

ХАРБАШ Раиса Владимировна



**МЕТОДЫ СИНТЕЗА 2,5-ДИЗАМЕЩЁННЫХ ТЕТРАЗОЛОВ
И ИХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

02.00.03 - органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Санкт-Петербург

2004

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете).

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор
Колдобский Григорий Исакович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Гинак Анатолий Иосифович
доктор химических наук, профессор
Москвин Андрей Вадимович

Ведущая организация: Федеральное Государственное Унитарное Предприятие Российский Научный Центр «Прикладная химия», Санкт-Петербург.

Защита состоится «11» марта 2004 г. в 15 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.230.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете) по адресу: 198013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный печатью, просим направлять на имя ученого секретаря.

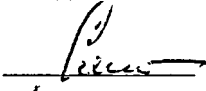
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

Автореферат разослан «26» 03 2004 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 212.230.02

к.х.н. Соколова Н.Б.



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы: Пятичленные ароматические полиазотистые гетероциклы - азолы имеют важное значение как для фундаментальной, так и для прикладной химии. В ряду азолов, тетразолы обладают экстремальными физико-химическими характеристиками, что привлекает к этим гетероциклам пристальное внимание ведущих отечественных и зарубежных научных школ. Особенно интересные результаты в последние десятилетия были получены в фармацевтической химии, что в значительной степени связано с созданием новых лекарственных препаратов, включающих в качестве структурного фрагмента тетразольный цикл.

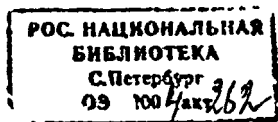
В частности ранее было показано, что 5-метилтио- и 5-метилсульфонил-1-арил-тетразолы обладают высокой антибактериальной активностью по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* и могут рассматриваться как перспективные противотуберкулезные препараты. В то же время отсутствует какая-либо информация о биологической активности аналогичных 2-арил-изомеров. В первую очередь это обстоятельство связано с недоступностью таких соединений, так как методы их получения практически не изучались.

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Минобразования РФ (федеральная целевая программа «Интеграция», грант И 0667), INTAS (грант 97-1289).

Целью диссертационного исследования является разработка методов синтеза и исследование физико-химических свойств 2-замещенных 5-метилтио- и 5-метилсульфонилтетразолов.

Научная новизна: продемонстрирована эффективность алкилирования (арилирования) 5-метилтиотетразола, как метода синтеза новых 2,5-дизамещенных тетразолов.

Изучена реакционная способность 2-(4-нитрофенил)-5-метилсульфонилтетразола по отношению к N- и O-нуклеофилам. Показано, что реакция нуклеофильного замещения метилсульфонильной группы в 2-(4-нитрофенил)-5-метилсульфонилтетразоле является эффективным методом получения различных 5-замещенных-2-(4-нитрофенил)тетразолов.



Впервые обнаружено нуклеофильное замещение тетразольного цикла в 2-арил-5-алкокси(арилокси)тетразолах.

Полуэмпирическим методом AM1 рассчитана геометрия молекул 1-(4-нитрофенил)- и 2-(4-нитрофенил)-5-метилсульфонилтетразолов. На основании выполненных расчетов и данных УФ-спектров указанных соединений сделан сравнительный анализ электронного строения изомеров, объясняющий их различное поведение в реакциях с нуклеофилами.

Практическая значимость: Разработан метод синтеза новых 2,5-дизамещенных тетразолов. Полученные 5-метилтио- и 5-метилсульфонил-2-замещенные тетразолы могут быть интересны в медицинской химии как потенциально биологически активные вещества. Получены тетразолсодержащие спирты, которые могут быть использованы в синтезе комплексов железа и других металлов переменной валентности, а также в синтезе дендримеров как по конвергентной так и дивергентной схеме.

Апробация: Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 4-ом международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи», (Санкт-Петербург, 2002).

Публикации: По теме диссертации опубликовано 4 статьи, 1 тезис доклада.

Объем и структура работы: Диссертация состоит из введения, литературного обзора «2-Замещенные и 2,5-дизамещенные тетразолы», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов. Материал изложен на 99 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц, 7 рисунков, 68 схем. Список литературы включает 145 ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

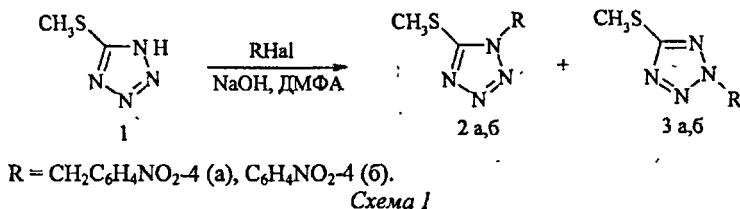
1. ПОЛУЧЕНИЕ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-МЕТИЛТИО- И 5-МЕТИЛСУЛЬФОНИЛТЕТРАЗЛОВ

1.1. Алкилирование (арилирование) 5-метилтиотетразола

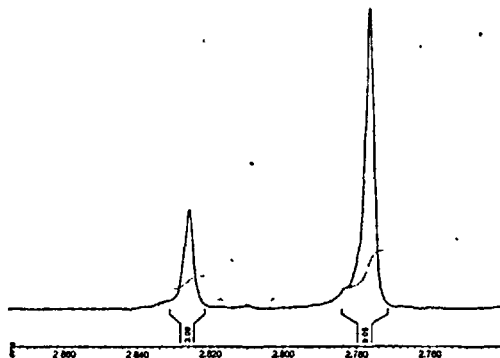
Создание многих новых лекарственных препаратов, а также применение тетразолов в других областях было бы невозможно без серьезного изучения методов получения и физико-химических свойств 2,5-дизамещенных тетразолов.

Мы успешно применили алкилирование (арилирование) 5-метилтиотетразола в качестве метода введения различных заместителей в положение 2 гетерокольца.

Мы нашли, что при нагревании тетразола (1) с 4-нитробензилбромидом и 4-нитрофторбензолом в ДМФА в присутствии гидроксид натрия образуются соответствующие изомерные 5-метилтиотетразолы. По данным спектров ЯМР ^1H (Рис. 1) соотношение изомеров (2 а):(3 а) и (2 б):(3 б) составляет 1:2 и 1:3 соответственно.



При алкилировании 5-метилтиотетразола 4-нитробензилбромидом в условиях межфазного катализа также образуется смесь изомерных тетразолов (2а, 3а). Однако, изменение условий проведения реакции не оказывает существенного влияния на соотношение изомеров, которое составляет 1:1.2. 5-Метилтиотетразол в этих условиях, к сожалению, вообще не реагирует с 4-нитрофторбензолом. Смеси изомеров 2 а,б и 3 а,б разделяли хроматографически на силикагеле.



Спектр ЯМР ^1H смеси 1-(4-нитрофенил)- и 2-(4-нитрофенил)-5-метилтиотетразолов, полученной в реакции арилирования 5-метилтиотетразола

Рис. 1

Замещенные 5-метилсульфонилтетразолы могут быть получены двумя путями: алкилированием 5-метилсульфонилтетразола или окислением соответствующих 2-замещенных 5-метилтиотетразолов. Учитывая низкую реакционную способность 5-метилсульфонилтетразола по отношению к алкилирующим агентам, был выбран второй путь. Результаты проведенных экспериментов приведены ниже при обсуждении химических свойств 2-замещенных 5-метилтиотетразолов.

1.2. Амидоалкилирование 5-метилтиотетразола

Еще один удобный метод функционализации 5-замещенных тетразолов - амидоалкилирование. Кроме того, данная реакция может быть использована для введения защитной группы N-H связи в тетразолах, что является одной из наиболее актуальных проблем химии этих соединений. Это обстоятельство связано с тем, что в большинстве случаев защита N-H связи - одна из ключевых стадий при синтезе тетразолсодержащих субстратов, широко применяемых в качестве лекарственных препаратов.

Продолжая изучение методов синтеза функционально замещенных тетразолов, мы оценили возможность, применения в качестве защитной амидометильной группы. Мы нашли, что при амидоалкилировании 5-метилтиотетразола N-метилолацетамидом или N-метилолбензамидом по данным спектров ЯМР ^1H образуется смесь изомеров в соотношении 1:1.3 и 1:1 соответственно. Реакция протекает при 120 °C в отсутствие растворителя.

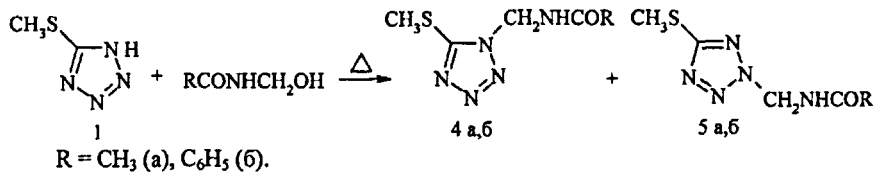


Схема 2

Кипячение смеси изомеров (4а) и (5а) в 15 % соляной кислоте приводит к гидролизу обоих соединений до 5-метилтиотетразола (2.1).

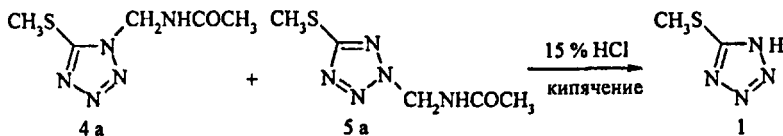


Схема 3

5-Метилсульфонилтетразол не реагирует с N-метилолбензамидом. Поэтому К-(5-метилсульфонилтетразол-2-ил)метилбензамид был синтезирован в два этапа. Обработкой калиевой соли 5-метилсульфонилтетразола 33 % водным раствором формальдегида в присутствии серной кислоты мы получили 2-оксиметилен-5-метилсульфонилтетразол (7). Затем при нагревании полученного соединения (7) с бензамидом при 140 °С в отсутствие растворителя образуется желаемый И-(5-метилсульфонилтетразол-2-ил)метилбензамид (8).

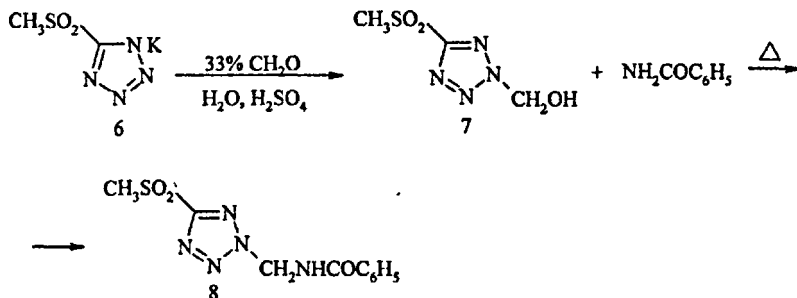


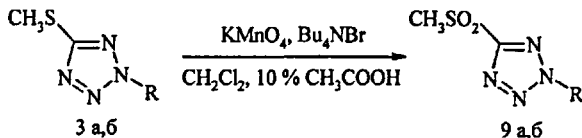
Схема 4

2. ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-МЕТИЛТИОТЕРАЗОЛОВ

2.1. Окисление 5-метилтиотетразолов.

Для дальнейшего синтеза функционально замещенных тетразолов мы получили 2-(4-нитрофенил)- и 2-(4-нитробензил)-5-метилсульфонилтетразолы. Введение в молекулу субстрата метилсульфонильной группы было связано с тем, что последняя является более легко уходящей, чем метилтиогруппа, и, соответственно, субстрат, содержащий метилсульфонильную группу, будет более реакционноспособным в реакциях с нуклеофилами. Соответствующие 5-метилтиотетразолы гладко окисляются перманганатом калия, в двухфазной

системе хлористый метилен - водная уксусная кислота в присутствии тетрабутиламмоний бромида.

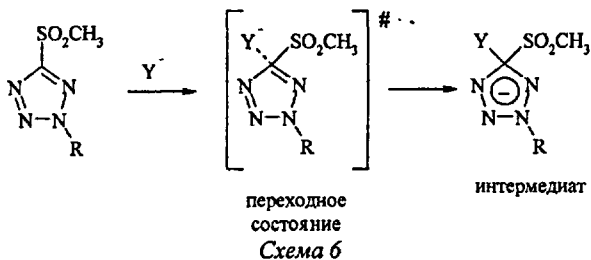


R = CH₂C₆H₄NO₂-4 (а), C₆H₄NO₂-4 (б).

Схема 5

2.2. Теоретическое обоснование выбора 5-метилтио-2-(4-нитрофенил)-тетразола в качестве модельного соединения в реакциях с нуклеофилами

На основании 1 следующих соображений¹ о распределении электронной плотности в соединениях (9 а)' и (9 б) можно сделать предположение о реакционной способности последних. Очевидно, замещение метилсульфонильной группы в 2-(4-нитрофенил) и 2-(4-нитробензил)-5-метилсульфонилтетразолах должно протекать по механизму S_N2_{аромат}.



В такого рода реакциях медленной, скоростylimитирующей стадией, по скорости которой⁵ можно судить о скорости химической реакции в целом, является атака субстрата нуклеофилом.

Смещение электронной плотности под действием нитрофенильного фрагмента, который содержится в рассматриваемых соединениях, способствует атаке атома углерода гетерокольца нуклеофилом и стабилизации переходного состояния на пути к образованию отрицательного заряженного интермедиата. Однако, в тетразоле (9 а) мостиковая метиленовая группа в значительной степени изолирует реакционный центр от электронного воздействия заместителя в

бензольном ядре. Таким образом, следует ожидать, что соединение (9 б) будет гораздо более активным в реакциях нуклеофильного замещения по сравнению с (9 а). Кроме того, данный субстрат является интересной моделью при сопоставлении его реакционной способности с реакционной способностью изомерного 1-(4-нитрофенил)тетразола, поскольку химические свойства последнего ранее были изучены достаточно подробно.

Поэтому в качестве модельного соединения для дальнейшего синтеза 2,5-дизамещенных тетразолов был выбран тетразол (9 б).

3. РЕАКЦИИ 5-МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ-2-(4-НИТРОФЕНИЛ)-ТЕТРАЗОЛА С НУКЛЕОФИЛАМИ

3.1. Реакции с N-нуклеофилами

С целью разработки удобного метода функционализации тетразола было проведено изучение поведения 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразола в реакциях нуклеофильного замещения. Мы исследовали реакционную способность этого соединения по отношению к N-нуклеофилам. Использовались такие реагенты, как пиперидин, бензимидазол и имидазол.

В случае пиперидина реакцию проводили при перемешивании в избытке нуклеофильного реагента без гидроксида натрия в течение нескольких часов при температуре 100-105 °С. При исследовании нуклеофильного замещения метилсульфонильной группы бензимидазолом реагенты перемешивали в ацетонитриле при 80 °С, а в случае имидазола в диметилформамиде при 100 °С в присутствии гидроксида натрия. Все реакции идут достаточно длительное время. Для изомерного нашему субстрату 1-(4-нитрофенил)-5-метилтиотетразола аналогичные реакции с N-нуклеофилами протекают с гораздо большей скоростью, а в случае бензимидазола и имидазола, даже не требуется нагревание.

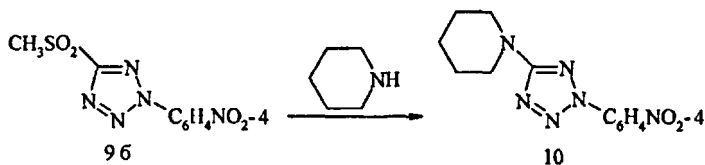


Схема 7

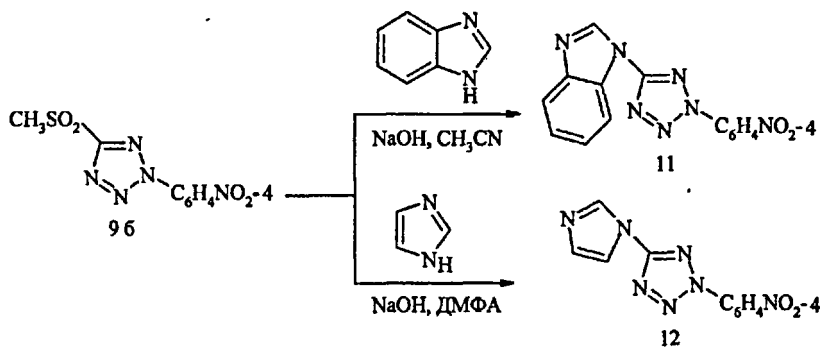


Схема 8

3.2; Реакции с O-нуклеофилами

5-Метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразол также является менее активным субстратом по сравнению с изомерным 1,5-дизамещенным тетразолом и в реакциях с O-нуклеофилами. В случае Л-метилсульфонилтетразола замещение происходит при 20 °С, в то время, как при переходе к 2-замещенному изомеру необходимо нагревание при более высокой температуре.

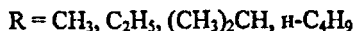
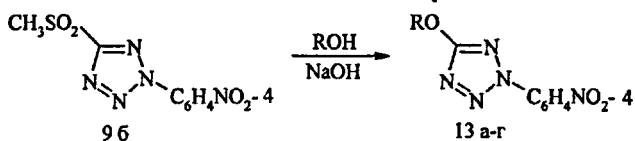


Схема 9

Дальнейшее изучение взаимодействия 2-замещенных тетразолов с O-нуклеофилами привело к следующим интересным результатам. При кипячении полученного 2-(4-нитрофенил)-5-метокситетразола (13 а) в метиловом спирте в присутствии гидроксида натрия в течение нескольких часов 2-(4-нитрофенил)-5-метокситетразол реагирует со спиртом с образованием 5-метокситетразола и анизола в соотношении - 1 : 1. При кипячении того же тетразола в этиловом спирте образуются 5-метокситетразол и фенол в том же соотношении.

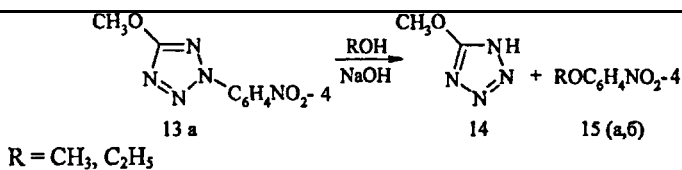


Схема 10

При изучении замещения метилсульфонильной группы в 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразоле под действием феноксид-иона в ацетонитриле при 80 °С в присутствии гидроксида натрия было показано, что в этих условиях образуются 2-(4-нитрофенил)-5-фенокситетразол и 4-нитродифениловый эфир в соотношении -1:1. Реакция, очевидно, происходит по следующей схеме:

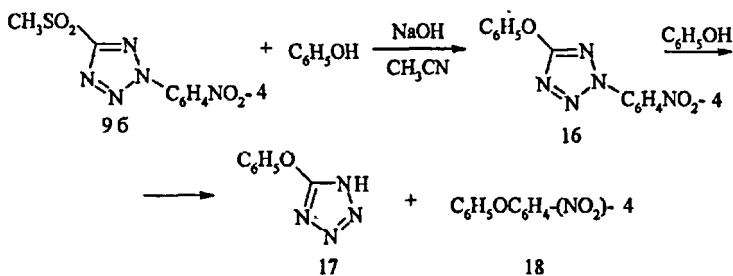


Схема 11

Справедливость такого предположения подтверждается образованием 5-фенокситетразола и 4-нитрофенилфенилового эфира из заведомо приготовленного 2-(4-нитрофенил)-5-фенокситетразола и фенола при нагревании последних в ацетонитриле в присутствии гидроксида натрия.

Важно отметить, что нуклеофильное замещение тетразольного цикла в 2-арил-5-К-тетразолах ранее не было известно. Для изомерных 1-арилтетразолов такого явления не наблюдается. Превращения такого типа описаны только для 2-бензоил-5-арилтетразолов, которые широко применяются в качестве мягких и эффективных ацилирующих реагентов в реакциях с первичными и вторичными спиртами, фенолами, аминами и NH-гетероциклами.

Таким образом, впервые обнаруженное нуклеофильное замещение тетразольного цикла в соединениях (13 а) и (16) под действием алкоксид- и феноксид-ионов может рассматриваться как еще одно важное подтверждение

принципиальных различий в реакционной способности 1,5- и 2,5-дизамещенных тетразолов.

Продолжая поиски оптимальных методов получения тетразолов, обладающих противотуберкулезной активностью, мы исследовали реакционную способность 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)-тетразола по отношению к таким нуклеофилам, как этиленгликоль, ди- и триэтиленгликоль. Мы показали, что при взаимодействии 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразола с этиленгликолем, ди- и триэтиленгликолями в присутствии гидроксида натрия с хорошим выходом образуются соответствующие простые эфиры, включающие в качестве структурного фрагмента тетразольный цикл. Реакция протекает при 20 °С, в качестве растворителя используют ацетонитрил, причем в зависимости от соотношения реагентов могут быть получены продукты моно- и дизамещения. Замещение метилсульфонильной группы в тетразоле (9 б) под действием ди- и триэтиленгликолей происходит с большей скоростью, чем в реакции с этиленгликолем. Это обстоятельство, очевидно, связано с каталитическим действием ди- и триэтиленгликолей, обычно наблюдаемым в реакциях нуклеофильного замещения.

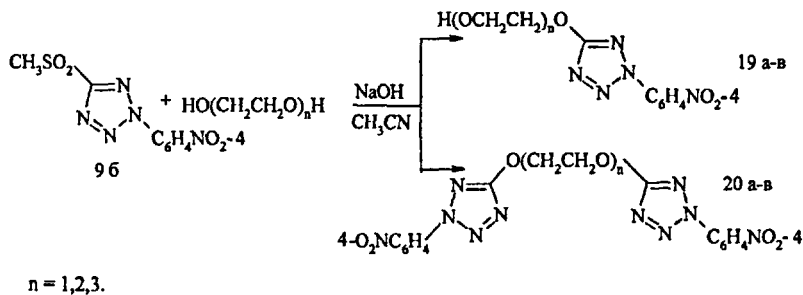
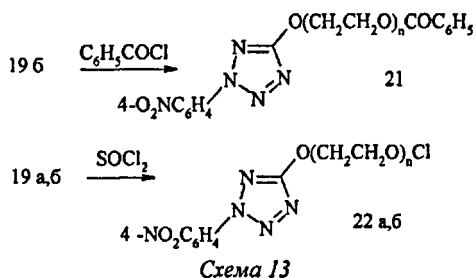


Схема 12

Полученные таким образом тетразолсодержащие спирты гладко бензоилируются, а при обработке хлористым тиоилом превращаются в соответствующие хлорпроизводные.



Таким образом, разработан метод получения, тетразолсодержащих полиидентатных лигандов, которые могут быть использованы в синтезе комплексов железа и других металлов переменной валентности. Можно также ожидать, что эти соединения будут обладать противотуберкулезной активностью, так как для некоторых других тетразолсодержащих простых эфиров такие свойства подтверждены экспериментально. Наконец, не исключено, что тетразолы (19 а-в) могут найти применение-в синтезе дендримеров, как по конвергентной так и дивергентной схеме.

3.3. Анализ реакционной способности 1-(4-нитрофенил)' и 2-(4-нитрофенил)-5-метилсульфонилтетразолов на основании квантово-химических расчетов и данных УФ-спектроскопии

Различная реакционная способность 1-(4-нитрофенил)- и 2-(4-нитрофенил)-5-метилсульфонилтетразолов в реакциях с нуклеофилами в первую очередь может быть объяснена на основании анализа различий в электронном строении рассматриваемых изомеров. Поскольку любые факторы, влияющие на электронную плотность в определенных связях или на определенных атомах данных соединений, могут очень сильно влиять на их химическую активность.

Как уже упоминалось выше, 2-(4-нитрофенил) и 1-(4-нитрофенил)-5-метилсульфонилтетразолы, вероятно, реагируют с нуклеофилами по механизму $S_N2_{аром}$. Данный механизм подразумевает атаку атома углерода гетерокольца, связанного с уходящей группой, нуклеофилом с образованием устойчивого интермедиата на первой стадии, а затем разрыв связи с уходящей группой на второй стадии:

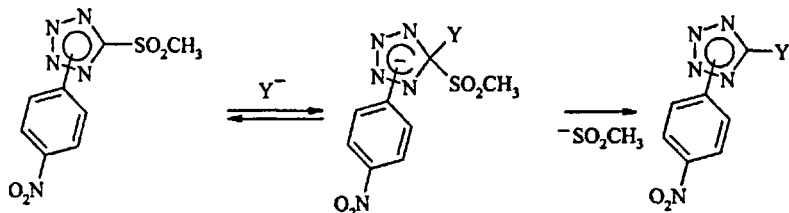


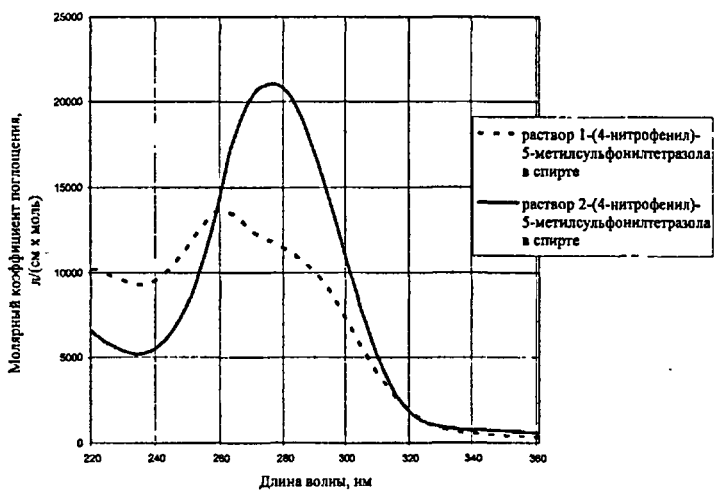
Схема 14

Таким образом, в реакциях обоих изомеров с нуклеофилами определяющее значение имеет степень активации атома углерода гетерокольца.

Полуэмпирическим методом AM1, который хорошо зарекомендовал себя при расчете ароматических азотсодержащих гетероциклов, была рассчитана геометрия молекул изучаемых 1-(4-нитрофенил)- и 2-(4-нитрофенил)-5-метилсульфонилтетразолов. Согласно выполненным расчетам, угол поворота фенильного' кольца относительно тетразольного цикла в случае 1,5-дизамещенного тетразола (49°) в значительной степени больше, чем для 2,5-дизамещенного изомера (17°).

Вывод *p*-нитрофенильного заместителя из плоскости молекулы в 1,5-дизамещенном тетразоле должен приводить к нарушению перекрывания *p*-орбиталей ароматических колец, что в значительной степени должно сказаться на спектральных характеристиках изучаемого соединения. Действительно, по характеру УФ спектра 1,5-изомера также можно судить о нарушении копланарности его молекулы, поскольку для этого соединения наблюдается гипсохромный сдвиг λ_{\max} и уменьшение молярного коэффициента поглощения по сравнению с 2,5-дизамещенным тетразолом (Рис. 2).

Из-за нарушения, копланарности молекулы. 1-(4-нитрофенил)-5-метилсульфонилтетразола мезомерный эффект его нитрофенильного фрагмента будет проявляться в меньшей степени по сравнению с изомерным 2-(4-нитрофенил)-тетразолом. Эффект поля и индуктивный-эффект нитрофенильного фрагмента, напротив, будут преобладать в случае 1-изомера, из-за более близкого расположения указанного фрагмента по отношению к реакционному центру.



УФ-спектры 1-(4-нитрофенил)- и 2-(4-нитрофенил)-5-метилсульфонилтетразолов

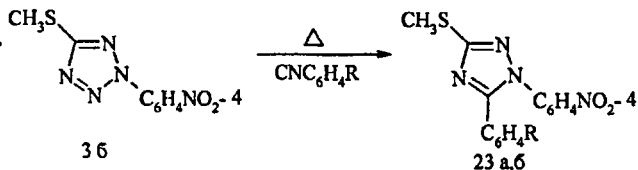
Рис. 2

Вероятно, именно эффект поля и индуктивный эффект оказывают определяющее влияние на степень активации атома углерода гетерокольца рассматриваемых соединений. Из-за более сильного электроноакцепторного действия нитрофенильного фрагмента в 1-изомере реакционный центр является более положительным и поэтому - более легко атакуемым нуклеофилом. В результате чего экспериментально для 1-(4-нитрофенил)-5-метилсульфонилтетразола наблюдается более быстрое протекание нуклеофильного замещения метилсульфонильной группы.

4. ТЕРМОЛИЗ 5-МЕТИЛТИО-2-(4-НИТРОФЕНИЛ)ТЕРАЗОЛА

Исследование термической трансформации азотсодержащих гетероциклов - одно из самых перспективных и интенсивно развивающихся направлений в химии гетероциклических соединений. Тетразолы неизменно являются наиболее интересными объектами таких исследований. В препаративном отношении термолит 2,5-дизамещенных тетразолов - это универсальный метод получения самых разнообразных гетероциклических соединений - от пиразолов, 1,2,4-триазолов и 1,3,4-оксадиазолов до 3Н-1,3,4-бензотриазепинов.

Так, при нагревании 5-метилтио-2-(4-нитрофенил)геразола (3 б) при 150 °С в бензонитриле с выходом 40 % образуется соответствующий 5-метилтио-2-(4-нитрофенил)-3-фенил-1,2,4-триазол (23 а). В случае 4-хлорбензонитрила реакцию проводили в м-ксилоле при 120 °С:



R = H (а), Cl (б).

Схема 15

5. ПОЛУЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ 5-ГИДРОКСИ-2-(4-НИТРОФЕНИЛ)ТЕТРАЗОЛА

Далее, мы попытались синтезировать 5-гидрокси-2-(4-нитро-фенил)тетразол. Учитывая результаты, полученные при изучении взаимодействия 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразола с алифатическими спиртами, можно предположить, что в водном растворе гидроксида натрия метилсульфонильная группа будет замещаться на гидроксид. Но проведенная серия экспериментов в условиях варьирования температурных режимов, а также использование водных растворов различных органических растворителей с целью полного растворения субстрата к таким результатам не привели. То есть 5-метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)-тетразол не вступает в реакцию нуклеофильного замещения с гидроксид-ионом.

Задача синтеза 5-гидрокси-2-(4-нитрофенил)тетразола была решена применением стандартной методики кислотного гидролиза метоксигруппы в различных ароматических и гетероциклических соединениях. Так, при нагревании раствора 5-метокси-2-(4-нитрофенил)тетразола в смеси уксусной и бромоводородной кислот при 120 °С в течение 2 часов образуется искомый 5-гидрокси-2-(4-нитрофенил)тетразол с выходом 70 %.

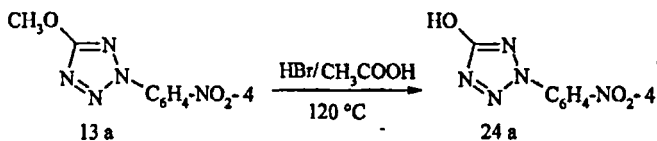


Схема 16

Следует отметить, что соединения такого типа могут существовать в двух таутомерных формах:

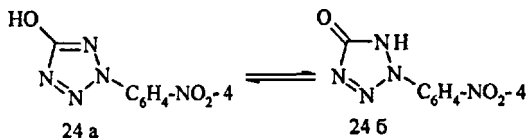


Схема 17

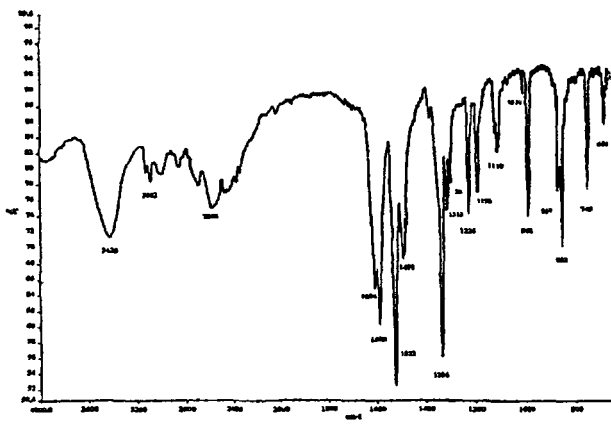
В данном случае, как было показано методом ИК спектроскопии, в твердом состоянии таутомерное равновесие смещено в сторону 5-гидрокси-2-(4-нитрофенил)-тетразола. В инфракрасном спектре соединения, снятого в таблетках КВг, присутствует полоса поглощения в области 3426 см^{-1} , что соответствует валентным колебаниям гидроксигруппы. В инфракрасном спектре этого соединения, снятом в ацетонитриле, имеется полоса поглощения в области 1770 см^{-1} , что соответствует деформационным колебаниям кетогруппы. Также, необходимо отметить, что в спектрах ЯМР ^1H , снятых в различных растворителях, наблюдается сигнал протона в области 8.82 м.д. (для ДМСО d_6) что соответствует сигналу протона NH-группы тетразольного кольца. Наблюдаемый в спектре C^{13} сигнал с химическим сдвигом 157 м.д. свидетельствует о принадлежности соответствующего углеродного атома карбонильной группе, поскольку сигналы атомов углерода при гидроксигруппе обычно наблюдаются в более слабом поле. Инфракрасный спектр, снятый в таблетках КВг, а также спектры ЯМР ^1H и C^{13} соединения (24) приведены на Рис. 3, 4 и 5 соответственно.

Различными методами квантовой химии были рассчитаны величины энтальпии превращения кето-формы (24'б) в энольную (24 а) (табл. 1). По данным расчетов, во всех случаях термодинамически более выгодной является гидроксигруппа, что согласуется с приведенными выше данными эксперимента.

Таблица 1

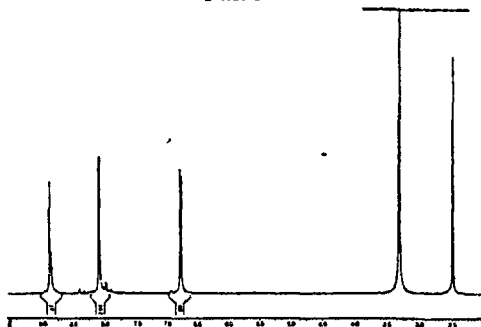
Энтальпии перехода (24 б) \rightarrow (24 а), ккал/моль

AM1	3-21G*	6-31G* ⁺	DFT SVWN/DN	DFT pBP/DN**
- 2.03	- 9.41	- 14.44	- 4.23	-11.98



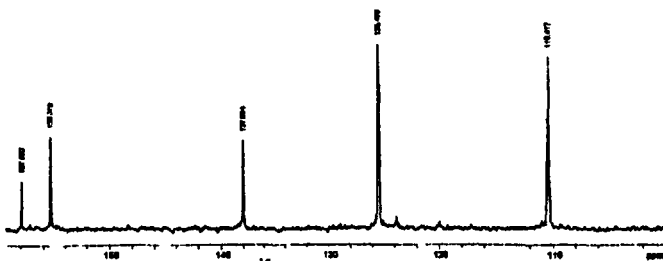
ИК спектр тетразола (24), (KBr)

Рис. 3



Спектр ЯМР ^1H тетразола (24), ($\text{DMSO}-d_6$)

Рис. 4



Спектр ЯМР C^{13} тетразола (24), (CDCl_3)

Рис. 5

ВЫВОДЫ

1. Алкилирование (арилирование) 5-метилтиотетразола в диметилформамиде в присутствии гидроксида натрия или в условиях межфазного катализа - простой и эффективный метод получения 1-алкил(арил)- 2-алкил(арил)-5-метилтиотетразолов.
2. Направление конкурентного алкилирования (арилирования) 5-метилтиотетразола не зависит от условий проведения реакции и во всех случаях протекает с преимущественным образованием 2-алкил(арил)-5-метилтиотетразолов.
3. Окисление 2-алкил(арил)-5-метилтиотетразолов перманганатом калия в двухфазной системе хлористый метилен - водная уксусная кислота в присутствии тетрабутиламмоний бромида приводит к образованию соответствующих 5-мезилтетразолов с высоким выходом.
4. Замещение мезильной группы в 2-(4-нитрофенил)-5-мезилтетразоле под действием N- и O-нуклеофилов - новый способ получения 2-арил-5-функционально замещенных тетразолов.
5. Показано, что в реакциях с N- и O-нуклеофилами 2-арил-5-мезилтетразолы обладают меньшей реакционной способностью по сравнению с изомерными 1,5-дизамещенными производными. Эти результаты хорошо согласуются с данными квантово-химических расчетов, выполненных методом AM1 для модельных соединений.
6. Впервые обнаружено замещение тетразольного цикла в 5-алкокси-2-(4-нитрофенил)-тетразолах под действием O-нуклеофилов, нехарактерное для 1,5-дизамещенных изомеров, что служит еще одним важным подтверждением принципиальных различий в реакционной способности 1,5- и 2,5-дизамещенных тетразолов.
7. На примере 5-метилтио-2-(4-нитрофенил)-тетразола показано, что термическая трансформация указанного субстрата в присутствии ароматических нитрилов может быть использована как метод получения труднодоступных 3-арил-5-метилтио-2,4-нитрофенил-1,2,4-триазолов.
8. В результате проведенных исследований получено 30 ранее неописанных соединений.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Алам Л.В., Харбаш Р.В., Колдобский Г.И. 2-Замещенные 5-метилтио и 5-метилсульфонилтетразолы. // Журн. Орг. Хим. - 2000. - Т. 36, Вып. 6.- С. 950-952.
2. Харбаш Р.В., Алам Л.В., Коренева А.П., Колдобский Г.И. 2-(4-Нитрофенил)-5-функционально замещенные тетразолы. // Хим. Гетероцикл. Соедин. - 2001. - №12. - С. 1646-1650.
3. Харбаш Р.В., Гольцберг М.А., Артамонова Т.В., Нордландер Е., Колдобский Г.И. Полидентатные тетразолсодержащие лиганды для биомиметических исследований. // Журн. Орг. Хим. - 2002. - Т. 38, Вып. 9.- С. 1409-1412.
4. Колдобский Г.И., Харбаш Р.В. 2-Замещенные и 2,5-дизамещенные тетразолы. // Журн. Орг. Хим.- 2003.- Т. 39, Вып. 4.- С. 489-505.
5. Харбаш Р.В., Колдобский Г.И. 5-Метилсульфонил-2-(4-нитрофенил)тетразол - эффективный синтон в синтезе 2,5-дизамещенных тетразолов. // Тез. докл. на 4-ом международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи», 26-31 мая 2002 г. - Санкт-Петербург.