

На правах рукописи



*ПУТИС Сергей Михайлович*

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-  
ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Санкт-Петербург  
2006

1801. - 128-130

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

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,  
*Островский Владимир Аронович*

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор,  
*Москвин Андрей Владимович*  
доктор химических наук, профессор,  
*Колдовский Григорий Исакович*

Ведущая организация: Российская Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
Санкт-Петербург

Защита состоится «13» июня 2006 г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании Диссертационного совета Д 212.230.02 в Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете) по адресу: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

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

Автореферат разослан «13» июня 2006 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета Д 212.230.02

к.х.н. Соколова Н.Б. 

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы:** Среди пятичленных ароматических полиазотистых гетероциклов тетразол обладает экстремальными физико-химическими свойствами. Производные тетразола нашли широкое применение в медицине, биотехнологии, оборонной и космической технике, электронике, фотографии и некоторых других областях. В течение последних десятилетий в ряду производных тетразола были открыты эффективные лекарственные средства, обладающие высокой селективностью, низкой токсичностью и пролонгированным действием.

Тетразолсодержащие блоки применяют в молекулярном дизайне пептидомиметиков, содержащих как один, так и несколько тетразольных циклов, в которых тетразол выступает как аналог *цис*-пептидной связи. На основе тетразолов разработаны эффективные фильтрующие материалы для глубинной очистки биологических жидкостей от тяжелых металлов и радионуклеидов. Разработаны тетразолсодержащие антагонисты LTD<sub>4</sub> рецептора, противовирусные препараты (ингибиторы протеазы ВИЧ) и другие биологически-активные вещества.

Тетразол-2-илуксусные кислоты и их производные являются перспективными строительными блоками для конструирования молекул лекарственных препаратов нового поколения. В связи с тем, что тетразол-2-ил фрагмент может рассматриваться как изостерический аналог *цис*-амидной связи в биологически-активных субстратах, возникает интерес к соединениям, в которых этот заместитель сочетается с амидной группой. В тоже время, амиды тетразол-2-илуксусных кислот могут использоваться при синтезе полиядерных тетразолсодержащих систем. По этой причине актуальны разработка общих подходов к синтезу амидов и гидразидов тетразол-2-илуксусных кислот, исследование физико-химических свойств полученных соединений, а также синтез некоторых полиядерных гетероциклических соединений на основе производных тетразол-2-илуксусных кислот.

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 05-03-32366) и Правительства Санкт-Петербурга (грант № М05-2.5-440).

**Цель диссертационного исследования:** поиск общих подходов к синтезу амидов и гидразидов тетразол-2-илуксусных кислот, а также синтез новых полиядерных гетероциклических соединений на их основе.

**Научная новизна:** Разработаны эффективные методы получения производных 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты: этилового эфира, хлорангидрида, амидов и гидразидов. Впервые выделен и идентифицирован хлорангидрид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты. Установлены границы применимости этилового эфира и хлорангидрида 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты в качестве ацилирующих агентов для субстратов с различной реакционной способностью. С применением указанных реагентов получен широкий ряд производных 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты, включающий алифатические, ароматические, гетероциклические, а также аза-краун соединения. Реакциями гидразида 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты с различными соединениями, с последующей циклизацией полученных интермедиатов были получены новые

гетероциклические соединения, содержащие 5-фенилтетразол-2-илметильный фрагмент, а также реакционноспособные группы.

**Практическая значимость:** Разработанный лабораторный метод выделения и очистки хлорангидрида 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты доступен для масштабирования. Большинство методик, применяемых в данной работе, могут с успехом использоваться для проведения лабораторных синтезов производных тетразолилуксусных кислот различного строения, а также служить отправной точкой при масштабировании. Некоторые из синтезированных тетразолсодержащих амидов и полиядерных гетероциклических соединений могут быть рекомендованы к использованию в молекулярном дизайне тетразолсодержащих пептидомиметиков.

Некоторые соединения, полученные в результате данной работы, рекомендованы к исследованию в качестве лигандов для синтеза комплексов тяжелых металлов с перспективой применения в системах глубокой очистки биологических жидкостей. Эти соединения внедрены в практику научных исследований и разработок ФГУП «РНЦ «Прикладная химия»».

**Апробация:** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на молодежной конференции по органической химии: «Современные тенденции органической химии» (Санкт-Петербург, 2004); 4-ой международной конференции молодых ученых по органической химии: «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» (Санкт-Петербург, 2005); международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной столетию А.Н. Коста (Москва, 2005).

**Публикации:** По теме диссертации опубликовано 4 статьи и 2 тезиса докладов.

**Объем и структура работы:** Диссертация состоит из введения, аналитического обзора (5 глав), обсуждения результатов (6 глав), выводов, экспериментальной части и списка литературы (189 ссылки).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

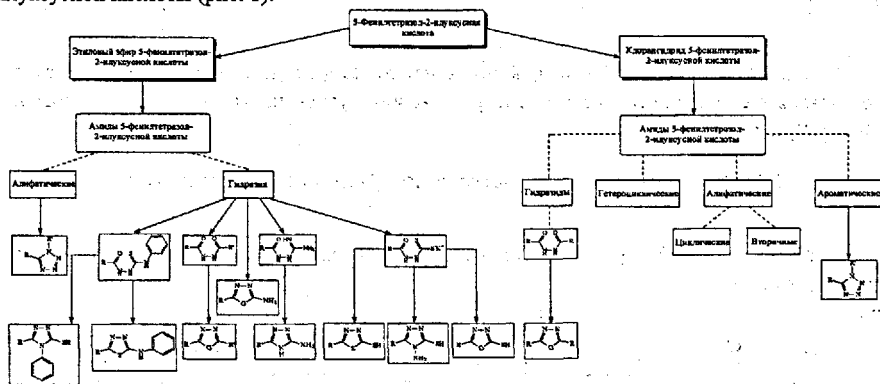
В качестве модельного соединения выбрана 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты. Это соединение является наиболее типичным и доступным представителем тетразол-2-илуксусных кислот.

### 1. АМИДЫ 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

#### 1.1. ОБЩАЯ КОНЦЕПЦИЯ СИНТЕЗА АМИДОВ 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИХ ОСНОВЕ

Синтез амидов 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты и соответствующих новых гетероциклических соединений может быть основан на химических превращениях как 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты, так и функциональных производных этого модельного соединения: сложных эфиров, хлорангидридов, смешанных ангидридов, нитрилов. С учетом этого нами разработан стратегический план диссертационного исследования. Весь план разделен на два основных этапа: синтез амидов 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты и синтез новых тетразолсодержащих гетероциклических соединений на их основе. Первый

этап включает разработку двух альтернативных направлений синтеза амидов – ацилирование аминов этиловым эфиром и хлорангидридом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты. Второй – синтез новых гетероциклических соединений, таких как труднодоступные ранее полиядерные тетразолсодержащие производные 1,3,4-оксадиазолов, 1,3,4-гиадиазолов, а также 1,2,4-триазолов (путем химических превращений производных 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (рис. 1).



R = 5-фенилтетразол-2-илметил  
Рис. 1. План диссертационного исследования.

## 1.2. СИНТЕЗ АМИДОВ 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Методы получения амидов тетразолилуксусных кислот основаны на химических превращениях различных производных тетразолилуксусных кислот с аминами. Следует отметить, что разработка методов синтеза амидов тетразолилуксусных кислот ранее была направлена исключительно на получение цефалоспориновых антибиотиков, молекулы которых имеют сложное и специфическое строение. Данные методы практически не использовались при синтезе органических амидов с относительно небольшой молекулярной массой, содержащих ароматические и тем более гетероциклические заместители. При синтезе амидов 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты нами были использованы два альтернативных пути – ацилирование аминов сложным эфиром и хлорангидридом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты.

### 1.2.1. ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Исходный этиловый эфир **2** получали алкилированием триэтиламмониевой соли 5-фенилтетразола (**1**) этиловым эфиром бромуксусной кислоты в среде ацетона.

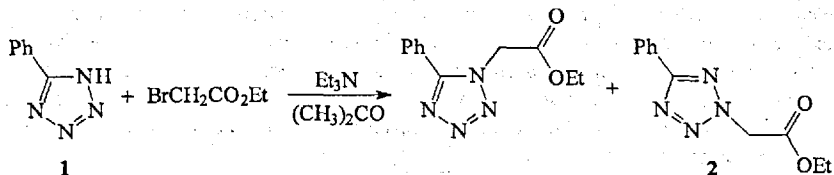


Схема 1.1

Этиловый эфир 2 выделяли дробной кристаллизацией из водного этанола и далее использовали в синтезе амидов 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты из высокоосновных аминов ( $\text{p}K_{\text{BH}^+} = 11.1 + 8.5$ ).

### 1.2.2. Хлорангидрид 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

5-Фенилтетразол-2-илуксусная кислота была получена гидролизом соответствующего этилового эфира 2.

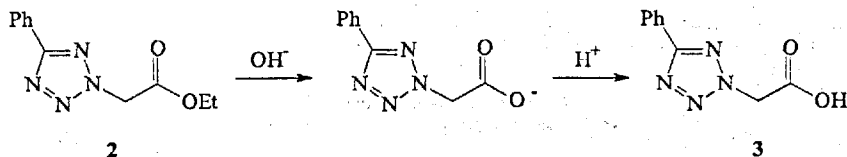


Схема 1.2

Альтернативным методом получения 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты является алкилирование 5-фенилтетразола хлоруксусной кислотой в водно-щелочной среде. Однако он сопряжен с трудностью очистки индивидуальных изомеров.

Хлорангидрид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (4) был получен сплавлением кислоты 2 пентахлоридом фосфора, при  $80-90^\circ\text{C}$ , с последующей обработкой горячего раствора хлорангидрида в хлорокиси фосфора кипящим гексаном. В этих условиях хлорангидрид 4 при постепенном охлаждении кристаллизуется из реакционной массы.

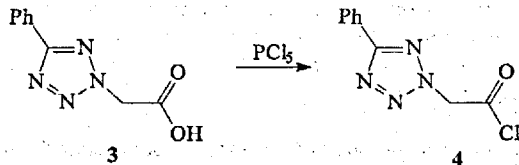


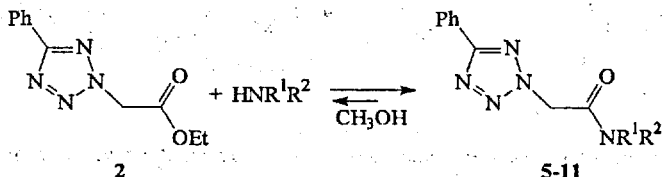
Схема 1.3

Из-за склонности хлорангидрида 4 к гидролизу под действием влаги воздуха во всех экспериментах мы использовали только свежеприготовленный хлорангидрид.

### 1.3. АЦИЛИРОВАНИЕ АМИНОВ ЭТИЛОВЫМ ЭФИРОМ 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

При ацилировании этиловым эфиром **2** использовали высокоосновные ( $pK_{\text{BH}^+} = 11.1+8.5$ ) первичные амины, содержащие простейшие заместители (аммиак, метиламин, этиламин), циклические и объемные заместители (циклогексиламин, адамантан-1-иламин, *трет.*-бутиламин), а также бифункциональные первичные амины (гидразин и этилендиамин). В качестве вторичных аминов в процесс ацилирования этиловым эфиром 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (**2**) вовлекались диметил- и диэтиламины. Процесс ацилирования осуществляли при избыточном содержании амина по отношению к этиловому эфиру **2**. Тем самым, удается дополнительно сдвинуть равновесие вправо (схема 1.4).

Ацилирование всех исследованных первичных аминов приводит к образованию соответствующих амидов с хорошими выходами. При этом показано, что наличие объемного заместителя в исходном первичном амине не препятствует процессу ацилирования.



где  $R^1=R^2=H$  (**5**);  $R^1=H, R^2=CH_3$  (**6**);  $R^1=R^2=CH_3$  (**7**);  $R^1=H, R^2=C_2H_5$  (**8**);  
 $R^1=H, R^2=$  цикло- $C_6H_{11}$  (**9**);  $R^1=H, R^2=1\text{-Ad}$  (**10**);  $R^1=H, R^2=$  *трет.*-Bu (**11**);

Схема 1.4

При ацилировании вторичных аминов относительно простого строения наблюдается совершенно иная картина. Так, в результате взаимодействия диметиламина с эфиром **2**, гладко образуется соответствующий вторичный амид **7**. Однако замена диметиламина на диэтиламин приводит к переэтерификации с образованием метилового эфира 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты.

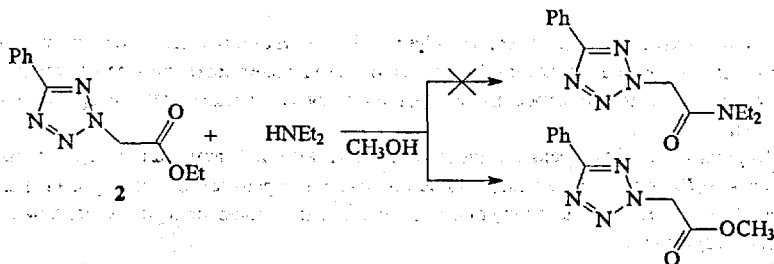


Схема 1.5

Реакция гидразина с эфиром **2** останавливается на стадии образования моноацилированного гидразина **12**, что обусловлено как малой растворимостью последнего,

так и снижением основности терминальной аминогруппы гидразида **12**. Возможно, что двойному ацилированию препятствует и стерический фактор.

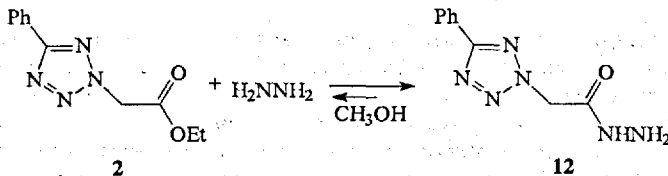


Схема 1.6

Напротив, реакция с другим двухосновным амином – 1,2-диаминоэтаном приводит к получению диамида **13**.

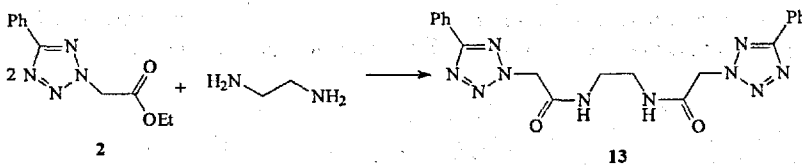


Схема 1.7

Предложенные условия ацилирования аминов эфиром **2** могут быть пригодны для синтеза как первичных амидов тетразолилуксусных кислот, так и вторичных амидов, не содержащих у аминогруппы объемные или электрооакцепторные заместители. Ацилирование этиловым эфиром **2** аминов, содержащих объемные или электрооакцепторные заместители, не приводит к успеху. Для подобных «осложненных» случаев, вместо эфира **2** необходим другой ацилирующий агент, обладающий более высокой реакционной способностью.

#### 1.4. АЦИЛИРОВАНИЕ АМИНОВ ХЛОРАНГИДРИДОМ 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Ацилирование аминов этиловым эфиром **2**, как указано выше, позволяет получить амиды 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты, однако не дает возможности получить амиды из аминов разветвленного строения и имеющих ароматические или гетероциклические заместители.

Вторичные алифатические амины (разветвленные и азамины) обладают высокой основностью ( $pK_{\text{вн}^+} = 11.5 + 7.0$ ), однако из-за стерических препятствий ацилирование данных соединений таким мягким ацилирующим агентом, как этиловый эфир **2**, не приводит к желаемому результату.

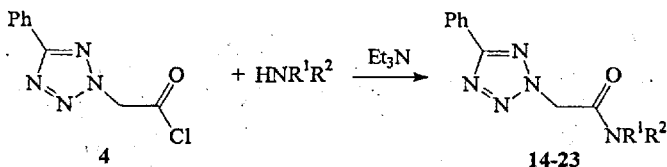
В свою очередь, ароматические амины обладают относительно низкой основностью [ $pK_{\text{вн}^+} = 4.5$  (анилин) + 0.3 (*o*-нитроанилин)]. При переходе от первичного к вторичному амину, при замещении атома водорода группы NH ароматического амина на другую ароматическую группировку (например фенильную), эффект уменьшения основности (нуклеофильности) становится еще более выраженным.



При ацилировании аминов хлорангидридом 4 в качестве растворителей использовали диэтиловый эфир, хлороформ, тетрагидрофуран или ацетонитрил. Выбор растворителя обусловлен прежде всего высокой растворяющей способностью по отношению, как к исходному хлорангидриду 4, так и к аминам. В качестве основания, связывающего выделяющийся в ходе реакции хлористый водород, использовали триэтиламин.

Для получения соответствующих амидов 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты были выбраны амины обладающие как высокой (алкиламины), так и низкой основностью (анилин и его производные), а также имеющие разветвленные и объемные алифатические заместители. Кроме того, были использованы некоторые гетероциклические амины, обладающие слабой нуклеофильностью, и азаамины.

Синтез амидов 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты из соответствующего хлорангидрида 4 осуществляли по следующей схеме:



где  $R^1 = R^2 = \text{Et}$  (14);  $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{N}$  (15);  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Ph}$  (16);  $R^1 = \text{H}, R^2 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$  (17);  
 $R^1 = \text{H}, R^2 = 3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$  (18);  $R^1 = \text{H}, R^2 = 2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$  (19);  $R^1 = \text{H}, R^2 = 3,5\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3$  (20);  
 $R^1 = \text{H}, R^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (21);  $R^1 = \text{H}, R^2 = 2,4,6\text{-(CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$  (22);  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{CH}_3\text{C}_2\text{H}_5$  (23)

Схема 1.8

При ацилировании в указанных условиях вторичных алифатических аминов, содержащих объемные заместители, а также первичных ароматических аминов хлорангидрид 3 проявил высокую реакционную способность. С учетом этого, мы попытались использовать это реагент для ацилирования первичных гетероциклических аминов из ряда азинов, оксадиазолов и азолов.

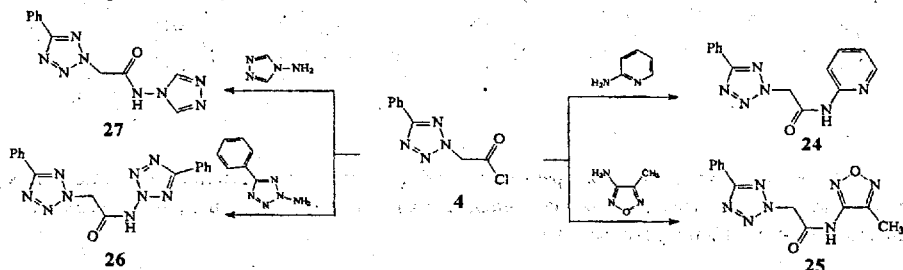


Схема 1.9

Синтез амида 27 осуществлен при использовании в качестве основания 4-амино-1,2,4-триазола.

Ацилированием 3,4-диаминофуразана хлорангидридом 4, с использованием двойного мольного избытка последнего, был получен диамид 28.

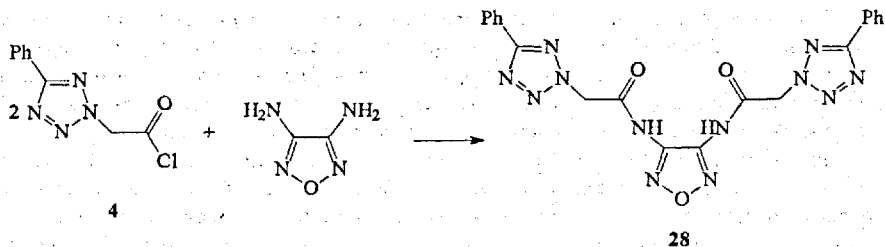


Схема 1.10

Также при ацилировании гидразина в среде толуола, с использованием двух-кратного избытка хлорангидрида 4, был получен соответствующий диацилгидразин 29.

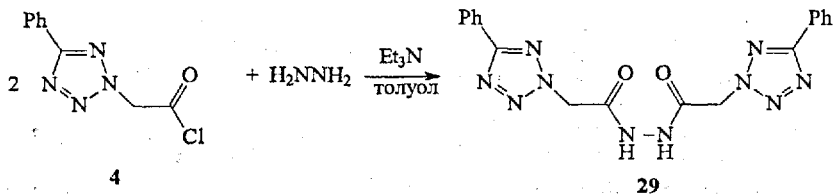


Схема 1.11

Анализ результатов описанных выше экспериментов, позволил прогнозировать, что найденные условия синтеза будут эффективны и для реакций с участием циклических азааминов, таких как пиперидин, морфолин, пиперазин и его моно N-замещенные производные, а также азакраун-эфиры.

Ацилирование пиперидина и морфолина проводили в условиях описанных выше для вторичных высокоосновных аминов в среде диэтилового эфира.

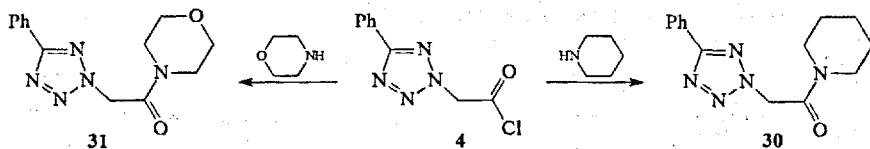


Схема 1.12

Успешное ацилирование хлорангидридом 4 пиперидина и морфолина, открыло путь к синтезу амидов из более сложных азааминов, таких как 1-этоксикарбонил-, 1-циклогексил- и 2-метил-1-(3-метилфенил)пиперазины:

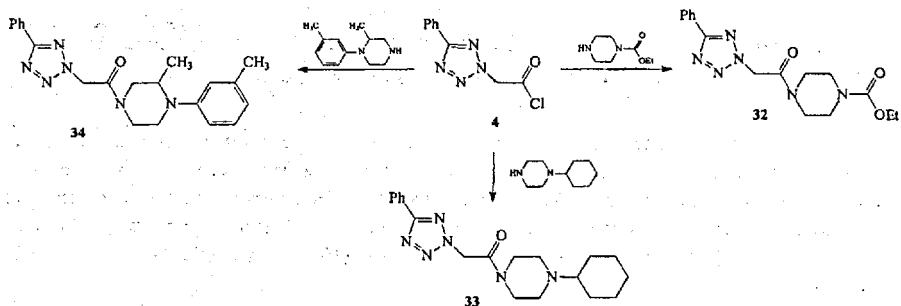


Схема 1.13

Все циклические амиды 30-34 были получены с выходами, близкими к количественным, что указывает на высокую ацилирующую способность реагента 4, по отношению к азаминам, и оптимальность выбранных условий. В пользу этого свидетельствует и результат ацилирования хлорангидридом 4 двухосновных азаминов – пиперазина и диаза-18-краун-6. Ацилирование двухосновных азаминов проводили при двукратном мольном избытке хлорангидрида 4. В обоих случаях нами были получены продукты двойного ацилирования – 35 и 36.

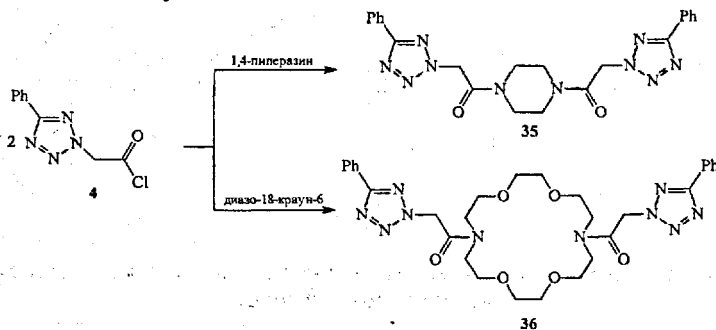


Схема 1.14

В целом, реакция ацилирования хлорангидридом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты 4 протекает достаточно легко как с высокоосновными аминами, имеющими разветвленный заместитель, так и с низкоосновными. Несмотря на это, провести ацилирование *N,N*-дифениламина все-таки не удалось. По-видимому, свою роль сыграли и пространственные препятствия.

## 2. СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ – ПРОИЗВОДНЫХ 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

На следующем этапе работы, в соответствии с общим стратегическим планом (рис. 1.), изучена возможность синтеза полиядерных гетероциклических соединений на основе амида и гидразида 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты. В качестве исходных соединений для синтеза новых гетероциклических соединений нами были выбраны *N,N*-бис(2-цианоэтил)амид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (15) и гидразид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (12).

### 2.1. АЗИДИРОВАНИЕ *N,N*-БИС(2-ЦИАНОЭТИЛ)АМИД 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

В настоящей работе ацилированием хлорангидридом 4 был получен *N,N*-бис(2-цианоэтил)амид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (15) который позволил выйти на тритетразол 37. При синтезе *N,N*-бис[2-(тетразол-5-ил)этил]амида 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (37) использовали в качестве азидирующей системы триэтиламингидрохлорид-азид натрия, в среде неполярного растворителя – толуола.

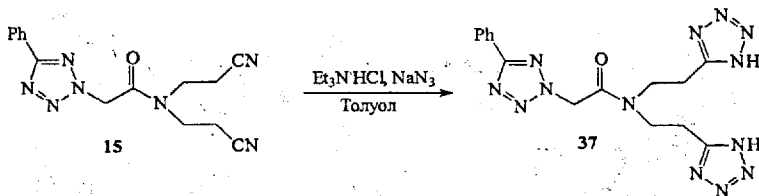


Схема 2.1

### 2.2. РЕАКЦИЯ ГИДРАЗИДА 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С *S*-МЕТИЛИЗОТИОМОЧЕВИНОЙ

Одной из характерных реакций гидразидов карбоновых кислот является реакция с *S*-метилизотиомочевинной с целью получения 1,2,4-триазолов. Процесс, как правило, проводят в водно-спиртовой среде при комнатной температуре. Следует отметить тот факт, что полученный таким образом 1,2,4-*NH*-триазол, благодаря наличию *N*-незамещенного цикла и аминогруппы в положении 3 цикла является полифункциональным блоком и может быть дальше использован в процессах усложнения структуры.

На первом этапе был получен соответствующий ациламиногуанидин. Впоследствии этот ациламиногуанидин был превращен в соответствующий 3-амино-1,2,4-триазол кипячением в 3*N* водном растворе NaOH, с последующим подкислением HCl до pH ≈ 2. Таким образом, в ходе конденсации с гидразида 12 с *S*-метилизотиомочевинной был получен 1,2,4-триазол 38.

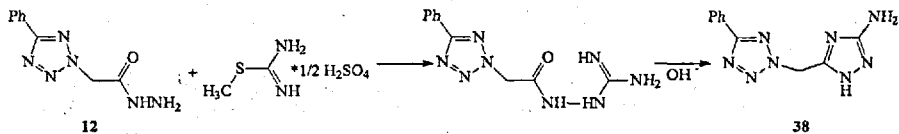


Схема 2.2

### 2.3. РЕАКЦИЯ ГИДРАЗИДА 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С БРОМИАНОМ

Реакция гидразидов с бромцианом является характерной при получении 1,3,4-оксадиазолов, имеющих функциональную аминогруппу.

В реакционную массу помимо субстрата и бромциана добавляется еще основание – гидрокарбонат натрия, для связывания выделяющегося бромистого водорода. В связи с плохой растворимостью гидразида **12** в обычных органических растворителях реакцию проводили при кипячении в ацетонитриле, что в свою очередь приводит к циклизации полученного интермедиата в 1,3,4-оксадиазол **39**.

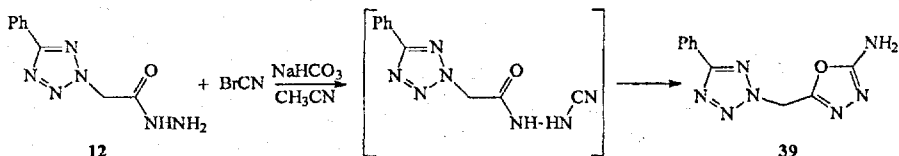
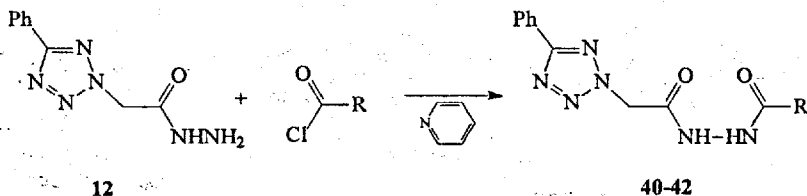


Схема 2.3

### 2.4. АЦИЛИРОВАНИЕ ГИДРАЗИДА 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ ХЛОРАНГИДРИДАМИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Несимметричные диацильные производные гидразина, полученные реакцией ацилирования галогенангидридами, являются ключевыми соединениями при синтезе 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов. Как правило, ацилирование проводят в инертных растворителях в присутствии основания, связывающего выделяющийся галогеноводород.

Как упоминалось выше, гидразид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (**12**) обладает крайне низкой растворимостью в большинстве органических растворителей, поэтому в качестве среды для получения не симметричных гидразинов нами был выбран именно пиридин, обладающий хорошей растворяющей способностью по отношению к гидразиду **12** и, одновременно, являющийся основанием. В качестве ацилирующих агентов использовались свежеперегнанные ацетилхлорид, бензоилхлорид и *o*-хлорбензоилхлорид.



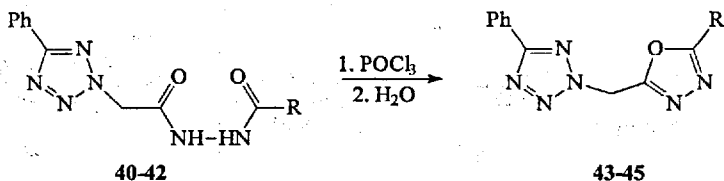
$\text{R} = \text{CH}_3$  (40), Ph (41), *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (42)

Схема 2.4

Показано, что ацилирование гидразида 12 завершается за 3 ч уже при температуре 0-7°C. Последующее разбавление реакционной массы 10-ти кратным количеством ледяной воды позволяет выделить соответствующие продукты ацилирования с высокими выходами.

Полученные диацильные производные гидразида в дальнейшем были использованы в синтезе 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов.

При гетероциклизации диацильных производных гидразида использовали хлорокись фосфора.



$\text{R} = \text{CH}_3$  (43), Ph (44), *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (45)

Схема 2.5

### 2.5. РЕАКЦИЯ ГИДРАЗИДА 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С ИЗОТИОЦИАНАТАМИ

В качестве изотиоцианатного производного в настоящей работе был выбран фенилтиоцианат. Реакция гидразидов с изотиоцианатами проводят как правило в спиртах. Однако, учитывая плохую растворимость гидразида 12 в этих растворителях, процесс проводили в кипящем ацетонитриле, в котором гидразид 12 хорошо растворим.

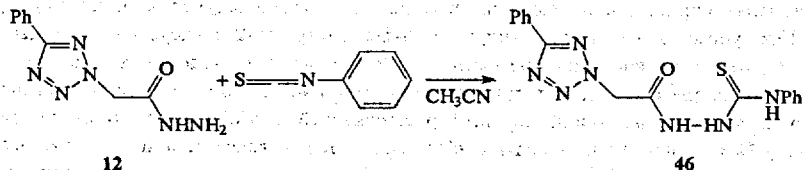


Схема 2.6

Полученный продукт 46 может быть далее превращен в различные 5-фенилтетразол-2-илметильные гетероциклы в зависимости от среды и температуры проведения гетероциклизации.

Было показано, что под действием концентрированной серной кислоты соединение **46** циклизуется с образованием 2,5-дизамещенного 1,3,4-тиадиазола. При проведении реакции при температурах ниже  $-3$ – $-5^{\circ}\text{C}$  в качестве продукта был выделен хроматографически чистый 1,3,4-тиадиазол **47**

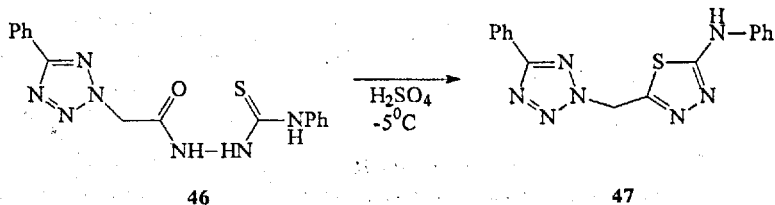


Схема 2.7

В свою очередь, в щелочной среде при повышенной температуре продукт конденсации гидразида **12** с фенилизотиоцианатами гетероциклизуется в 3,4-дизамещенный 5-меркапто-1,2,4-триазол.

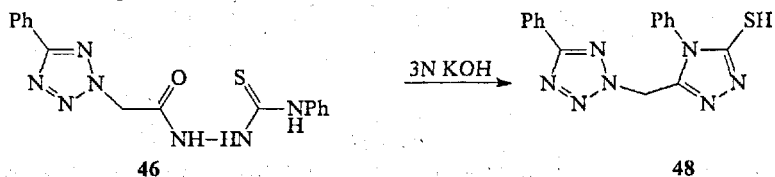


Схема 2.8

Таким образом, конденсация гидразида 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (**12**) с фенилизотиоцианатом позволяет получить два тетразолсодержащих гетероцикла. Причем, эти соединения могут быть модифицированы по amino- и меркаптогруппе с целью получения широкого ряда различных производных.

## 2.6. РЕАКЦИЯ ГИДРАЗИДА 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С СЕРОУГЛЕРОДОМ

Реакция гидразида **12** с сероуглеродом в присутствии щелочи была получена калиевая соль **49**.

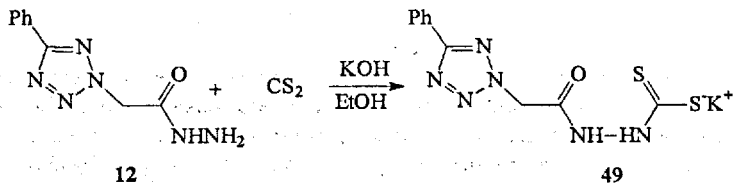


Схема 2.9

Полученную соль **49** использовали для гетероциклизации до соответствующих 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола. Наиболее эффективным процессом для гетероциклизации соли дитиокарбазимовой кислоты до 1,3,4-оксадиазола является кипячение раствора этой соли данной кислоты в ДМФА до прекращения выделения  $\text{H}_2\text{S}$ . Этот процесс

протекает в течении 5-6 ч с образованием калиевой соли 2-меркапто-5-(фенилтетразол-2-илметил)-1,3,4-оксадиазола, последующее подкисление которой даст 2-меркапто-5-(5-фенилтетразол-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол (50).

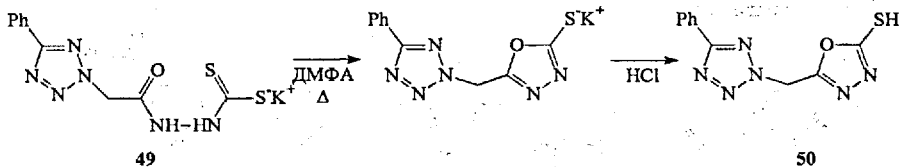


Схема 2.10

Также калиевая соль дитиокарбазиновой кислоты 49 может использоваться для синтеза 1,3,4-тиадиазола. Реакцию проводят при температуре не более  $0+2^{\circ}\text{C}$ , чтобы исключить загрязнение 1,3,4-тиадиазола продуктами осмоления.

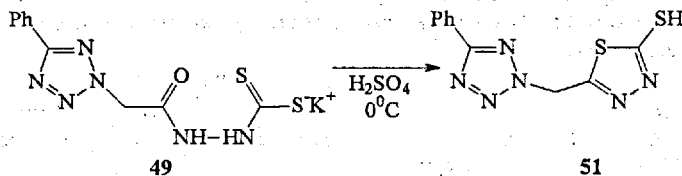


Схема 2.11

В ходе данной реакции нами был получен продукт гетероциклизации калиевой соли 49 – 2-меркапто-5-(5-фенилтетразол-2-илметил)-1,3,4-тиадиазол (51).

Калиевая соль дитиокарбазиновой кислоты 49 также используется при синтезе производных 4-амино-1,2,4-триазола. Данные соединения представляют интерес благодаря наличию двух реакционноспособных групп (амино- и меркапто-). Синтез соответствующего 1,2,4-триазола осуществляли обработкой соли 49 гидразин-гидратом, при кипячении.

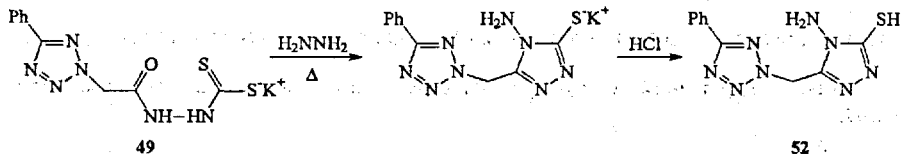


Схема 2.12

При проведении процесса с использованием соединения 49 нами была получена калиевая соль 4-амино-3-меркапто-5-(5-фенилтетразол-2-илметил)-1,2,4-триазола. Дальнейшее разбавление и подкисление концентрированной соляной кислотой до  $\text{pH} \approx 2$  приводит к 4-амино-3-меркапто-5-(5-фенилтетразол-2-илметил)-1,2,4-триазолу (52).



### 3. СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ПОЛИЯДЕРНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИХ ОСНОВЕ

Структура всех синтезированных соединений подтверждена методами ЯМР ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) и ИК спектроскопией, индивидуальность и состав – СНН-анализом и данными ТСХ

Все полученные по реакциям ацилирования аминов этиловым эфиром **2** и хлорангидридом **4** амиды и гидразиды 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты **5-36** имеют в инфракрасных спектрах характеристические полосы при:

- ♦ 1550, 1250, 1100, 1040, 1000  $\text{см}^{-1}$ , принадлежащие к валентным и валентно-деформационным колебаниям тетразольного цикла;
- ♦ 1690-1610  $\text{см}^{-1}$ , принадлежащие колебанию карбонильной группы.

В свою очередь, в инфракрасных спектрах полученных биядерных гетероциклических соединений отсутствует характеристическая полоса, относящаяся к колебанию карбонильной группы. Наряду с этим, в спектрах этих соединений присутствуют характеристические полосы относящиеся к колебаниям связи 1,3,4-оксадиазольного, 1,3,4-тиадиазольного, а также 1,2,4-триазольного цикла.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  характеристическими являются: сигнал химического сдвига метиленовой группы при 54-57 м.д., сигнал эндоциклического углерода тетразол-2-ильного заместителя при 164 м.д. и сигнал карбонильной группы при 166-168 м.д. (для соединений **1-37**, **40-42**, **46**). Для биядерных гетероциклических соединений (**38**, **39**, **43-45**, **47**, **48**, **50-52**) присутствуют также сигналы характерные для 1,3,4-оксадиазольного, 1,3,4-тиадиазольного, а также 1,2,4-триазольного цикла лежащие в слабом поле. Характерной особенностью в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  для биядерных гетероциклов является смещение химического сдвига метиленовой группы. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  данных соединений наблюдается смещение на 0.7-1.5 м.д. в сторону слабого поля, по сравнению с исходным гидразидом **12**. В свою очередь, в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигнал метиленовой группы смещается в сторону сильного поля на 7-10 м.д., кроме того, отсутствует сигнал карбонильной группы.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ К ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Разработанная методика выделения и очистки хлорангидрида **4** позволяет упростить проведение процесса ацилирования при синтезе цефалоспориновых и пенициллиновых антибиотиков. Некоторые из синтезированных соединений представляют интерес в качестве «активных компонентов» при получении новых фильтрующих материалов медицинского назначения. Обнаружено, что соединения, содержащие несколько гетероциклических колец связанных между собой метиленовым мостиком, такие как 3-амино-5-(5-фенилтетразол-2-илметил)-1,2,4-триазол (**38**), 2-амино-5-(5-фенилтетразол-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол (**39**), 2-меркапто-5-(5-фенилтетразол-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол (**50**), обладают способностью к селективному комплексообразованию и представляют интерес в качестве высокоэффективных лигандов при глубинной очистке воды от ионов тяжелых металлов<sup>†</sup>. Эти

<sup>†</sup> Исследования проводились научно-исследовательским комплексом «Экология и промышленная безопасность», при ФГУП «РНЦ «Прикладная химия»»

соединения представляют интерес как «активные компоненты» композитных фильтрующих материалов получаемых по технологии *melt-blown*. Для ацилированного аза-краун полиэфир – N,N'-бис(5-фенилтетразол-2-илметилкарбонил)-1,4,10,13-тетраокси-7,16-диаза-циклооктодекан (36), можно прогнозировать выраженную комплексообразующую активность по сравнению с исходным полиэфиром – диаза-18-краун-6. В молекуле этого соединения присутствуют, кроме макроциклического кольца, два тетразольных цикла и две карбонильные группы. В свою очередь поданд, содержащий три терминальных тетразольных цикла, N,N'-бис[2-(тетразол-5-ил)этил]амид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (37), может представлять интерес как низкоселективный лиганд, за счет наличия алифатических мостиков с терминальными тетразольными циклами. Данное соединение может быть рекомендовано в качестве «активного компонента» для связывания «объемных» катионов тяжелых и радиоактивных металлов. Кроме того, соединения 38, 39, 47-52 могут быть использованы в качестве исходных субстратов при синтезе более сложных молекул, обладающих биологической активностью.

## ВЫВОДЫ

1. Сложные эфиры и хлорангидриды тетразол-2-илуксусных кислот являются ценными реагентами для синтеза соответствующих амидов, гидразидов и полиядерных гетероциклических соединений.
2. Ацилированием высокоосновных простейших аминов ( $pK_{\text{вн}} = 11.1 + 8.5$ ) этиловым эфиром 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты получена серия соответствующих амидов с выходами 50-90%.
3. Выделен и идентифицирован хлорангидрид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты. Метод получения этого соединения доступен для масштабирования и может найти применение при получении тетразолсодержащих цефалоспориновых и пенициллиновых антибиотиков.
4. Ацилированием малоосновных ( $pK_{\text{вн}} = -0.3 + 4.5$ ) и пространственно блокированных аминов, аминов содержащих гетероциклические заместители, а также циклических азасоединений хлорангидридом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты получена серия соответствующих амидов, с одним или двумя тетразольными циклами в молекуле. Ацилирование макроциклического полиэфира – диаза-18-краун-6 – хлорангидридом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты приводит к продукту двойного замещения N,N'-бис(5-фенилтетразол-2-илметилкарбонил)-1,4,10,13-тетраокси-7,16-диазациклооктодекану.
5. Гидразид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты представляет интерес в качестве ключевого реагента в синтезе новых производных тетразола. На основе превращений гидразида 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты получены новые гетероциклические соединения, содержащие, помимо тетразольного цикла, терминальное кольцо: 1,3,4-оксадиазола – реакциями с бромистым цианом, хлорангидридами карбоновых кислот, сероуглеродом с последующей гетероциклизацией; 1,2,4-триазола – реакциями с S-метилизотиомочевинной, фенилизотиоцианатом, сероуглеродом, с последующей гетероциклизацией; 1,3,4-тиадиазола – реакциями с фенилизотиоцианатом и сероуглеродом с последующей гетероциклизацией.

6. Некоторые из синтезированных соединений, являющиеся «простейшими» подандами, рекомендованы к изучению в качестве «активных компонентов» при получении новых фильтрующих материалов медицинского назначения, получаемых по технологии *melt-blown*. Молекулярная структура 3-амино-5-(5-фенилтетразол-2-илметил)-1,2,4-триазола (38), 2-амино-5-(5-фенилтетразол-2-илметил)-1,3,4-оксадиазола (39), 2-меркапто-5-(5-фенил-2-илметил)-1,3,4-оксадиазола (50), позволяет прогнозировать для этих гетероциклических лигандов способность к селективному комплексообразованию. Они представляют интерес в качестве активных компонентов фильтров для глубокой очистки воды от ионов тяжелых металлов. Макроциклический полиэфир – N,N'-бис(5-фенилтетразол-2-илметилкарбонил)-1,4,10,13-тетраокси-7,16-диазациклооктодекан (36), согласно прогнозу обладает более выраженной комплексообразующей активностью, чем исходный диазо-18-краун-6. Поданд – N,N-бис[2-(тетразол-5-ил)этил]амид 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты (37), представляет интерес как низкоселективный лиганд, благодаря наличию алифатических мостиков содержащие терминальные NH-незамещенные тетразольные циклы.

#### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. *Путис С.М., Зубарев В.Ю., Поплавский В.С., Островский В.А.* Аминолиз этилового эфира 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты // *Хим. Гетероцикл. Соед.* – 2001. – № 6. – С. 759-762.
2. *Путис С.М., Зубарев В.Ю., Поплавский В.С., Островский В.А.* Ацилирование аминов хлорангидридом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты // *Хим. Гетероцикл. Соед.* – 2004. – № 7. – С. 997-1005.
3. *Путис С.М., Островский В.А.* Общий метод синтеза 5-фенилтетразол-2-илметильных гетероциклических соединений // Тез докл. 4-ой международной конференции молодых ученых по органической химии: «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования», 27-30 июня 2005 г. – Санкт-Петербург, – 2005. – С. 210-211.
4. *Путис С.М., Островский В.А.* Конденсация изотиоцианатов с гидразидом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты: новые гетероциклические соединения // Тез докл. международной конференции по химии гетероциклических соединений посвященной столетию А.Н Коста, 17-21 октября 2005 г. – Москва, – 2005. – С.275.
5. *В.А.Островский, С.М.Путис, В.Ю.Зубарев* Теоретические основы технологии производства субстанции (АФИ) полусинтетического  $\beta$ -лактамного антибиотика «Кефзол» // *Хим. Промышленность.* – 2005. – № 12. – С.593-604.
6. *В.А.Островский, В.Ю.Зубарев, С.М.Путис, Р.Е.Трифонов, Е.А.Попова, Л.С.Пинчук, А.В.Макаревич* Тетразолы как компоненты активных композитных фильтрующих материалов медицинского назначения // *Хим. Промышленность.* – 2005. – № 12. – С.605-609.

