кроме того, при проведении реакции в этиленгликоле количество соли цинка может быть снижено с 1 до 0.2-0.5 эквивалентов при незначительном увеличении продолжительности реакции.

Однако с практической точки зрения, применение этиленгликоля в качестве реакционной среды в синтезе 5-*R*-сульфанилтетразолов нерационально, что связано с его токсичностью, а также со сложной процедурой выделения продуктов реакции.

Зависимость выхода от структуры спирта (таблица 1) свидетельствует о том, что спирты выступают не только в качестве растворителя, но и в качестве сокатализатора реакции образования тетразолов.

Известно, что органические нитрилы и тиоцианаты легко вступают в реакцию со спиртами в присутствии кислотного катализатора, например HCl, с образованием иминоэфиров (реакция Пиннера). Кроме того, известно, что иминоэфиры легко реагируют с HN₃ с образованием 5-замещенных 1*H*-тетразолов (схема 8).

Мы предположили, что присутствие в реакционной массе соединений цинка способствует образованию интермедиата-иминоэфира.

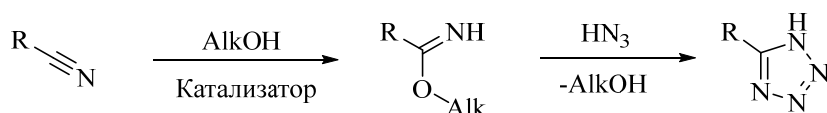


Схема 8 - Получение тетразолов из нитрилов с промежуточным образованием иминоэфиров

Тем не менее, экспериментального подтверждения образования иминоэфиров получить не удалось, поэтому для обоснования данной гипотезы нами были проведены квантово-химические расчеты энергетического профиля реакции на примере простейшего нитрила - ацетонитрила.

Результаты квантово-химических расчетов подтверждают, что лимитирующей стадией процесса образования 5-замещенного 1*H*-тетразола из ацетонитрила и ZnClN₃ в спиртах может быть нуклеофильное замещение эфирной группы в интермедиате-иминоэфире на азидную группу с образованием интермедиата-имидазида, энергия активации которого составляет 45.24 кДж/моль (схема 9).

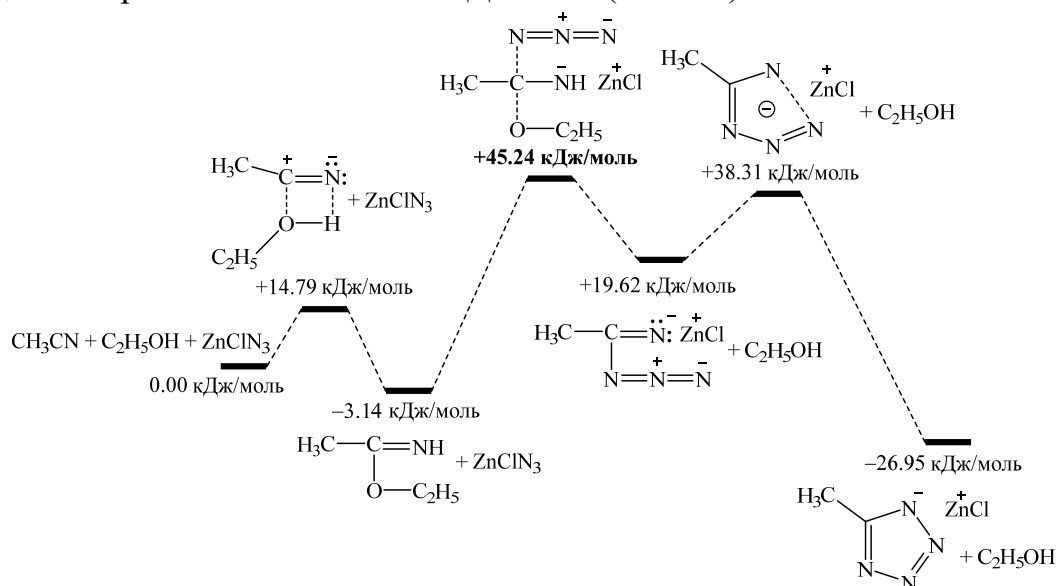


Схема 9 - Энергетический профиль реакции ацетонитрила с NaN₃ в присутствии ZnCl₂ и этанола

В то же время, в отсутствие кислоты Льюиса, когда спирт не присоединяется к неактивированному нитрилу, лимитирующей стадией процесса образования 5-замещенного 1*H*-тетразола из CH₃CN и NaN₃ является присоединение азид-иона к нитрилу с образованием интермедиата-имидазида, активационный барьер которого составляет 96.19 кДж/моль (схема 10).

Таким образом, при взаимодействии азидата натрия и хлорида цинка образуется *in situ* смешанная соль цинка ZnClN_3 , которая выступает как в роли источника азид-ионов, так и в роли кислоты Льюиса, которая способствует поляризации CN-связи, вследствие чего спирт присоединяется к нитрилу с образованием интермедиата-иминоэфира. Далее при взаимодействии с азид-ионом интермедиат-иминоэфир легко превращается в интермедиат-имидазилазид, так как энергетический барьер реакции нуклеофильного замещения эфирной группы на азидную значительно меньше, чем при присоединении азид-иона к неактивированному нитрилу.

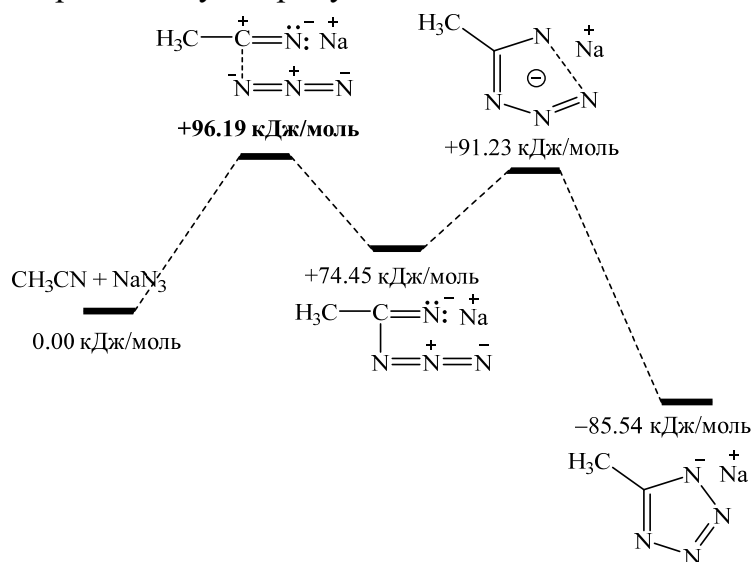


Схема 10 - Энергетический профиль реакции ацетонитрила с NaN_3 в отсутствии ZnCl_2

Энергетические профили образования 1-метил-1H-тетразол-5-тиола из метилизотиоцианата в отсутствии и в присутствии ZnCl_2 , полученные в результате квантово-химических расчетов, приведены на схемах 11 и 12 соответственно.

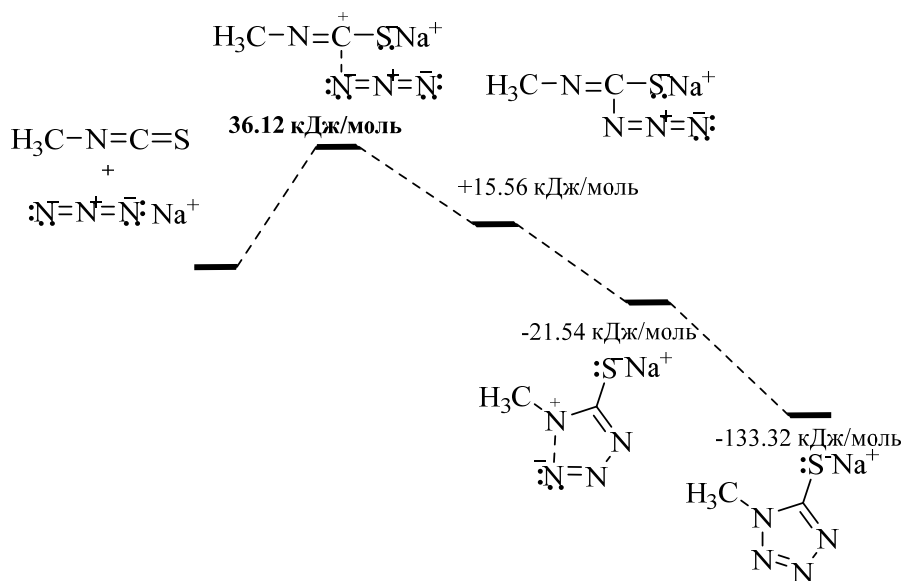


Схема 11 - Энергетический профиль реакции метилизотиоцианата с NaN_3 в отсутствии ZnCl_2

Как показано на схеме 11, лимитирующей стадией процесса в отсутствии ZnCl_2 является присоединение азид-иона к изотиоцианату. В присутствии ZnCl_2 этот энергетический барьер полностью снимается и стадией, определяющей скорость реакции, становится стадия циклизации (схема 12).

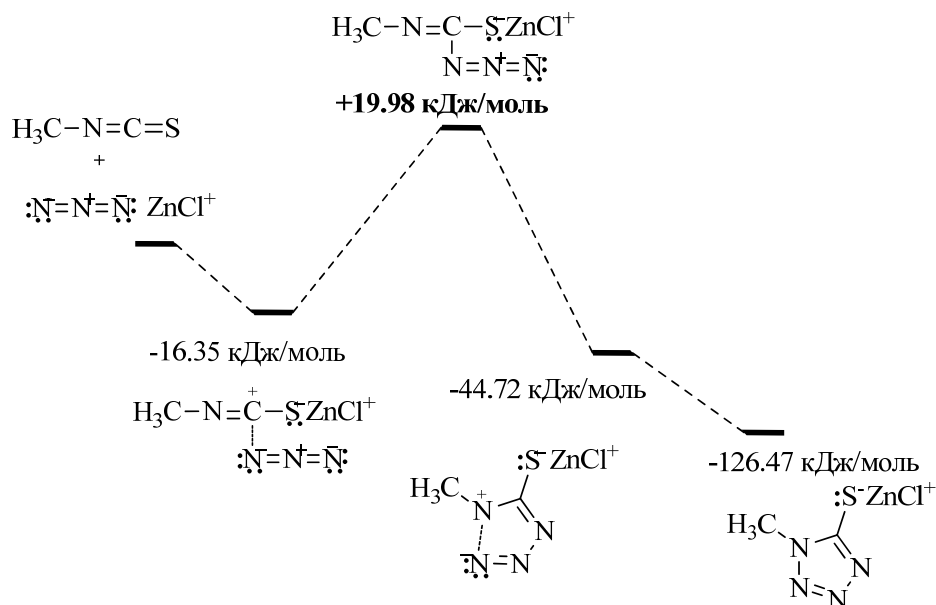
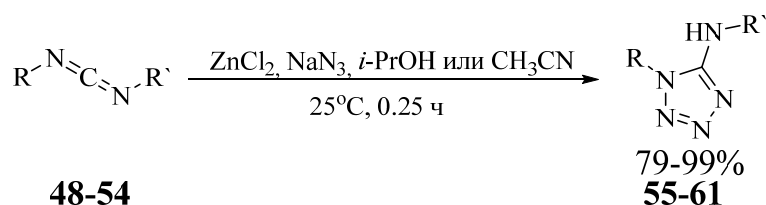


Схема 12 - Энергетический профиль реакции метилизотиоцианата с NaN_3 в присутствии ZnCl_2

Таким образом, в случае изотиоцианатов роль цинка заключается в переносе азид иона в органический растворитель, а также в снижении энергетического барьера нуклеофильного присоединения азид-иона к изотиоцианату.

2.4 Синтетические возможности системы « NaN_3 - ZnCl_2 » в органических растворителях

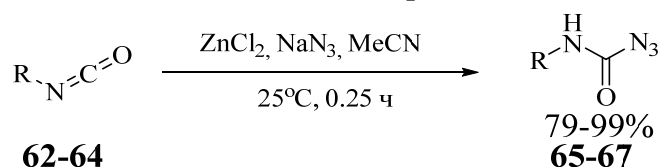
Можно предположить, что в случае других непредельных соединений, содержащих тройные и кумулированные двойные связи, образование смешанной соли цинка при взаимодействии NaN_3 и ZnCl_2 может так же сократить продолжительность реакции образования тетразолов. Действительно, было найдено, что система NaN_3 - ZnCl_2 в органических растворителях позволяет значительно снизить температуру синтеза тетразолов из алифатических и ароматических карбодиимидов **48-54** (схема 13). Во всех случаях процесс проходит в исключительно мягких условиях, продукты реакции были выделены с хорошими выходами. Вид растворителя не оказывает влияния на результат реакции - в качестве среды могут быть использованы как алифатические спирты, так и полярные апротонные растворители. Можно предположить, что механизм реакции в случае карбодиимидов сходен с механизмом в случае изотиоцианатов. В тоже время скорость реакции карбодиимидов со спиртами существенно ниже, чем в случае изотиоцианатов, что позволяет использовать спирты в качестве реакционной среды.



R=R' = изопропил **48, 55**; циклогексил **49, 56**; Ph **50, 57**; 4-ClC₆H₄ **51, 58**;
4-CH₃C₆H₄ **52, 59**, 4-C(CH₃)₃C₆H₄ **53, 60**; R=Ph, R'=Bn **54, 61**

Схема 13 - Взаимодействие карбодиимидов с NaN₃ в присутствии ZnCl₂

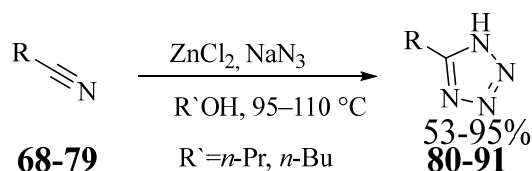
В отличие от других изученных гетерокумуленов, изоцианаты **62-64** реагируют с системой NaN₃ – ZnCl₂ в ацетонитриле с образованием стабильных карбамоилазидов **65-67**, не претерпевающих циклизацию в тетразолы (схема 14). Реакция также проходит в очень мягких условиях за короткое время. Легкость взаимодействия изоцианатов с алифатическими спиртами не дает возможности использовать последние в качестве реакционной среды. Образование карбамоилазидов из изоцианатов является подтверждением того, что первой стадией реакции образования тетразолов является именно реакция присоединения азид-иона к непредельным соединениям.



R=Ph **62, 65**; OCN-*p*-Ph-CH₂-*p*-C₆H₄-NCO **63, 66**; OCN-(CH₂)₆-NCO **64, 67**

Схема 14 - Синтез карбамоилазидов при взаимодействии изоцианатов с NaN₃ в присутствии ZnCl₂

В отличие от гетерокумуленов, для образования тетразолов из нитрилов и NaN₃ в присутствии ZnCl₂ требуется более высокая температура. Кроме того, также, как и в случае тиоцианатов для нитрилов наилучшей средой для проведения реакции являются алифатические спирты, что свидетельствует об одинаковом механизме реакции для указанных субстратов. Так, для получения тетразолов из алифатических нитрилов **68-73** требуется температура не ниже 110°C при проведении реакции в *n*-бутаноле (схема 15).

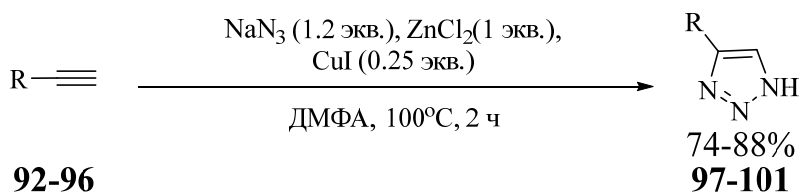


R = CH₃ **68, 80**; CH₃CH₂ **69, 81**; NCCH₂CN **70, 82**; C₄H₉ **71, 83**; PhCH₂ **72, 84**;
3,5(NO₂)₂C₆H₄CH₂CH₂ **73, 85**; Ph **74, 86**; 4-(NO₂)C₆H₄ **75, 87**; 4-(CH₃O)C₆H₄ **76, 88**;
2-(CN)C₆H₄ **77, 89**; 2-пиридил **78, 90**; 3,5(NO₂)C₆H₃CH=CH **79, 91**

Схема 15 – Синтез 5-замещенных тетразолов из нитрилов и NaN₃ в присутствии ZnCl₂ в алифатических спиртах

В то же время стоит отметить, что в этих условиях может быть получен даже 5-метил-1*H*-тетразол из ацетонитрила, причем применения реакторов под давлением не требуется. Более реакционноспособные ароматические и непредельные нитрилы **74-79** превращаются в тетразолы за 1-8 ч при проведении реакции в *n*-пропаноле при 95°C.

Аналогично нитрилам формальное циклоприсоединение азид-иона возможно даже к терминальным ацетиленам (схема 16). Для поляризации тройной связи и предотвращения присоединения второго азид-иона в реакцию вводились соли меди (I). В качестве растворителя использовался ДМФА, обеспечивающий хорошую растворимость всех реагентов, участвующих в реакции.



R=Ph **92, 97**; 4-CH₃C₆H₄ **93, 98**; 4-CH₃OC₆H₄ **94, 99**; 4-FC₆H₄ **95, 100**; COOEt **96, 101**

Схема 16 - Синтез 4-замещённых 1*H*-1,2,3-триазолов из терминальных ацетиленов

Таким образом, каталитическая система NaN₃ – ZnCl₂ в органических растворителях обладает широкими синтетическими возможностями и позволяет проводить циклоприсоединение азид-иона к тройной связи тиоцианатов, нитрилов и ацетиленов, а также к двойной связи гетерокумуленов в относительно мягких условиях.

2.5 Синтез 2-замещённых 2*H*-тетразол-5-тиолов

Предлагаемые в литературе способы получения 2-алкил-2*H*-тетразол-5-тиолов требуют длительных многостадийных синтезов, жёстких условий реакции и использования опасных реагентов, при этом выходы целевых продуктов малы. В связи с этим перед нами встала задача разработки препаративного метода получения 2-замещённых 2*H*-тетразол-5-тиолов.

Предложенный нами способ синтеза серозамещённых тетразолов из тиоцианатов в мягких условиях позволил получить сульфанилтетразолы с такими заместителями на атоме серы, которые могут использоваться в качестве защитных групп. Одна из таких групп – фенацильная, широко применяется для защиты SH-связи в синтезе пептидов. В соответствии с этим подходом 2-замещённые тетразол-5-тиолы могут быть получены алкилированием 5-фенацилсульфанилтетразола с последующим снятием фенацильной защитной группы.

При алкилировании тетразола **11** иодметаном, (бромметил)бензолом и 1-бром-4-(бромметил)бензолом (схема 17) была получена смесь 1- (**102-104**) и 2-алкилтетразолов (**105-107**), разделение которых проводили при помощи колоночной хроматографии.

Алкилирование соединения **11** *трет*-бутанолом в среде хлорной кислоты, а также α-метилстиролом в присутствии трихлоруксусной кислоты по разработанной нами ранее методике приводит к образованию соединений **108** и **109** соответственно с хорошими выходами, изомер N1 в этих условиях не образуется (схема 18).

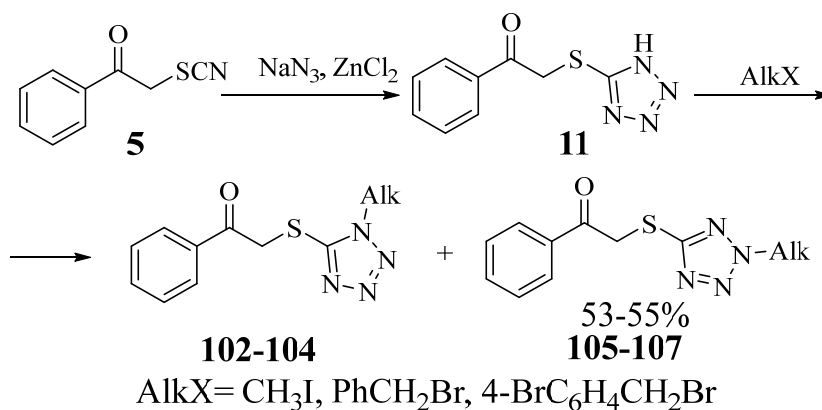


Схема 17 – Получение 2-замещенных 5-фенацилсульфанилтетразолов алкилированием 5-фенцилсульфанил-1*H*-тетразола алкилгалогенидами

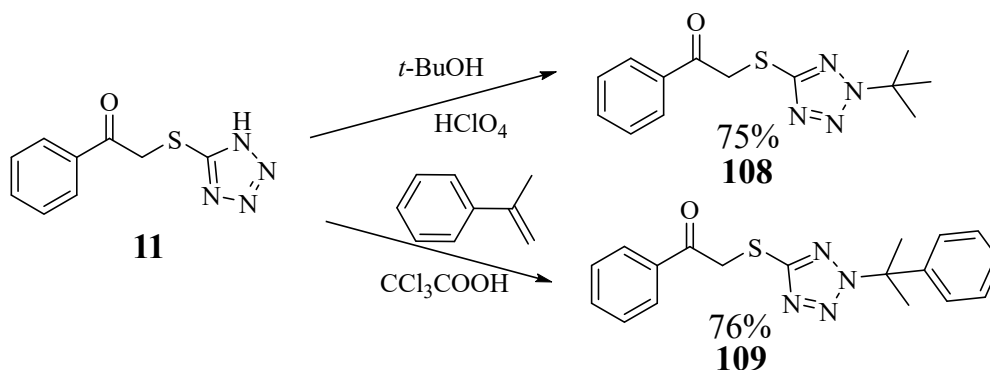
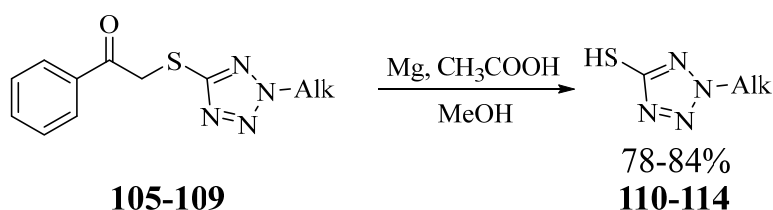


Схема 18 - Получение 2-замещенных 5-фенацилсульфанилтетразолов алкилированием в кислых средах

Элиминирование защитной группы 2-замещенных 5-фенацилсульфанилтетразолов **105-109** проводили восстановлением магнием в метаноле в присутствии уксусной кислоты (схема 19). Все 2-замещенные 2*H*-тетразол-5-тиолы были получены с хорошими выходами.



Alk = CH₃, **105, 110**; Alk = PhCH₂, **106, 111**; Alk = 4-BrC₆H₄CH₂, X=Br, **107, 112**; Alk = *трет*-Bu, **108, 113**; Alk = PhC(CH₃)₂, **109, 114**

Схема 19 – Синтез 2-замещенных 2*H*-тетразол-5-тиолов

Таким образом, метод синтеза 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолов из органических тиоцианатов и NaN₃ в присутствии ZnCl₂ позволяет получать 5-фенацилсульфанилтетразол, который может быть использован для синтеза 2-замещенных 2*H*-тетразол-5-тиолов.

3 РЕАКЦИИ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ ТИОТЕТРАЗОЛОВ

Анализ литературных данных показывает, что 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолы являются частным случаем 5-замещенных тетразолов. Реакционная способность 5-замещенных тетразолов достаточно хорошо изучена, в связи с чем реакции 5-R-сульфанил-1*H*-тетразолов мы касались почти исключительно при рассмотрении синтеза 2-замещенных тетразол-5-тиолов (раздел 2.5).

В тоже время функционализация замещенных тетразол-5-тиолов, благодаря высокой реакционной способности этих соединений, а также практическому применению получаемых веществ представляет значительный интерес для дальнейшего изучения. Из анализа литературных данных видно, что основным методом функционализации 1- и 2-замещенных тетразол-5-тиолов - это взаимодействие с алкилгалогенидами в присутствии оснований, в то время как такие реакции как окисление, присоединение к кратным связям, медь катализируемое кросс-сочетание и некоторые другие изучены мало.

Основная особенность строения 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов – возможность существования в двух таутомерных формах тиольной и тионной (схема 20). Считается, что направление реакции в ряду этих соединений определяется тем, какая форма преобладает в реакционной среде. Показано, что кроме таутомерии на селективность реакции может влиять термодинамическая стабильность N- и S-изомеров.

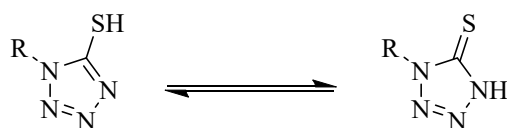


Схема 20 – Таутомерия 1-замещенных тетразол-5-тиолов

2-Замещенные тетразол-5-тиолы также могут существовать в тиольной и тионной формах, однако согласно известным литературным данным более термодинамически стабильной является тиольная форма. Эти результаты находятся в хорошем соответствии с результатами, полученными нами при изучении ИК спектров 2-замещенных 2*H*-тетразол-5-тиолов в растворах KBr и CCl₄. Наличие отчетливого сигнала SH группы в области 2600-2550 см⁻¹, для всех полученных 2-замещенных тетразол-5-тиолов свидетельствует о том, что эти соединения в указанных условиях находятся в тиольной форме.

Помимо таутомерии при рассмотрении реакций серозамещенных тетразолов необходимо учитывать возможность их гидролиза до соответствующих тетразол-5-онов при нагревании в присутствии сильных оснований, например, гидроксидов натрия или калия.

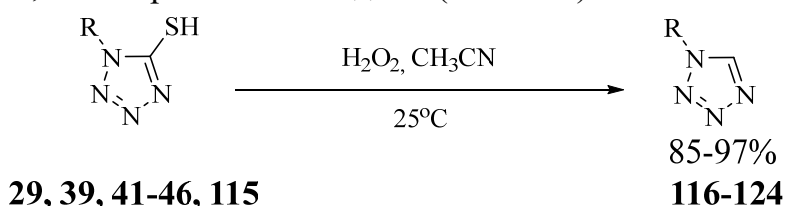
3.1 Реакции окисления 1- и 2-замещенных тетразол-5-тиолов

В ряду 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов хорошо изучено их окисление до соответствующих дисульфидов. Дисульфиды образуются при действии на

соответствующий тиол мягких окислителей – йода, хлорида железа (III) или разбавленного раствора пероксида водорода.

Относительно мало изучено окисление 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов в более жестких условиях. Так, описано образование 1-замещенных 1*H*-тетразолов путем окисления соответствующих тетразол-5-тиолов перекисью водорода в среде уксусной кислоты при конвекционном нагреве и в условиях микроволновой активации. К недостаткам этого способа получения 1-замещенных тетразолов можно отнести необходимость нагрева до относительно высокой температуры, сложность выделения и невысокие выходы продуктов реакции.

В то же время мы нашли, что при концентрации H₂O₂ в реакционной массе более 15% в присутствии каталитических количеств сильных органических или минеральных кислот образование 1-замещенных 1*H*-тетразолов **116-124** происходит при комнатной температуре за 1-1,5 ч с хорошими выходами (схема 21).



R= Ph **29, 116**; CH₃ **39, 117**; Циклогексил **41, 118**; PhCH₂ **42, 119**; PhCH₂CH₂ **43, 120**; 2-(CHF₂O)C₆H₄ **44, 121**; 2-(COOCH₃)C₆H₄ **45, 122**; 1-нафтил **46, 123**; CH₃CH₂ **115, 124**

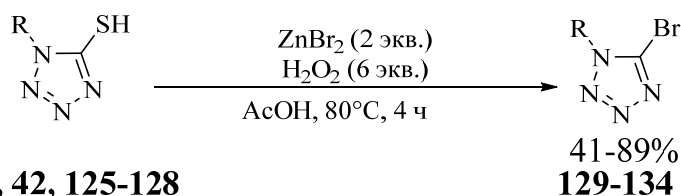
Схема 21 – Окислительное десульфирование 1-замещенных тетразол-5-тиолов

В отсутствии кислотного катализатора продолжительность реакции значительно возрастает, а выходы 1-R-тетразолов несколько снижаются.

Известно, что 1-замещенные 1*H*-тетразолы могут вступать в реакцию с галогенами в присутствии солей тяжелых металлов, например, ртути (II). В результате этой реакции могут быть получены 1-замещенные 5-галоген-1*H*-тетразолы. Кроме того, известно, что смеси, содержащие окислитель и соль бромоводородной кислоты, могут использоваться для бромирования.

На основании этих данных мы предположили, что взаимодействие 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов с пероксидом водорода с образованием 1-замещенных 1*H*-тетразолов может быть объединено с реакцией бромирования, так как бромид-ион легко окисляется H₂O₂ до свободного брома.

Действительно, при окислении 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов в присутствии ZnBr₂ образуются соответствующие 1-замещенные 5-бром-1*H*-тетразолы **129-134** (схема 22). В результате реакции 5-бромтетразолы были выделены в чистом виде при разбавлении реакционной массы водой с последующим фильтрованием выпавшего осадка. Соединения **129, 131-134** были выделены с выходами 65-89%. Выход 41% в случае 1-бензил 1*H*-5-бромтетразола **130** может быть связан с разложением исходного вещества и продукта в условиях реакции. Тем не менее, даже в этом случае продукт был выделен без применения хроматографических методов очистки.



R = Ph **29, 129**; PhCH₂ **42, 130**; 2-ClC₆H₄ **125, 131**; 4-CH₃C₆H₄, **126, 132**; 4-FC₆H₄ **127, 133**; 2-CH₃-5-ClC₆H₄ **128, 134**

Схема 22 - Синтез 1-R-5-бромтетразолов из соответствующих тетразол-5-тиолов

В случае соединения **135** (схема 23) присутствие в реакционной среде свободного брома наряду с образованием соответствующего 5-бромтетразола способствовало образованию продукта бромирования в боковую цепь.

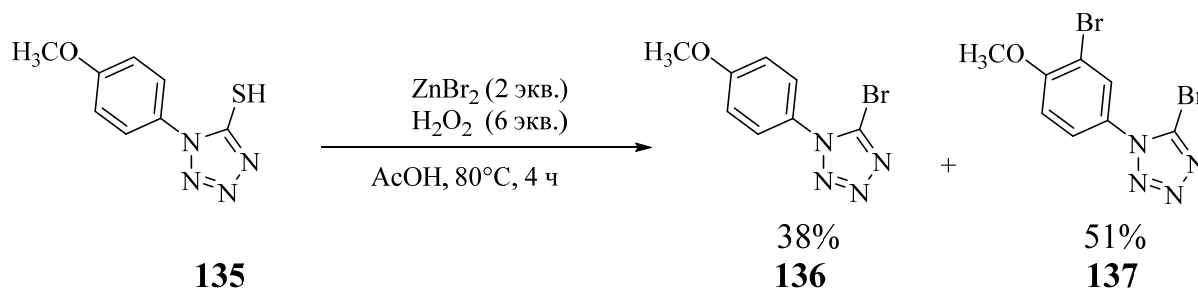
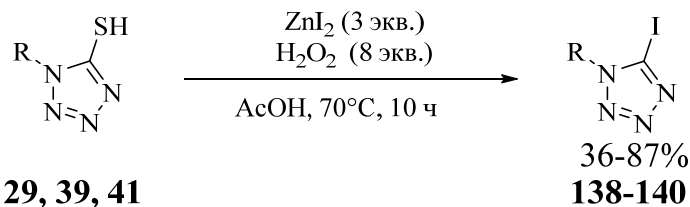


Схема 23 – Бромирование в боковую цепь при наличии электронодонных заместителей в ароматическом кольце

В аналогичных условиях с применением ZnI₂ с использованием микроволнового нагрева был получен ряд 1-замещенных 5-йодтетразолов **138-140** (схема 24).



R = Ph **29, 138**; CH₃ **39, 139**; циклогексил **41, 140**

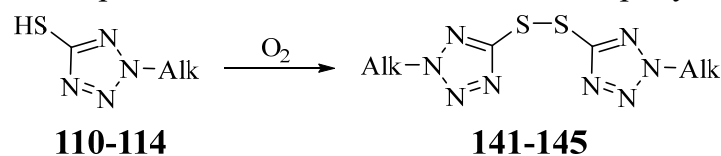
Схема 24 - Синтез 1-замещенных 5-йодтетразолов

Таким образом, 1-замещенные тетразол-5-тиолы являются удобными исходными субстратами для синтеза 1-замещенных-5*H*-тетразолов и 1-замещенных 5-бром(йод)-1*H*-тетразолов.

Окисление 2-замещенных 2*H*-тетразол-5-тиолов ранее изучено не было. Учитывая тот факт, что 2-замещенные 2*H*-тетразол-5-тиолы находятся исключительно в тиольной форме можно предположить, что они будут легко вступать в реакции окисления. Действительно, мы обнаружили, что соединения **110-114** начинают взаимодействовать с кислородом воздуха, окисляясь до соответствующих дисульфидов уже при хранении на воздухе (схема 25).

В тоже время попытки окислением получить 2-замещенные 2*H*-тетразолы из 2-замещенных-2*H*-тетразол-5-тиолов к успеху не привели. При взаимодействии 2-замещенных-2*H*-тетразол-5-тиолов с раствором H₂O₂ лишь ускоряется реакция

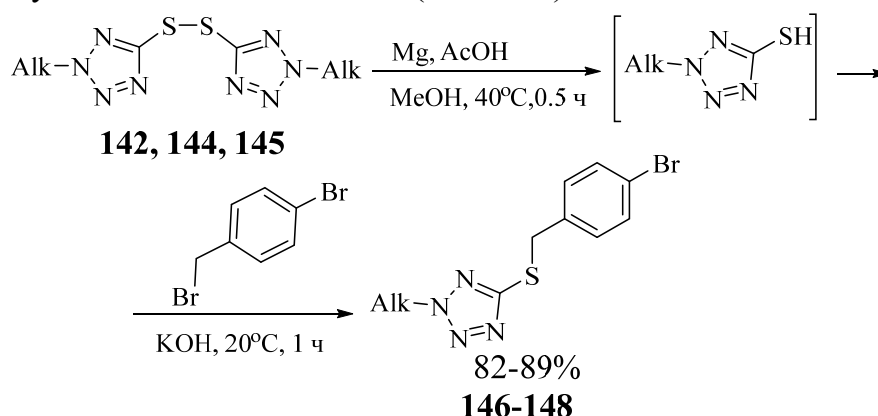
образования соответствующего дисульфида. Увеличение концентрации H_2O_2 и/или температуры приводит к разложению исходных веществ и продуктов реакции.



$\text{Alk} = \text{CH}_3$ **110, 141**; PhCH_2 **111, 142**; $4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ **112, 143**; $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ **113, 144**;
 $\text{PhC}(\text{CH}_3)_2$ **114, 145**

Схема 25 – Окисление 2-замещенных тетразол-5-тиолов до дисульфидов

Легкость образования дисульфидов, а также низкая термическая стабильность накладывают серьезные ограничения на возможность дальнейшей функционализации 2-замещенных-2*H*-тетразол-5-тиолов. По этой причине нам не удалось провести реакции присоединения к кратной связи, кросс-сочетания и нуклеофильного замещения с участием указанных соединений даже в атмосфере инертного газа. Во всех случаях при низких температурах такие реакции не идут, а нагрев приводит к разложению исходного тиола и к трудноразделимым смесям веществ. Однако функционализация 2-замещенных-2*H*-тетразол-5-тиолов возможна, если проводить реакции в присутствии восстановителей (схема 26).



$\text{Alk} = \text{PhCH}_2$ **142, 146**; $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ **144, 147**; $\text{PhC}(\text{CH}_3)_2$ **145, 148**

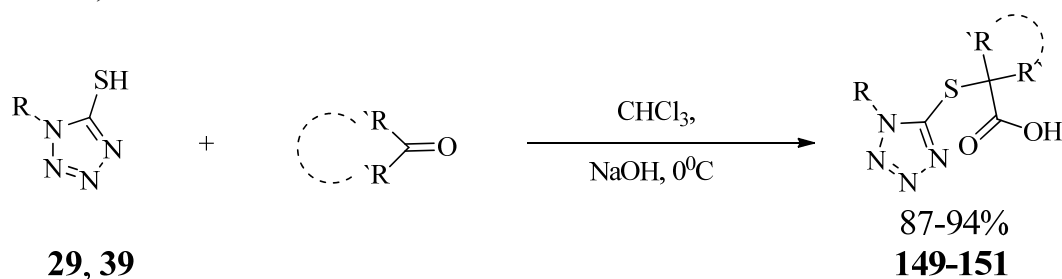
Схема 26 – Алкилирование 2-замещенных тетразол-5-тиолов и соответствующих дисульфидов в восстановительной среде

3.2 Реакции нуклеофильного замещения в ряду 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов

Нуклеофильное замещение является одной из наиболее изученных реакций в ряду 1-замещенных тетразол-5-тиолов. В тоже время известны ряд превращений, приводящих к ценным полупродуктам и потенциальным биологически активным веществам, применение в которых в качестве нуклеофилов 1-замещенных тетразол-5-тиолов ранее изучено не было. Одна из таких реакций — это конденсации кетонов, хлороформа и нуклеофилов в присутствии оснований (реакция Барджеллини). Образующиеся в результате этой реакции стерически затрудненные карбоновые

кислоты представляют значительный интерес как объекты для изучения биологической активности.

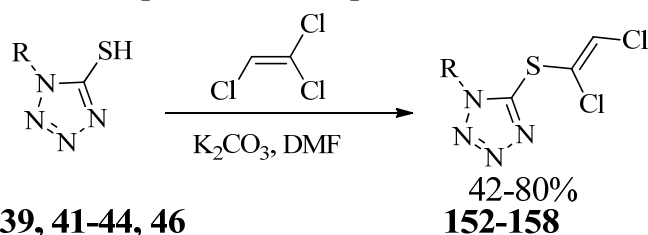
Мы нашли, что 1-замещенные 1*H*-тетразол-5-тиолы легко вступают во взаимодействие с хлороформом и ацетоном или циклическими кетонами в присутствии NaOH с образованием производных стерически-затрудненных карбоновых кислот **149-151** (схема 27).



R = Ph, R' = CH₃ **149**; R = CH₃, R' = CH₃ **150**; R = Ph, R' = циклогексил **151**

Схема 27 – Конденсация хлороформа, кетонов и 1-замещенных тетразол-5-тиолов в присутствии NaOH

1-Замещенные 1*H*-тетразол-5-тиолы вступают в реакцию нуклеофильного замещения с трихлорэтиленом при температуре 80-90°C в присутствии K₂CO₃ в ДМФА (схема 29) с образованием дихлорвинильных производных **152-158**.



R = Ph **29, 152**; CH₃ **39, 153**, циклогексил **41, 154**; PhCH₂ **42, 155**; PhCH₂CH₂ **43, 156**; 2-(CHF₂O)C₆H₄ **44, 157**; 1-нафтил **46, 158**

Схема 29 – Взаимодействие 1-замещенных тетразол-5-тиолов с трихлорэтиленом

Строение продуктов рассмотренных реакций было установлено по результатам рентгеноструктурного анализа. В обоих случаях образовывались исключительно продукты замещения по атому серы (рис. 3 и 4).

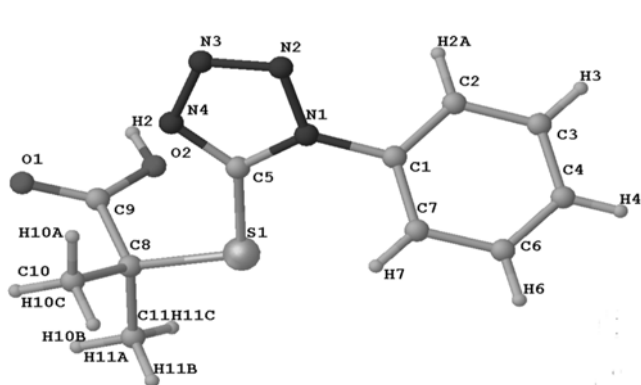


Рисунок 3 - Молекулярная структура соединения **149**

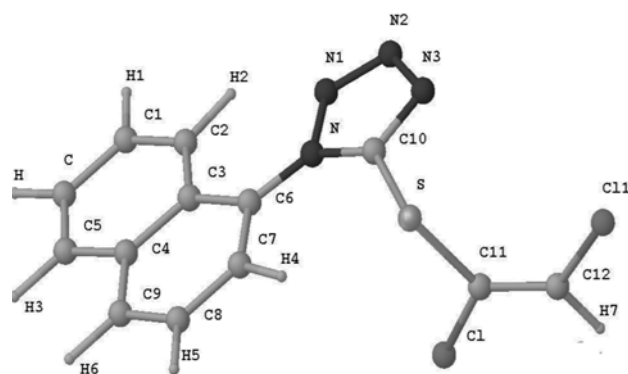


Рисунок 4 - Молекулярная структура соединения **158**

Таким образом, 1-замещенные тетразол-5-тиолы легко вступают в реакции конденсации с кетонами и хлороформом и в реакцию нуклеофильного замещения галогена в трихлорэтилене. Предложенные методы функционализации позволяют получать с применением легкодоступных исходных соединений дихлорвинилтиотетразолы и стерически затрудненные карбоновые кислоты на основе 1-замещенных тетразол-5-тиолов.

3.3 1-Замещенные 1*H*-тетразол-5-тиолы в реакциях присоединения к кратным связям

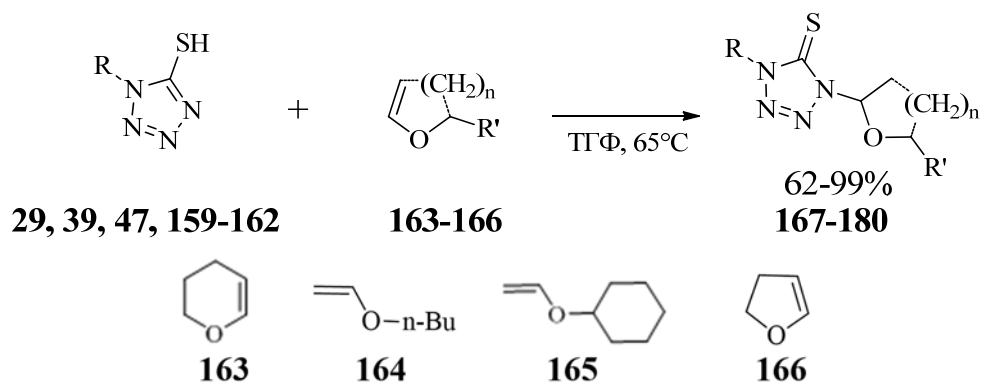
3.3.1 1-Замещенные 1*H*-тетразол-5-тиолы в реакциях присоединения к виниловым эфирам

Одним из наиболее эффективных методов функционализации тиолов является прямое присоединение этих соединений к углерод-углеродной π -связи. Такие реакции привлекают внимание благодаря хорошей атомной экономичности, высокой селективности и возможности получения соединений, трудно доступных при использовании других методов.

Присоединение 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов к двойной углерод-углеродной связи изучено мало. Описано лишь несколько примеров таких реакций с алкенами, активированными электроноакцепторными заместителями. В тоже время присоединение гетероциклических тиолов и в частности 1-замещенных тетразол-5-тиолов к виниловым эфирам ранее изучено не было. Известно, что взаимодействие фенолов и тиофенолов с виниловыми эфирами катализируют кислоты Бренстеда и Льюиса. Учитывая тот факт, что 1-замещенные тетразол-5-тиолы сами являются кислотами Бренстеда средней силы, можно ожидать, что они будут реагировать с виниловыми эфирами в мягких условиях.

Действительно мы нашли, что реакция 1-фенил-1*H*-тетразол-5-тиола с виниловыми эфирами может протекать даже при комнатной температуре, однако скорость реакции оказалась мала. При 65°C в тетрагидрофуране в отсутствии катализаторов реакция проходит за 2 часа и продукты присоединения **167-180** образуются с выходами 62-99% (схема 30).

Взаимодействие амбидентных тетразол-5-тиолов с виниловыми эфирами может приводить к образованию *S*- или *N*-замещенных изомеров, в связи с этим для определения структуры полученных соединений нам потребовался надежный и быстрый метод, позволяющий избежать применения рентгеноструктурного анализа. Следует отметить, что спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , а также корреляционные ЯМР спектры HSQC на ядрах ^1H - ^{13}C и HMBC на ядрах ^1H - ^{13}C не позволяют надежно установить структуру полученных соединений.



$R = \text{CH}_3$, $n = 1$, $R' = \text{H}$ **167**; $R = \text{Ph}$, $n = 2$, $R' = \text{H}$, **168**; $R = \text{Ph}$, $n = 0$, $R' = n\text{-Bu}$ **169**; $R = \text{Ph}$, $n = 0$, $R' = \text{циклогексил}$ **170**; $R = \text{Ph}$, $n = 1$, $R' = \text{H}$ **171**; $R = 3\text{-(CH}_3\text{O)C}_6\text{H}_4$, $n = 2$, $R' = \text{H}$ **172**; $R = 3\text{-(CH}_3\text{O)C}_6\text{H}_4$, $n = 0$, $R' = n\text{-Bu}$ **173**; $R = 3\text{-(CH}_3\text{O)C}_6\text{H}_4$, $n = 0$, $R' = \text{циклогексил}$ **174**; $R = 3\text{-(CH}_3\text{O)C}_6\text{H}_4$, $n = 1$, $R' = \text{H}$ **175**; $R = 4\text{-(NO}_2\text{)C}_6\text{H}_4$, $n = 0$, $R' = n\text{-Bu}$ **176**; $R = 4\text{-(NO}_2\text{)C}_6\text{H}_4$, $n = 0$, $R' = \text{циклогексил}$ **177**; $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $n = 2$, $R' = \text{H}$ **178**; $R = 4\text{-(CH}_3\text{O)C}_6\text{H}_4$, $n = 1$, $R' = \text{H}$ **179**; $R = \text{NH}_2$, $n = 0$, $R' = n\text{-Bu}$ **180**

Схема 30 – Взаимодействие 1-замещенных тетразол-5-тиолов с виниловыми эфирами

Гораздо более информативны оказались двумерные корреляционные ЯМР спектры НМВС на ядрах ^1H - ^{15}N . На рисунке 5 представлен фрагмент спектра соединения **168**, ограниченный на шкале протонных сдвигов сигналами, которые коррелируют с сигналами атомов азота.

Сигнал протона *орто*-положения фенильного кольца δ_{H} 7.57 м. д. коррелирует с сигналом тетразольного азота в положении 1, имеющего сдвиг δ_{N} -141 м. д., а сигнал протона ОСН-группы пиранового кольца δ_{H} 5.84 м. д. коррелирует с сигналом тетразольного атома азота в положении 3 δ_{N} -32 м. д. Как известно, корреляция между сигналами атомов в НМВС спектре проявляется через две или через три связи. В случае серозамещенного продукта протон ОСН-группы пиранового кольца находился бы на расстоянии 4-х связей от атома азота и корреляционный сигнал между азотом δ_{N} -32 м. д. и протоном δ_{H} 5.84 м. д. не проявлял бы себя в НМВС спектре. Таким образом, взаимодействие 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов с виниловыми эфирами приводит к образованию исключительно продуктов присоединения по атому азота.

Селективность присоединения 1-замещенных тетразол-5-тиолов к виниловым эфирам приводящее к N-изомерам находится в хорошем согласии с известными литературными данными по реакциям алкилирования указанных соединений непредельными соединениями и спиртами в кислой среде.

Исходя из факта, что присоединение 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов к виниловым эфирам происходит без добавления кислотного катализатора, можно предположить, что 1-замещенные тетразол-5-тиолы как кислоты сами выступают в роли катализатора этой реакции, что позволяет предположить связь скорости реакции с величиной константы кислотности используемого субстрата.

Для определения взаимосвязи кислотности используемого субстрата с его реакционной способностью нами были определены рКа ряда соединений: 1-фенил-1*H*-

тетразол-5-тиола **29** ($pK_a=3.24$), 1-(3-метоксифенил)-1*H*-тетразол-5-тиола **47** ($pK_a=2.79$) и 4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола ($pK_a=8.82$).

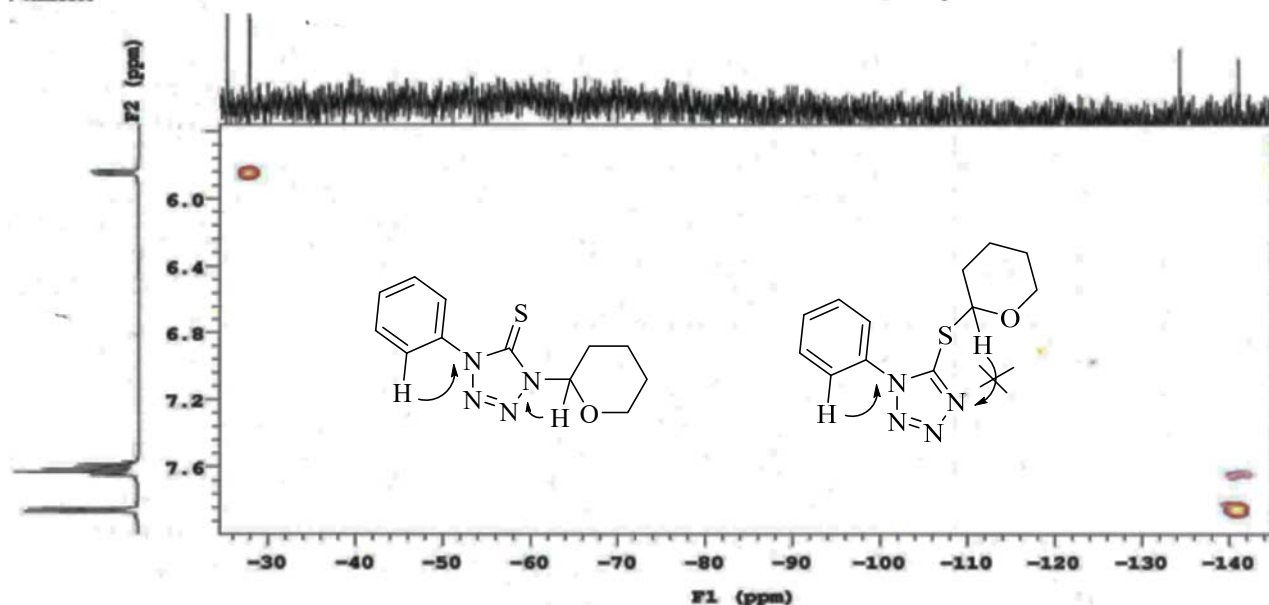


Рисунок 5 - Двухмерный корреляционный ЯМР спектр НМВС на ядрах 1H - ^{15}N соединения **168**

Было обнаружено, что реакционная способность гетероциклического субстрата при взаимодействии с 3,4-дигидро-2*H*-пираном зависит от pK_a как внутри ряда 1-замещенных тетразол-5-тиолов, так и при переходе к 4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолу. В последнем случае полной конверсии до тетрагидропиранильного производного удалось достичь только через 24 часа при $100^\circ C$ в 1,4-диоксане.

Таким образом, нами показано, что 1-замещенные 1*H*-тетразол-5-тиолы отличаются высокой реакционной способностью при присоединении к двойной связи виниловых эфиров. Присоединение проходит в мягких условиях за короткое время без добавления каких-либо катализаторов.

3.3.2 Присоединение 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов к терминальным ацетиленам

Информация о присоединении 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов к тройной углерод-углеродной связи исчерпывается рядом примеров реакций с ацетиленами, активированными двумя электроноакцепторными заместителями, а также высокотемпературными реакциями с производными пропиоловой кислоты. Учитывая низкие значения pK_a и высокую нуклеофильность 1-замещенных тетразол-5-тиолов, можно предположить, что присоединение к ацетиленам будет гладко проходить в условиях реакции Кучерова - в присутствии соединений переходных металлов и кислотных катализаторов.

Действительно, мы нашли, что 1-замещенные 1*H*-тетразол-5-тиолы (схема 31) присоединяются к этиловому эфиру пропиоловой кислоты при комнатной температуре

в присутствии 0.05 экв. соли палладия (II) за 24 часа с образованием продуктов присоединения против правила Марковникова.

По данным ЯМР спектроскопии в результате реакции образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении от ~9 : 1 до ~4 : 1 с суммарными выходами 42-62%. Стоит отметить, что длительная выдержка или повышение температуры приводит к некоторому росту конверсии, однако при этом *цис*- и *транс*-изомеры образуются в равном соотношении.

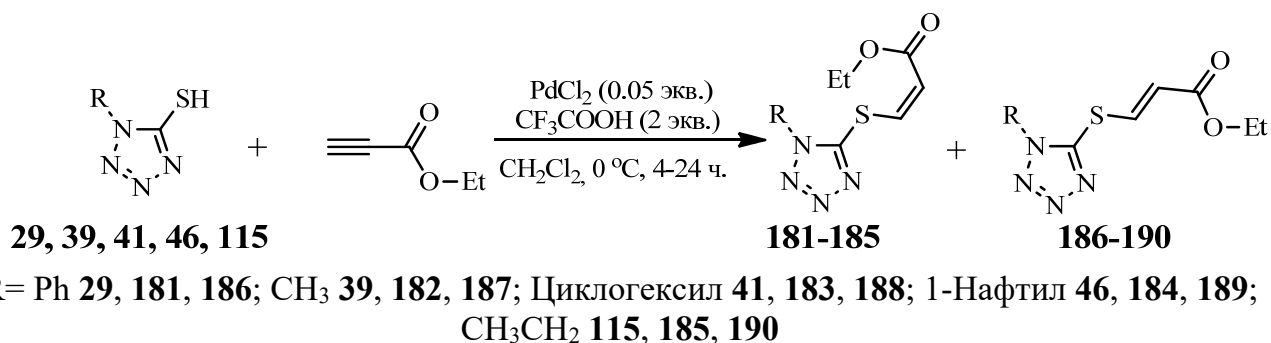


Схема 31 – Присоединение 1-замещенных тетразол-5-тиолов к этилпропиолату

Реакция может быть дополнительно катализирована сильной органической кислотой CF₃SO₃H или CF₃COOH, что дает возможность снизить температуру до 0 °C и продолжительность до 4 ч, а также увеличить общие выходы продуктов реакции до 76-85%. При этом образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 1 : 1.

В отличие от этилпропиолата, присоединение 1-замещенных-1*H*-тетразол-5-тиолов к неактивированному фенилацетилену в присутствии 0.05 экв. солей Pd(II) проходит только при 120°C и приводит к трудноразделимой смеси продуктов присоединения по и против правила Марковникова (схема 32).

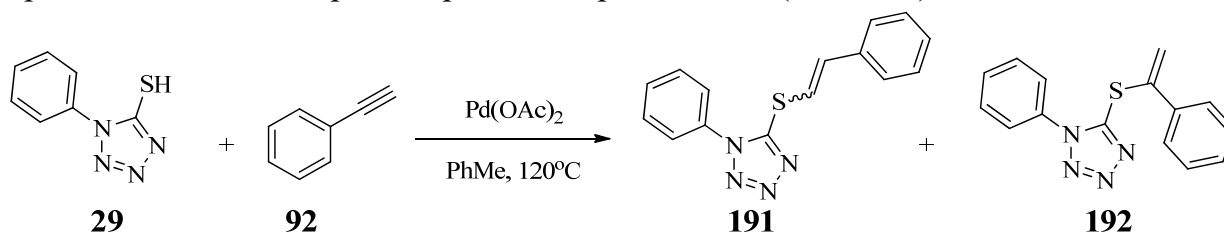


Схема 32 – Взаимодействие 1-фенил тетразол-5-тиола с фенилацетиленом в присутствии Pd(OAc)₂

В присутствии трифторуксусной кислоты при 0-25°C с выходом около 20% образовывался исключительно продукт присоединения по правилу Марковникова, а также значительное количество продуктов осмоления. Попытки увеличить селективность этой реакции с применением фосфиновых лигандов к успеху не привели.

Существенного увеличения выходов продуктов реакции удалось добиться заменой трифторуксусной кислоты на трифторметилсульфоновую с одновременным снижением температуры синтеза до -75°C. В этих условиях присоединение проходит также по правилу Марковникова (схема 33), продукты реакции образуются с выходами

58-81%. Во избежание образования ацетофенона процесс необходимо проводить в безводной среде.

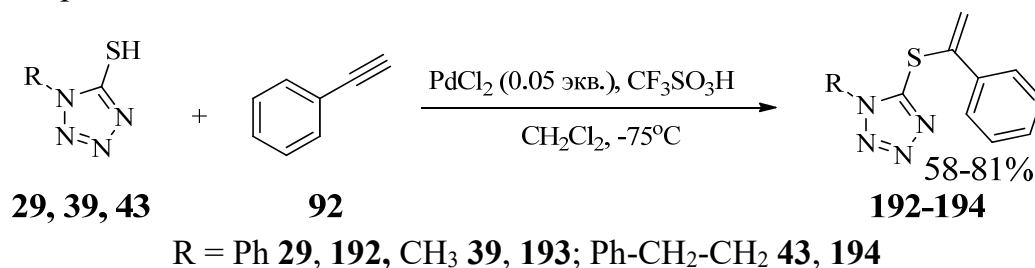


Схема 33 - Взаимодействие 1-замещенных тетразол-5-тиолов с фенилацетиленом в присутствии Pd(OAc)₂ и CF₃SO₃H

С использованием метода гетерокорреляционной ЯМР спектроскопии ¹H-¹⁵N НМВС установлено, что в результате реакции 1-замещенных тетразол-5-тиолов с терминальными ацетиленами образуются исключительно продукты присоединения по атому серы.

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 34 и, вероятно, близок к механизму реакции Кучерова. Первая стадия процесса включает образование комплекса палладия с ацетиленом с последующим раскрытием палладацикла в результате нуклеофильной атаки тетразол-5-тиолом. При этом присоединение по правилу или против правила Марковникова контролируется донорно-акцепторными свойствами заместителя при тройной связи.

Основываясь на полученных результатах, можно предположить, что если механизм реакции включает стадию нуклеофильной атаки тиолом, то направление присоединения гетероциклических тиолов к кратным связям определяется большей нуклеофильностью атома серы по сравнению с атомом азота.

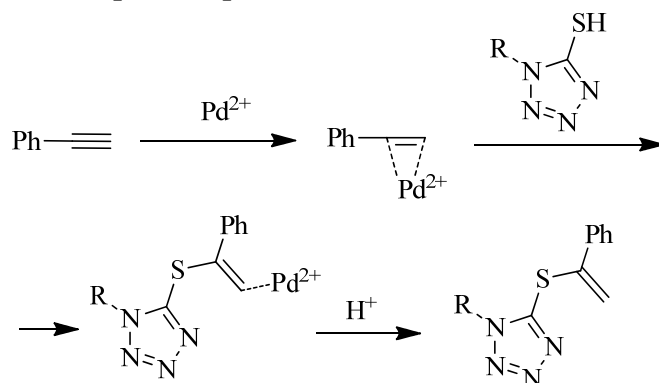


Схема 34 – Предполагаемый механизм присоединения 1-замещенных тетразол-5-тиолов к терминальным ацетиленам

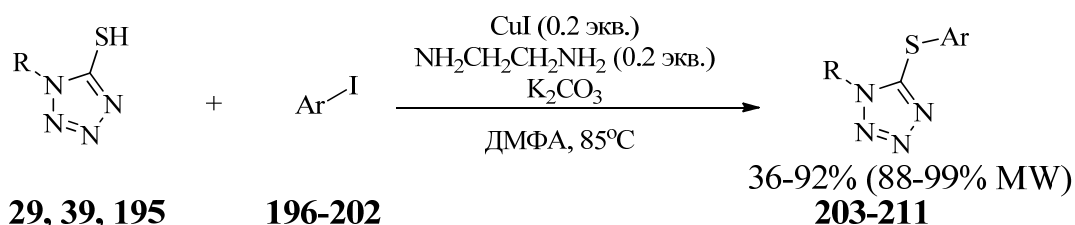
Таким образом, нами впервые показано, что при взаимодействии 1-замещенных тетразол-5-тиолов с терминальными ацетиленами в присутствии каталитических количеств солей палладия (II) в кислой среде могут быть получены труднодоступные винильные производные тиотетразолов.

3.4 Медь-катализируемое кросс-сочетание 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов с арилгалогенидами

Катализируемое металлами кросс-сочетание известно достаточно давно. Одним из первых описанных превращений такого рода является реакция Ульмана (группа реакций, катализируемых соединениями меди). В последние десятилетия интерес к таким процессам сильно возрос после того, как было обнаружено, что добавление лигандов позволяет значительно снизить температуру медь-катализируемого кросс-сочетания и за счет этого расширить круг вступающих в эту реакцию субстратов. По этой причине синтез ароматических эфиров, тиоэфиров и сульфонов при помощи реакций фенолов тиофенолов и сульфоновых кислот с арилгалогенидами в присутствии соединений меди в настоящее время получил широкое распространение в органическом синтезе. В тоже время, до недавнего времени медь-катализируемое кросс-сочетание в ряду 1-замещенных тетразол-5-тиолов изучено не было. В ряду тетразол-5-тиолов такие реакции должны приводить к получению 1-замещенных 5-арилсульфонилтетразолов - малоизученных соединений труднодоступных при использовании других методов синтеза.

Известно, что температура и продолжительность кросс-сочетания сильно зависит от источника меди, лиганда и используемого основания. На примере взаимодействия 1-фенил-1*H*-тетразол-5-тиола с йодбензолом мы оценили возможность применения лигандов различного строения и источников меди. В качестве лигандов были изучены этилендиамин, фенантролин, *N,N'*-диметилендиамин, *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамин, *N,N'*-дибензилэтилендиамин и диэтанолламин. Среди этих соединений наилучшим лигандом оказался доступный этилендиамин. В качестве источников меди были изучены соли как меди (I) (CuI, CuBr, CuCl) так и соли меди(II) (CuBr₂, Cu(OAc)₂). При использовании солей меди (II) в количестве 0.5 экв. за 3 ч достигается полная конверсия исходных веществ и продукты арилирования были получены с высокими выходами. Каталитическая активность солей меди (I) оказалась несколько выше - их количество может быть снижено до 0.2 экв. Было обнаружено, что оптимальная температура синтеза 85°C. При более высоких температурах выходы продуктов реакции снижаются за счет осмоления, ниже 85°C значительно увеличивается продолжительность реакции. В указанных условиях нами были получен ряд 1-замещенных 5-арилсульфонилтетразолов (схема 35). Следует отметить, что в случае арилирования 1-фенил-1*H*-тетразол-5-тиола **29** 4-йодфенолом **201** количество йодида меди было увеличено до 0.5 экв. в связи с неполной конверсией тетразола.

Значительное влияние на протекание данного процесса оказывает микроволновая активация. По сравнению с конвекционным нагревом продолжительность реакции может быть сокращена почти в 3 раза при некотором увеличении выхода продуктов.



R = Ph **29**, Ar = Ph **196**, **203**; 4-CH₃C₆H₄ **197**, **204**; 4-O₂NC₆H₄ **198**, **205**; 4-CH₃OC₆H₄ **199**, **206**; 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂ **200**, **207**; 4-НОС₆H₄ **201**, **208**; 4-PhC₆H₄ **202**, **209**;
R = CH₃ **39**, Ar = Ph **196**, **210**; R = *n*-Bu **195**, Ar = Ph **196**, **211**

Схема 35 – Медь-катализируемое кросс-сочетание 1-замещенных тетразол-5-тиолов с арил йодидами

Интересные результаты были получены при изучении комплексных соединений, образующихся при взаимодействии 1-фенил-1*H*-тетразол-5-тиола **29** с йодбензолом **196**. При медленном упаривании раствора бромид меди (II), этилендиамина, K₂CO₃ и 1-фенил-1*H*-тетразол-5-тиола в безводном ДМФА при 85°C под вакуумом был получен смешанный комплекс **212** (схема 36).

В аналогичных условиях в присутствии воды образуется комплекс **213**. Оба комплекса ранее описаны не были. Комплексы **212** и **213** представляют собой стабильные на воздухе, негигроскопичные кристаллические твердые вещества, растворимые в ДМФА.

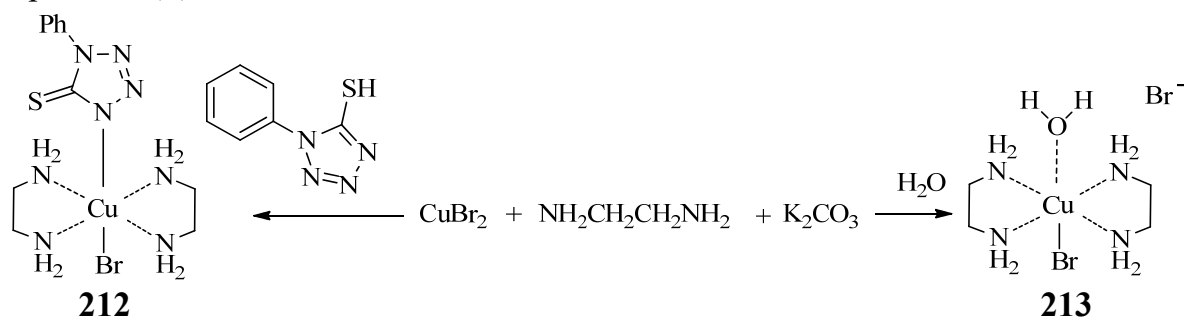


Схема 36 – Образование комплексов в условиях медь-катализируемого кросс-сочетания 1-замещенных тетразол-5-тиолов с арил йодидами

Структуры соединений **212** и **213** были определены с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 6 и 7 соответственно). В комплексном соединении **212** Cu²⁺ координируется с двумя молекулами этилендиамина и одним анионом 1-фенил-1*H*-тетразол-5-тиола (рис. 6). Комплексный катион **213** состоит из Cu²⁺, который координируется с двумя молекулами этилендиамина, как и в случае **212**, а также с одной молекулой H₂O и Br⁻ анионом (рис. 7).

Известно, что в большинстве случаев при образовании комплексных соединений 1-замещенные 1*H*-тетразол-5-тиолы дают координационную связь металл-гетероатом с участием атомов серы или атомов серы и азота одновременно. В то же время в условиях катализируемой медью реакции кросс-сочетания образуются редко встречающиеся комплексные соединения 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов, в которых координация медь-гетероатом происходит исключительно по атому азота.

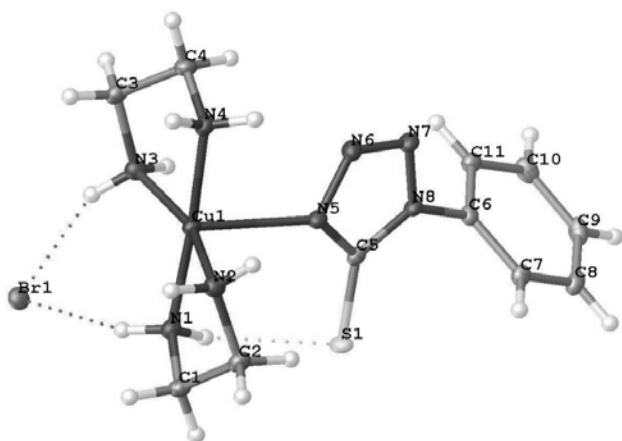


Рисунок 6 - Молекулярная структура комплексного соединения **212**

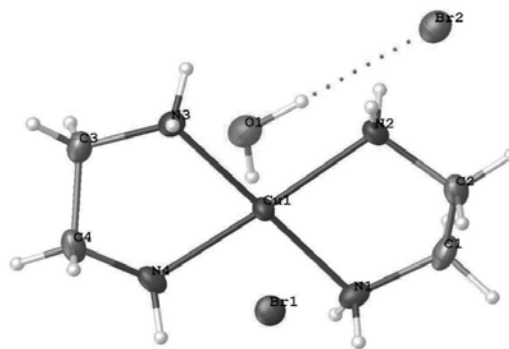


Рисунок 7 - Молекулярная структура комплексного соединения **213**

Для установления роли этих комплексов мы изучили их каталитическую активность в медь-катализируемом кросс-сочетании. Продолжительность реакции 1-фенил-1*H*-тетразол-5-тиола с йодбензолом в присутствии комплексов **212** и **213** оказалась сопоставимой с продолжительностью реакции в присутствии компонентов этих комплексов, взятых по отдельности. Интересно отметить, что кросс-сочетание в присутствии комплекса **213** происходит заметно быстрее, что, по-видимому, связано с его лучшей растворимостью в реакционной среде.

Известно, что замещенные тетразолы, несущие на атоме серы 3,5-динитробензильную группу, обладают высокой противотуберкулезной активностью. К сожалению, из-за отсутствия удобных способов синтеза расширение ряда этих соединений до настоящего времени представляло значительную сложность. Основываясь на разработанном нами методе медь-катализируемого кросс-сочетания мы предложили способ получения 5-((3,5-динитростирил)тио)-1-*R*-1*H*-тетразолов (схема 37). В таблице 3 приведена минимальная ингибирующая концентрация соединений **213-216** против выбранных штаммов микобактерии туберкулеза на 7-й, 14-й и 21-й день.

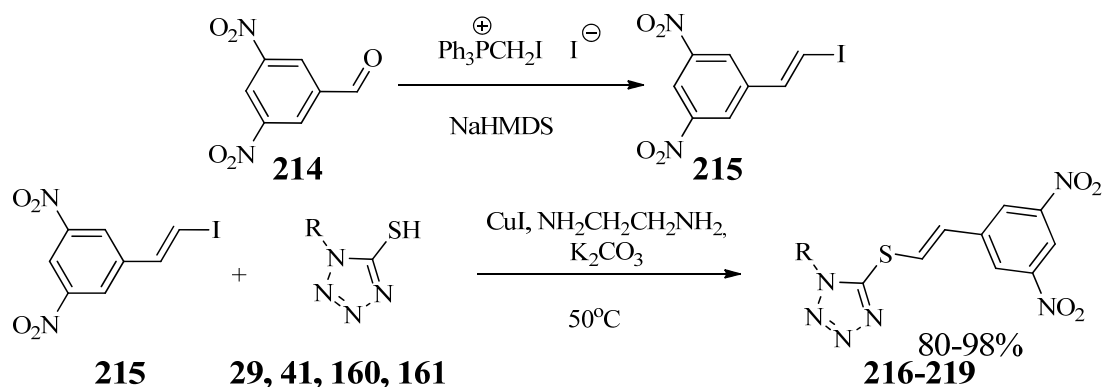
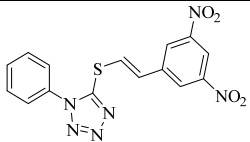
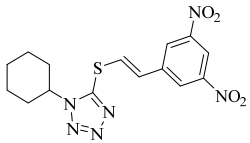
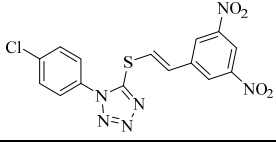
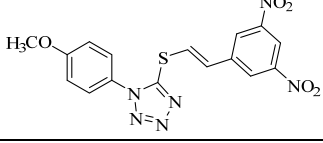


Схема 37 – Синтез 1-замещенных динитровинилтиотетразолов

Как можно видеть из таблицы 3, 5-((3,5-динитростирил)тио)-1-*R*-1*H*-тетразолы **216-219** показали высокую противотуберкулезную активность. В случае 5-((3,5-

динитростирил)тио)-1-циклогексил-1*H*-тетразола **217** противотуберкулезная активность оказалась близка к активности изониазида, использованного в качестве стандарта. В отличие от изониазида, 5-((3,5-динитростирил)тио)-1-циклогексил-1*H*-тетразол **217** оказался эффективен против лекарственно устойчивого штамма микобактерии туберкулеза

Таблица 3 - Противотуберкулезная активность 5-((3,5-динитростирил)тио)-1-*R*-1*H*-тетразолов

Соединение	M.tb	M.avium	M. kansasii	M. kansasii 6509/96
216 	4	250	16	32
	8	250	>32	>32
	8	250	>32	>32
217 	2	250	8	16
	2	250	16	32
	2	250	32	32
218 	> 32	> 500	>32	>32
	> 32	> 500	>32	>32
	> 32	> 500	>32	>32
219 	4	500	4	16
	4	500	8	32
	8	500	8	32
Изониазид	0.5	250	250	4
	1	250	250	4
	1	250	250	8

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Открыто новое направление, посвященное применению солей цинка в качестве эффективного катализатора взаимодействия азид иона с гетерокумуленами, тиоцианатами, нитрилами и терминальными ацетиленами в органических растворителях.
2. Разработаны теоретические положения и изучены закономерности формального циклоприсоединения азид-иона к тиоцианатам и изотиоцианатам в присутствии солей цинка (II) в органических растворителях, приводящие к образованию в мягких условиях 5-*R*-сульфанил-1*H*-тетразолов и 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов соответственно:
 - а. Доказано, что одной из ключевых стадий синтеза тетразолов является образование *in situ* из NaN₃ и ZnCl₂ хорошо растворимой в органических растворителях смешанной соли ZnClN₃, выступающей как в роли источника азид-ионов, так и в роли кислоты Льюиса, способствующей поляризации CN-связи.

- б. Показано, что в синтезе тетразолов из органических тиоцианатов и NaN_3 в присутствии ZnCl_2 в алифатических спиртах реализуется многоступенчатый механизм с последовательным образованием интермедиатов иминоэфиров и имидоилазидов.
 - в. В отличие от тиоцианатов взаимодействие ZnClN_3 с кумулированной двойной связью $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ органических изотиоцианатов происходит по двухступенчатому механизму, снижение энергии активации достигается за счет снятия энергетического барьера присоединения азид-иона к неопределённому субстрату.
 - г. Предложены препаративно удобные методы, позволяющие в мягких условиях получать 5-*R*-сульфанил-1*H*-тетразолы и 1-замещённых 1*H*-тетразол-5-тиолы.
3. Выявлены богатые синтетические возможности системы NaN_3 - ZnCl_2 в органических растворителях в реакциях с гетерокумуленами и соединениями с терминальной тройной связью.
 - а. Установлено, что взаимодействие гетерокумуленов с NaN_3 и ZnCl_2 в большинстве случаев проходит при комнатной температуре за короткое время, что позволяет отнести эти превращения к категории клик-реакций.
 - б. Предложены новые эффективные методики синтеза 5-замещённых тетразолов из нитрилов и 4-замещённых триазолов из терминальных ацетиленов.
4. Впервые показано, что 5-фенацилсульфанилтетразол, легкодоступный при использовании системы NaN_3 - ZnCl_2 , является удобным исходным веществом для синтеза 2-замещённых 2*H*-тетразол-5-тиолов.
5. Систематически изучена реакционная способность монозамещённых тиотетразолов.
 - а. Показано, что окислительная десульфуризация 1-замещённых тетразол-5-тиолов приводит к 1-замещённым 1*H*-тетразолам, а при проведении этой реакции в присутствии бромидов и йодидов цинка - к 1-замещённым 5-бром- и 5-йод-1*H*-тетразолам.
 - б. Впервые изучены химические свойства 2-замещённых 2*H*-тетразол-5-тиолов. Обнаружено, что указанные соединения отличаются низкой термической стабильностью и склонностью к окислению до соответствующих дисульфидов при контакте с кислородом воздуха.
 - в. Выявлены основные закономерности химического поведения 1-замещённых 1*H*-тетразол-5-тиолов в реакциях конденсации с кетонами и хлороформом, при взаимодействии с трихлорэтиленом, в реакциях присоединения к кратным связям виниловых эфиров и терминальных ацетиленов, а также в медь-катализируемом кросс-сочетании.
 - г. Разработаны новые методы функционализации, позволяющие из 1-замещённых 1*H*-тетразол-5-тиолов с использованием доступных

исходных соединений получать сложнозамещенные тиотетразолы интересные с точки зрения их биологической активности и возможности дальнейшей функционализации.

6. Синтезирован ряд 5-((3,5-динитростирил)тио)-1-*R*-1*H*-тетразолов, обладающих высокой противотуберкулезной активностью, в том числе против лекарственно устойчивых штаммов микобактерий.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:

Статьи в журналах, входящих в список ВАК:

1. Мызников, Л. В. Тетразолы XLIV. Получение и химические свойства 2-триметил-5-*R*-тетразолов / Л. В. Мызников, Т. В. Артамонова, В. К. Бельский, А. И. Сташ, Н. К. Скворцов, Г. И. Колдобский // Журнал Органической Химии. - 2002. - Т. 38. - Вып. 9. - С. 1413-1421.
2. Мызников, Л. В. Тетразолы XLVI. Алкилирование 5-замещенных тетразолов метилхлорметилловым эфиром и α -метилстиролом / Л. В. Мызников, Т. В. Артамонова, Г. И. Колдобский, А. Hrabalek. // Журнал Органической Химии. - 2004. - Т. 40. - Вып. 4. - С 580-583.
3. Мызников, Л. В. Тетразолы LI. Синтез 5-замещенных тетразолов в условиях микроволновой активации / Л. В. Мызников, J. Roh, Т. В. Артамонова, А. Hrabalek, Г. И. Колдобский // Журнал Органической Химии. - 2007. - Т. 43. - Вып. 5. - С. 767-769.
4. Мызников, Л. В. Тетразолы LVI. Синтез 5-замещенных тетразолов в условиях микроволновой активации в присутствии гетерогенного катализатора (Оксида цинка) / Л. В. Мызников, Ю. А. Ефимова, Т. В. Артамонова, Г. И. Колдобский // Журнал Органической Химии. – 2011. - Т. 47. - Вып. 5. - с. 723-725.
5. Мызников, Л. В. Медь-катализируемое арилирование тетразол-5-тионов при конвекционном нагреве и в условиях микроволновой активации / У. Н. Дмитриева, С. М. Рамш, Ю. Э. Зевацкий, Т. В. Артамонова, Л. В. Мызников // Химия Гетероциклических Соединений. - 2012. - № 2. - С. 377-379.
6. Мызников, Л. В. Синтез 5-[(4-метилфенил) сульфенил]-1-фенил- и 5-[(4-метилфенил)сульфонил]-1-фенил-1*H*-тетразолов / У. Н. Дмитриева, С. М. Рамш, Т. В. Артамонова, Л. В. Мызников // Химия Гетероциклических Соединений. - 2012. - № 2. - С. 404-405.
7. Myznikov, L. An Efficient Synthesis of 1-Substituted 5-Bromo-1*H*-tetrazoles / L. Myznikov, U. Dmitrieva, T. Artamonova, J. Roh, A. Hrabalek, Y. Zevatskii. // Synthesis. - 2013. - Vol. 45. - p. 2029-2033.
8. Мызников, Л. В. Кинетические исследования реакции медь-катализируемого кросс-сочетания 1-фенилтетразол-5-тиола и йодбензола / У. Н. Дмитриева, Т. В. Артамонова, Ю. Э. Зевацкий, Н. П. Новоселов, Л. В. Мызников // Журнал Общей Химии. - 2013. - Т. 83. - № 9. - С. 1486-1489.

9. Мызников, Л. В. Тетразолы LVII. Получение и химические свойства 1-замещенных 5-арилсульфонилтетразолов / У. Н. Дмитриева, Т. В. Артамонова, С. В. Ворона, Н. П. Новоселов, Ю. Э. Зевацкий Л. В. Мызников // Журнал Органической Химии. – 2013. - Т. 49. - Вып. 5. - с. 771-774.
10. Myznikov, L. An Improved Protocol for the Preparation of 5-Substituted Tetrazoles from Organic Thiocyanates and Nitriles / S. Vorona, T. Artamonova, Yu. Zevatskii, L. Myznikov // Synthesis. - 2014. - Vol. 46. - p. 781–786.
11. Мызников, Л. В. Взаимодействие диметил-2-хлорэтинилфосфоната с 1-замещенными 5-оксо-1*H*-1,2,3,4-тетразолами / Ю. В. Мельникова, Л. В. Мызников, А. В. Догадина, Н. И. Свинцицкая // Журнал Общей Химии. - 2014. - Т. 84. - Вып. 11. - С. 1863-1869.
12. Мызников, Л. В. Синтез 2-замещённых тетразол-5-тиолов и 5,5'-дисульфандиилбис(2-алкил-2*H*-тетразолов) / С. В. Ворона, Т. В. Артамонова, К. А. Китченко, Ю. Э. Зевацкий, Л. В. Мызников // Химия Гетероциклических Соединений. - 2014. - № 4. - С. 544-550.
13. Мызников, Л. В. Реакция Барджеллини в ряду гетероциклических тиолов / Ю. В. Мельникова, А. С. Ляхов, Л. С. Ивашкевич, Т. В. Артамонова, Н. П. Новоселов, Ю. Э. Зевацкий, Л. В. Мызников. // Журнал Общей Химии. - 2016. - Т. 86. - Вып. 2. - С. 284-288.
14. Мызников, Л. В. Механизм цинк-катализируемого присоединения азид-иона к ненасыщенным соединениям: синтез 5-замещенных 1*H*-тетразолов из нитрилов и 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов из изотиоцианатов / Л. В. Мызников, С. В. Ворона, Т. В. Артамонова, Ю. Э. Зевацкий // Журнал Общей Химии. - 2017. - Т. 87. - Вып. 4. - С. 597-604.
15. Мызников, Л. В. Однореакторный синтез 5-алкилсульфанил-1*H*-тетразолов из алкилгалогенидов / Л. В. Мызников, С. В. Ворона, Т. В. Артамонова, Ю. Э. Зевацкий // Журнал Общей Химии. - 2017. - Т. 87. - Вып. 6. - С. 1041-1044.
16. Myznikov, L. Non-catalyzed addition of heterocyclic thiols and 5-substituted-1*H*-tetrazoles to vinyl ethers / Iu. Melnikova, J. Roh, J. Kuneš, T. Artamonova, Yu. Zevatskii, L. Myznikov // Tetrahedron Letters. - 2017. - Vol. 58. - Iss. 40. - P. 3842-3845.
17. Мызников, Л. В. Константы протолитических равновесий 1-замещенных тетразол-5-тиолов в водных растворах / Ю. В. Мельникова, Т. А. Скрипникова, С. С. Лысова, Л. В. Мызников, Ю. Э. Зевацкий // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) – 2017. - Т. 67. - Вып. 41. - С. 67-70.
18. Мызников, Л. В. Присоединение 1-замещенных тетразол-5-тиолов к терминальным ацетиленам в присутствии Pd²⁺ в кислой среде / Л. В. Мызников, Ю. В. Мельникова, Р. И. Байчурин, Т. В. Артамонова, Ю. Э. Зевацкий // Журнал Общей Химии. - 2018. - Т. 88. - Вып. 1. - С. 236-241.
19. Мызников, Л. В. Новые смешанные комплексы меди(II) и этилендиамина: синтез, кристаллическая структура и каталитическая активность в реакции кросс-

сочетания 1-фенил-1*H*-тетразол-5-тиола и иодбензола / Л. В. Мызников, А. И. Фишер, У. Н. Дмитриева, Т. В. Артамонова, Ю. Э. Зевацкий. // Журнал Общей Химии. - 2018. - Т. 88. - Вып. 3. - С 468-472

20. Мызников, Л. В. Окислительное десульфирование 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тиолов / С. В. Ворона, Л. В. Мызников, Ю. Э. Зевацкий // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) – 2019. - Т. 74. - Вып. 48. - С. 9-12.

Статьи в журналах и сборниках научных работ:

21. Мызников, Л. В. Кинетические закономерности медь-катализируемого арилирования 1-фенилтетразол-5-тиола йодбензолом / К. В. Анисович, У. Н. Дмитриева, Л. В. Мызников, Ю. Э. Зевацкий, Н. П. Новоселов // Вестник молодых ученых Санкт-Петербургского государственного университета технологии и дизайна. - 2014. - № 1. - С. 13-15.
22. Мызников, Л. В. Исследование экологически безопасного и энергоэффективного метода синтеза 5-замещенных тетразолов / К. А. Китченко, С. В. Ворона, Л. В. Мызников, Н. П. Новоселов, Ю. Э. Зевацкий // Вестник молодых ученых Санкт-Петербургского государственного университета технологии и дизайна. - 2014. - № 3. - С. 16-18.

Обзоры:

23. Мызников, Л. В. Лекарственные препараты в ряду тетразолов (Обзор) / Л. В. Мызников, А. Грабалек, Г. И. Колдобский. // Химия Гетероциклических Соединений. - 2007. - С. 3-13.
24. Мызников, Л. В. Тетразолы с кислород-, серо- и селенсодержащими заместителями / Л. В. Мызников, С. В. Ворона, Т. В. Артамонова, Ю. Э. Зевацкий. // Известия Академии наук. Серия Химическая. - 2016. - № 4. - С. 923-938.
25. Мызников, Л. В. Микроволновая активация в химии тетразолов / Л. В. Мызников, С. В. Ворона, Т. В. Артамонова, Ю. Э. Зевацкий // Химия Гетероциклических Соединений. - 2016. - № 11. - С. 887-893.
26. Мызников, Л. В. Реакция Барджеллини / Ю. В. Мельникова, Л. В. Мызников, Т. В. Артамонова, С. В. Ворона, Н. П. Новоселов, Ю. Э. Зевацкий // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета технологии и дизайна. Серия 1. Естественные и технические науки. - 2016. - №2. - С. 57-64.

Патенты Российской Федерации на изобретение:

27. Мызников, Л. В. Способ получения 1-С₁₋₆Алкил и 1-Фенил-5-йодтетразолов / Л. В. Мызников. Ю. Э. Зевацкий // Патент РФ, 2470925, 27.12.2012.