

На правах рукописи



003486574

ЛОГВИНОВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ

**КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ
1-R-ТЕТРАЗОЛ-5-ТИОНОВ, 1-R-ТЕТРАЗОЛ-5-ОНОВ И
5-АМИНОТЕТРАЗОЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

- 3 ДЕК 2009

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
ГОЛОД Ефим Литманович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
ХЛЕБНИКОВ Александр Феодосиевич

доктор химических наук, профессор
КРУТИКОВ Виктор Иосифович

Ведущая организация: ФГУП «Российский научный центр «Прикладная химия»

Защита состоится "15" декабря 2009 г. в 15⁰⁰ на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д212.230.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

по адресу:
190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

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

Отзывы и замечания в одном экземпляре, заверенные печатью организации, просим направлять на имя ученого секретаря. Тел. 494-93-75, факс 712-77-91, E-mail: dissoviet@lti.gti.ru

Автореферат разослан "12" ноября 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д212.230.02

к. х. н., доц.



/Соколова Н. Б./

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Начиная с 60-х годов прошлого века широкое распространение в медицинской практике получили противовирусные препараты амантадин и ремантадин, представляющие собой производные адамантана. Перспективным направлением в создании новых лекарственных средств на основе адамантана считается получение адамантилзамещенных гетероциклических соединений. В качестве таких гетероциклов значительный интерес представляют производные тетразола, поскольку тетразольный цикл входит в структуру многих биологически активных веществ.

Одним из путей синтеза гетериладамантанов является реакция кислотнокатализируемого алкилирования, в которой участвует адамантилкарбокатион, образующийся в кислых средах. Опубликован ряд работ посвященных адамантированию индазолов, диазолов, 1,2,4-триазолов и тетразолов в среде сильных кислот. Темой представленного исследования послужила ранее не изучавшаяся реакция кислотнокатализируемого алкилирования тетразолтионов и тетразолонов.

Цель работы. Целью работы является изучение закономерностей реакций адамантирования и *трет*-бутилирования 1-*R*-тетразол-5-тионов, 1-*R*-тетразол-5-онов и 5-аминотетразолов в среде сильных кислот, определение влияния заместителей в субстрате на направление алкилирования, оценка противовирусной активности полученных адамантилпроизводных.

Научная новизна. В работе впервые определены закономерности кислотнокатализируемого алкилирования производных тетразолтиона и тетразолонна. Установлено образование преимущественно продуктов мезоонного строения, предложены возможные механизмы реакции.

Практическая значимость работы. Разработан новый удобный метод синтеза мезоонных производных тетразола. Полученные сведения о биологической активности против вируса гриппа продуктов адамантирования производных тетразола позволяют скорректировать направление дальнейшего поиска новых противовирусных препаратов на основе адамантилазолов.

Апробация работы и публикации. По теме диссертации опубликованы 3 статьи и тезисы 2 докладов. Результаты исследований докладывались на XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007 г).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов исследований, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы и приложения. Работа изложена на 103 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц и 6 рисунков; список литературы включает 145 наименований.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В литературном обзоре рассматриваются основные способы получения 1-R-тетразол-5-онов (тионов) и 5-аминотетразолов, таутомерия этих соединений, образование тетразолат-анионов и катионов тетразолия, реакции алкилирования в щелочных и нейтральных средах. Значительная часть обзора посвящена кислотнo-катализируемому алкилированию тетразолов, обсуждаются реакции адамантирования тетразолов и 1,2,4-триазол-5-онов (тионов) в серной кислоте. Также приводятся данные спектроскопии ЯМР, краткие сведения о мезоионных производных тетразола и противовирусной активности производных адамантана.

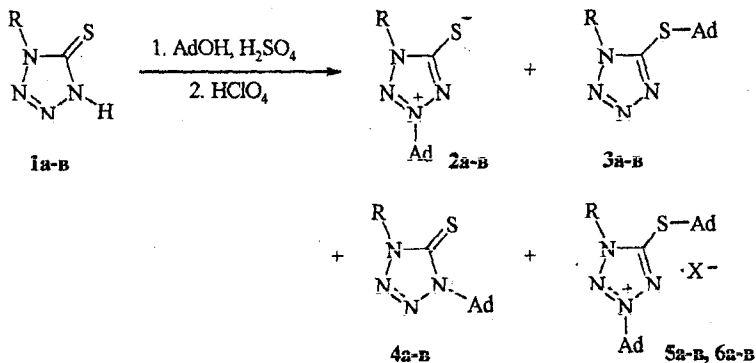
2. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1. Адамантирование 1-R-тетразол-5-тионов в сильных кислотах

Известно, что реакции алкилирования 1-R-тетразол-5-тионов в щелочных и нейтральных средах идут преимущественно по атому серы. Исключение составляют случаи образования N⁴-производных в реакциях с диазометаном или соединениями, содержащими активированную двойную связь.

Для проведения реакции кислотнo-катализируемого алкилирования тетразолтионов использовали главным образом 1-адамантанол и 94%-ную серную кислоту, поскольку такая система ранее успешно применялась при адамантировании других азолов.

Адамантирование 1-фенилтетразол-5-тиона (1a) выявило новое направление алкилирования 1-R-тетразол-5-тионов – по атому N³ с образованием мезоионного соединения типа А. При взаимодействии тетразолтиона 1a с эквимольным количеством 1-адамантанола получили 3-(1-адамантил)-1-фенилтетразолий-5-тиолат (2a) мезоионного строения с выходом до 33%.



R = Ph (1a-6a), Et (1b-6b), 4-(CH₃COO)C₆H₄ (1b-6b);

X = HSO₄ (5a-b), ClO₄ (6a-b).

Образование мезоионных производных при алкилировании 1-R-тетразол-5-тионов ранее не было описано, их получают другими путями. Однако реакция адамантирования протекает не селективно, помимо соединения **2а**, были обнаружены также небольшие количества его изомеров: 5-(1-адамантил)сульфанил-1-фенилтетразола (**3а**) и 4-(1-адамантил)-1-фенилтетразол-5-тиона (**4а**). Соотношение производных **2а**, **3а**, **4а** в продуктах реакции по данным спектроскопии ЯМР ^1H составило 84:11:5, соответственно.

Кроме того, показано, что в условиях реакции соединения **2а** и **3а** подвергаются дальнейшему алкилированию с образованием гидросульфата 3-(1-адамантил)-5-(1-адамантил)сульфанил-1-фенилтетразолия (**5а**), который выделен в виде перхлората (**6а**) добавлением хлорной кислоты. Выделение производных тетразолия в форме солей хлорной кислоты предпочтительно благодаря их низкой растворимости в воде.

С целью проверки предположения о возможном влиянии сопряжения ароматического заместителя и атома серы на направление адамантирования 1-арилтетразол-5-тионов было исследовано взаимодействие 1-этилтетразол-5-тиона (**1б**) с 1-адамантанолом. Установлено, что соединение **1б** в концентрированной серной кислоте легко адамантируется, также образуя мезоионный 3-(1-адамантил)-1-этилтетразолий-5-тиолат (**2б**), 5-(1-адамантил)сульфанил-1-этилтетразол (**3б**), 4-(1-адамантил)-1-этилтетразол-5-тион (**4б**) и гидросульфат 3-(1-адамантил)-5-(1-адамантил)сульфанил-1-этилтетразолия (**5б**), выделенный в форме соответствующего перхлората (**6б**). Соотношение изомеров **2б**, **3б**, **4б** в продуктах алкилирования составляет 77:19:4, соответственно, то есть реакция протекает аналогично адамантированию тетразолтиона **1а**.

Введение в фенильный заместитель электроноакцепторной группы влияет на распределение электронной плотности в молекуле, что может сказаться на направлении реакций алкилирования. Поэтому было рассмотрено адамантирование в серной кислоте метилового эфира 4-(5-тиоксотетразол-1-ил)-бензойной кислоты (**1в**). Выяснилось, что как и в предыдущих случаях, реакция идет по атомам S, N³, N⁴. Образуются изомерные моноадамантилпроизводные **2в**, **3в**, **4в** в соотношении 82:14:4, соответственно, а также соль тетразолия **5в** или **6в**.

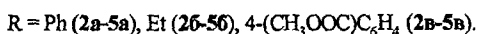
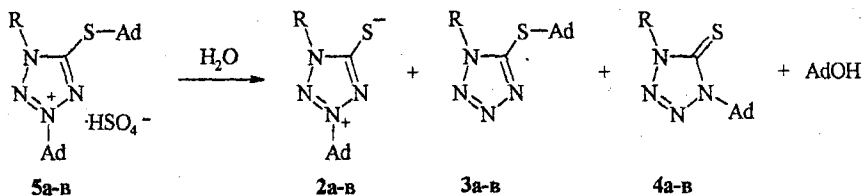
Необычное поведение 1-R-тетразол-5-тионов при алкилировании в сильной кислоте, вероятно, обусловлено их полным или частичным протонированием, следовательно, понижение кислотности среды должно в той или иной степени отразиться на направлении реакции. Для подтверждения этого была проведена реакция адамантирования в смеси фосфорной и уксусной кислот (4:1), которая обладает значительно более низкой кислотностью, чем концентрированная серная кислота. Показано, что при взаимодействии тетразолтиона **1а** с 1-адамантанолом в указанной смеси кислот образуется лишь незначительное количество мезоионного соединения **2а**, выход S-производного **3а** увеличивается до 8%, а соли тетразолия **6а**

— до 46%. При использовании в тех же условиях избытка адамантола выход соли тетразолия **6a** достигает 95%.

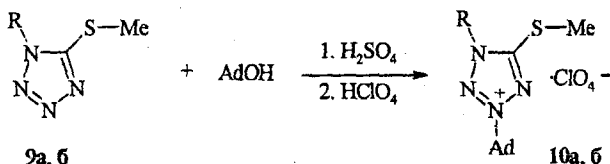
Таким образом, основное направление кислотно-катализируемого адамантирования 1-R-тетразол-5-тионов принципиально отличается от направления алкилирования в щелочных и нейтральных средах (см. п. 1.2.1). Показано, что независимо от характера заместителя, реакция 1-R-тетразол-5-тионов с адамантолом в концентрированной серной кислоте идет преимущественно по атому N³ с образованием мезоионных соединений типа А. В тоже время кислотность среды оказывает существенное влияние на соотношение продуктов адамантирования.

В результате алкилирования тетразолтионов **1a-v** избытком адамантола в 94%-ной серной кислоте основными продуктами реакции становятся соли тетразолия **5a-v** выделяемые в виде соответствующих перхлоратов **6a-v**. Выход составляет 76-89%.

Соединения **5a-v** при нагревании в водных растворах гидролизуются с выделением адамантола, образуя смесь моноадамантилпроизводных с преобладанием S-изомеров **3a-v**. По данным ТСХ и спектроскопии ЯМР ¹H продукты гидролиза содержат смесь изомеров в следующих соотношениях: **2a, 3a, 4a** (12:82:6, соответственно); **2б, 3б, 4б** (23:69:8); **2в, 3в, 4в** (10:83:7).



Для подтверждения строения производных **5a-v** и **6a-v** было проведено адамантирование 1-R-5-метилсульфанилтетразолов (**9a, б**). В результате реакции выделены только соли 1-R-3-адамантил-5-метилсульфанилтетразолия (**10a, б**).



Из представленных данных следует, что образование солей 1,3,5-тризамещенного тетразолия в реакциях адамантирования предпочтительно, как и в других случаях кватернизации 1,5-дизамещенных тетразолов спиртами в кислотных средах.

Положение адамантильной группы в полученных продуктах определено на основании результатов спектроскопии ЯМР ^{13}C . Химический сдвиг сигнала атома углерода тетразольного цикла C^5 существенно зависит от расположения заместителей в цикле и характера связанного с углеродом экзоциклического гетероатома. Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии исследованных соединений хорошо согласуются с литературными, однако сигнал атома C^5 тетразола в адамантилпроизводных несколько смещен в сторону сильного поля, особенно для структур с адамантильным заместителем у атома серы (3а-в, 5а, 6а-в).

Строение соединения 2а установлено рентгеноструктурным анализом (рис. 1). Тетразольный цикл плоский, среднеквадратичное отклонение атомов N^1 - N^4 и C^1 от проведенной через них плоскости составляет 0.0024 Å. Атомы S^1 , C^2 и C^8 фактически расположены в плоскости цикла; их отклонения составляют 0.002(2), 0.021(2) и -0.058(2) Å, соответственно. Плоскость фенильного цикла C^2 - C^7 образует с плоскостью тетразольного цикла двугранный угол 48.96(7)°. Длины связей в тиолат-тетразольном фрагменте свидетельствуют о делокализации электронов. Близкая геометрия аналогичного фрагмента найдена в структуре 1,3-дифенилтетразолий-5-тиолата, где длины связей в цепочке $\text{S}(1)$ - $\text{C}(1)$ - $\text{N}(1)$ - $\text{N}(2)$ - $\text{N}(3)$ - $\text{N}(4)$ - $\text{C}(1)$ составляют 1.663, 1.390, 1.331, 1.294, 1.334, 1.349 Å, соответственно. Строение катиона соли тетразолия 6в аналогично подтверждено с помощью РСА.

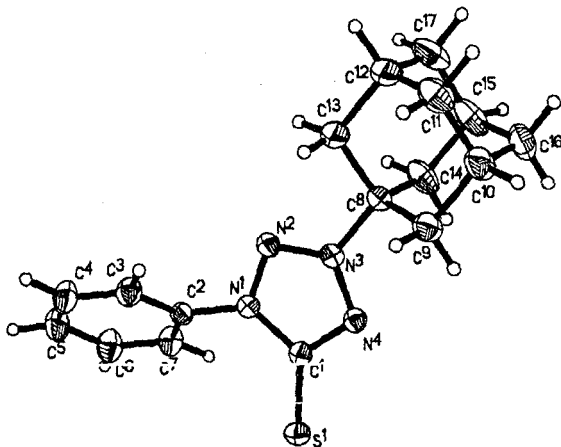


Рис. 1. Строение 3-(1-адамантил)-1-фенилтетразолий-5-тиолата (2а).

Для дополнительного подтверждения строения соединений 3а-в, совместно с сотрудниками ИОХ РАН, было предпринято исследование спектра ЯМР ^{15}N производного 3а. С применением квантово-химических методов расчета были смоделированы спектры ЯМР ^{15}N для четырех возможных продуктов моноадамантирования тетразолтиона 1а – изомеров 2а-4а, а также 2-(1-адамантил)-1-фенилтетразол-5-тиона (7).

Как показали выполненные исследования, только для структуры **3a** обнаруживается линейная зависимость расчетных и экспериментальных значений хим. сдвигов сигналов ЯМР ^{15}N (рис. 2), что подтверждает ее строение.

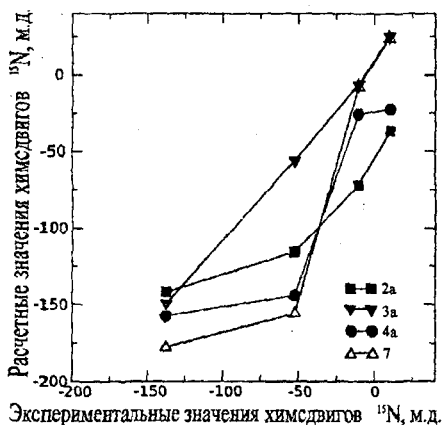
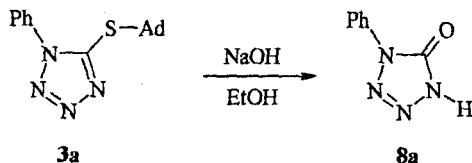


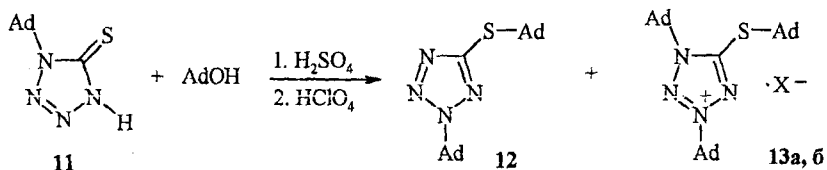
Рис. 2. Значения хим. сдвигов сигналов ЯМР ^{15}N для соединений **2a**–**4a**, **7**.

Строение соединения **3a** подтверждено также химическими превращениями. Как известно, 5-алкилсульфанил-1-арилтетразолы взаимодействуют с O-нуклеофилами, образуя соответствующие 1-арилтетразол-5-оны. При нагревании соединения **3a** в спиртовом растворе гидроксида натрия был обнаружен 1-фенилтетразол-5-он (**8a**), что говорит о расположении адамантильного заместителя в соединении **3a** у атома серы.



2.2. Алкилирование 1-(1-адамантил)тетразол-5-тиона

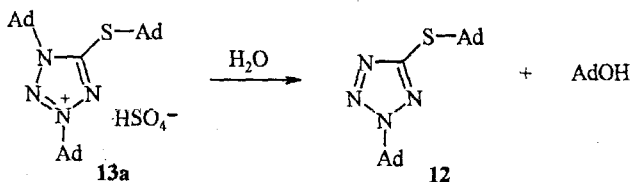
Полученные результаты показали, что кислотнo-катализируемое адамантирование 1-R-тетразол-5-тионов с различными заместителями идет с образованием преимущественно мезононных соединений типа А, однако проведенное нами адамантирование 1-(1-адамантил)тетразол-5-тиона (**11**) выявило существенные особенности. При взаимодействии соединения **11** с эквимолярным количеством адамантанола в 94%-ной серной кислоте основными продуктами реакции оказались 2-(1-адамантил)-5-(1-адамантил)сульфанилтетразол (**12**) и гидросульфат 1,3-ди(1-адамантил)-5-(1-адамантил)сульфанилтетразолия (**13a**), также выделенный в виде соответствующего перхлората (**13b**).



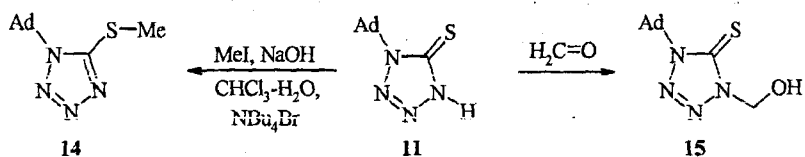
X = HSO₄ (13a), ClO₄ (13b).

Таким образом, на определенной стадии реакции наблюдается расщепление связи N¹-Ad с образованием адамантилкарбокатиона, участвующего в дальнейших превращениях. Стоит отметить, что обычно смесь 1-алкил- и 2-алкил-5-алкилсульфанилтетразолов получается при алкилировании 5-алкилсульфанилтетразолов в щелочной среде.

При проведении реакции соединения 11 с избытком адамантанола получается преимущественно соль тетразолия 13. Следовательно, как и в предыдущих случаях, наиболее стабильным оказывается катион 1,3,5-тризамещенного тетразолия. Гидросульфат 13a при нагревании в водном растворе гидролизуется с выделением адамантанола и соединения 12.



Известно, что при алкилировании 1-R-тетразол-5-тионов галогенпроизводными в щелочных средах образуются исключительно продукты S-замещения. Одним из примеров образования N⁴-производных служит реакция 1-R-тетразол-5-тионов с формальдегидом. Введение 1-(1-адамантил)тетразол-5-тиона (11) в указанные реакции не выявило значительных отклонений. При метилировании соединения 11 в двухфазной системе в присутствии щелочи и катализатора межфазного переноса был получен только 1-(1-адамантил)-5-метилсульфанилтетразол (14), а в реакции с формалином – 1-(1-адамантил)-4-(гидроксиметил)тетразол-5-тион (15).



Следовательно, если реакция алкилирования проводится в щелочной или нейтральной среде, где отщепление адамантильного заместителя невозможно, то направления алкилирования 1-(1-адамантил)тетразол-5-тиона (11) и других 1-R-тетразол-5-тионов аналогичны.

Соединение **12** было исследовано методами спектроскопии ЯМР. В литературе описаны спектральные характеристики ЯМР ^{15}N всех шести возможных производных тетразол-5-тиона с двумя одинаковыми заместителями в разных положениях. Полученные для соединения **12** значения хим. сдвигов сигналов атомов азота удовлетворительно коррелируют только с данными для 2-метил-5-метилсульфанилтетразола и 1,2-диметилтетразол-5-тиона. В спектре ЯМР ^{13}C хим. сдвиг сигнала атома углерода тетразольного цикла для 2-метил-5-метилсульфанилтетразола составляет 163,9 м.д., что близко к значению хим. сдвига для соединения **12**, однако такой диапазон значений характерен и для других производных тетразолтиона.

Строение соединения **12** окончательно установлено методом РСА. Структура молекулы представлена на рис. 3; разупорядоченная алмазительная группа показана в ориентации, соответствующей большей заселенности. Тетразольный цикл производного **12** плоский (среднее отклонение атомов от плоскости цикла $\Delta_{\text{cp}} = 0.0019 \text{ \AA}$). Атомы S(1) и C(12) отклоняются от плоскости цикла незначительно ($\Delta = 0.079(2)$ и $-0.025(2) \text{ \AA}$, соответственно). Связи в цикле делокализованы.

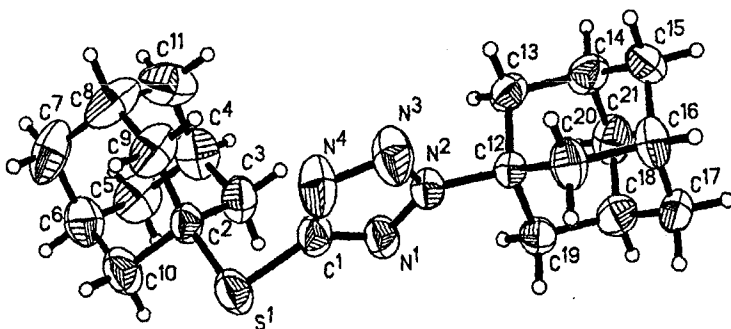


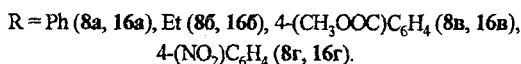
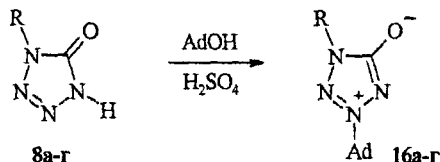
Рис. 3. Строение 2-(1-адамантил)-5-(1-адамантил)сульфанилтетразола (**12**).

Значение хим. сдвига сигнала тетразольного углерода соединения **136** в спектре ЯМР ^{13}C соответствует значениям для других солей 1-R-3-(1-адамантил)-5-(1-адамантил)сульфанилтетразолия, что подтверждает его строение. Структуры производных **14** и **15** также установлены с помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C .

2.3. Адамантилирование 1-R-тетразол-5-онов с серной кислотой

Реакция кислотно-катализируемого адамантилирования была распространена на 1-R-тетразол-5-оны, алкилирование которых в сильных кислотах ранее не изучалось. В щелочных средах алкилирование идет главным образом по атому N^4 , в отдельных случаях получают небольшие количества N^3 - и O-изомеров.

В реакцию адамантирования вводили 1-R-тетразол-5-оны с фенильным (8а), алифатическим (8б) и ароматическими заместителями с электрооакцепторной группой (8в, г). В отличие от адамантирования тетразолтионов, взаимодействие 1-R-тетразол-5-онов (8а-г) с адамантолом в 94%-ной серной кислоте протекает селективно по атому N³; во всех случаях образуются только 1-R-3-(1-адамантил)тетразолий-5-олаты (16а-г) мезононного строения с выходами в интервале 71-81%.



Таким образом, направление кислотно-катализируемого адамантирования 1-R-тетразол-5-онов принципиально отличается от направления алкилирования в щелочных средах. Атом кислорода в тетразол-5-онах при адамантировании в серной кислоте не затрагивается, тогда как в случае тетразол-5-тионов реакция частично идет и по экзоциклическому атому серы. Эти результаты хорошо согласуются с данными по кислотно-катализируемому адамантированию 1,2,4-триазол-5-онов и 1,2,4-триазол-5-тионов.

Строение продуктов адамантирования 1-R-тетразол-5-онов установлено с помощью спектроскопии ЯМР ¹³C. Значения хим. сдвигов сигнала тетразольного углерода в производных 16а-г соответствуют диапазону значений для 1,3-дизамещенных тетразолий-5-олатов. Строение соединения 16а подтверждено рентгеноструктурным анализом (рис. 4).

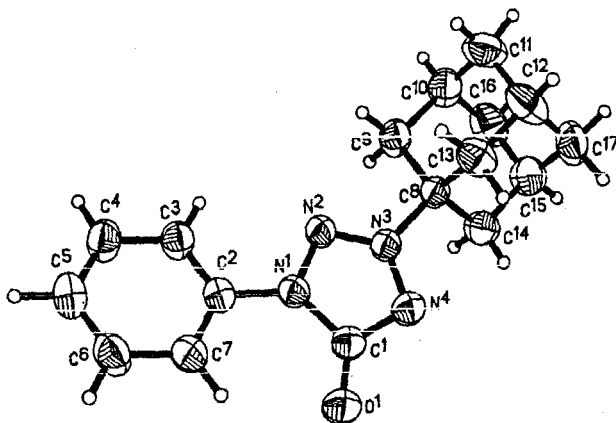


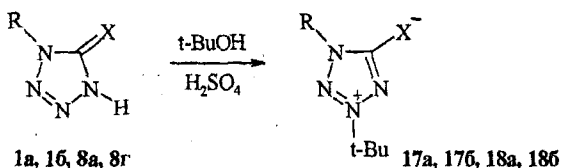
Рис. 4. Строение 3-(1-адамантил)-1-фенилтетразолий-5-олата (16а).

Тетразольный цикл соединения **16a** плоский, среднее отклонение атомов от плоскости цикла составляет 0.0025 Å. Отклонения атомов O¹, C² и C⁸ от плоскости тетразольного цикла (-0.016(2), 0.067(2) и 0.085(2) Å, соответственно) несколько превышают отклонения соответствующих атомов в тетразолтионе **2a**. Угол разворота тетразольного и фенильного циклов в соединении **16a** существенно меньше, чем в соединении **2a** (11.6(1)° и 48.96(7)°, соответственно). Длины связей и валентные углы в тетразольном цикле соединения **16a** близки к соответствующим величинам в молекуле **2a**.

2.4. Алкилирование 1-*R*-тетразол-5-тионов и 1-*R*-тетразол-5-онов трет-бутиловым спиртом в серной кислоте

С целью подтверждения найденных закономерностей кислотно-катализируемого алкилирования тетразол-5-тионов и тетразол-5-онов, в качестве алкилирующего агента был рассмотрен *трет*-бутанол, который ранее широко использовался при алкилировании тетразолов в среде сильных кислот.

Проведен ряд экспериментов по взаимодействию тетразолтионов **1a**, **б** и тетразолонов **8a**, **г** с *трет*-бутиловым спиртом в 94%-ной серной кислоте. Были получены производные мезо-ионного строения 1-*R*-3-*трет*-бутилтетразоль-5-тиолаты (**17a**, **б**) или 1-*R*-3-*трет*-бутилтетразоль-5-олаты (**18a**, **б**).



R = Ph, X = S (**1a**, **17a**); R = Et, X = S (**1б**, **17б**);

R = Ph, X = O (**8a**, **18a**); R = 4-(NO₂)C₆H₄, X = O (**8г**, **18б**).

Строение продуктов *трет*-бутилирования установлено с помощью спектроскопии ЯМР ¹³C. Значения хим. сдвигов сигнала тетразольного углерода в производных **17a**, **б** и **18a**, **б** соответствуют диапазону значений для 1,3-дизамещенных тетразоль-5-олатов (тиолатов).

Итак, мы приходим к выводу, что направление реакции по атому N³ характерно для кислотно-катализируемого алкилирования 1-*R*-тетразол-5-тионов и 1-*R*-тетразол-5-онов независимо от структуры алкилирующего агента.

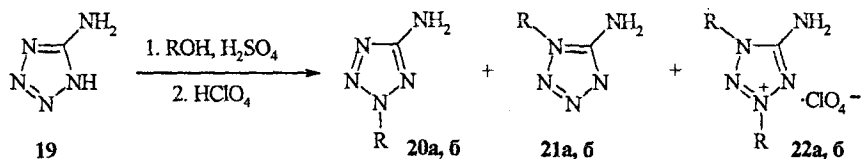
2.5. Алкилирование 5-аминотетразолов в серной кислоте

Для дальнейшего изучения реакции кислотно-катализируемого алкилирования в качестве субстрата также представляет интерес 5-аминотетразол (**19**), поскольку это соединение,

подобно тетразолтионам и тетразолонам, имеет экзоциклический гетероатом с неподеленной электронной парой. Известно, что алкилирование соединения **19** в щелочных или нейтральных средах дает смесь N^1 - и N^2 -производных, взаимодействием аминотетразола **19** с *трет*-бутанолом в хлорной кислоте получают 5-амино-2-*трет*-бутилтетразол (**20а**) либо перхлорат 5-амино-1,3-ди-*трет*-бутилтетразолия (**22а**).

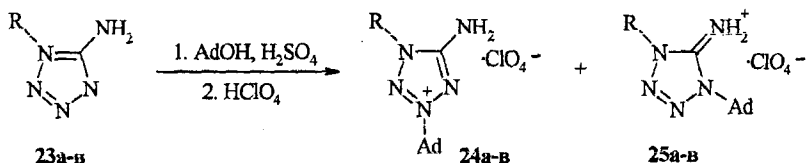
Алкилирование 5-аминотетразола (**19**) эквимолярным количеством *трет*-бутанола в концентрированной серной кислоте показало, что в реакции наряду с продуктами **20а** и **22а** образуется также 5-амино-1-*трет*-бутилтетразол (**21а**). По данным спектроскопии ЯМР 1H соотношение изомеров **20а** и **21а** составляет 75:25, соответственно. Выход соли тетразолия **22а** достигает 26%.

Адамантилирование аминотетразола **19** в серной кислоте протекает аналогично. Образуется смесь изомерных 2-(1-адамантил)-5-аминотетразола (**20б**) и 1-(1-адамантил)-5-аминотетразола (**21б**) в соотношении 65:35, соответственно, а также выделенный в виде перхлората 1,3-ди-(1-адамантил)-5-аминотетразолий (**22б**) с выходом 19%.



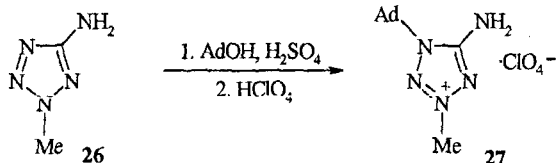
R = *t*-Bu (**20а-22а**), Ad (**20б-22б**).

При взаимодействии с эквимолярным количеством адамантанола в серной кислоте производные аминотетразола с алкильным или ароматическим заместителем у атома N^1 , такие как 5-амино-1-метилтетразол (**23а**), 5-амино-1-фенилтетразол (**23б**) или 5-амино-1-(4-нитрофенил)тетразол (**23в**) образуют смесь солей 1-*R*-3-(1-адамантил)-5-аминотетразолия (**24а-в**) и 1-*R*-4-(1-адамантил)-5-аминотетразолия (**25а-в**), выделяемых в форме перхлоратов. Во всех случаях среди продуктов преобладают N^1, N^3 -дизамещенные производные, изомеры получены в следующих соотношениях: **24а** и **25а** (76:24); **24б** и **25б** (60:40); **24в** и **25в** (65:35).

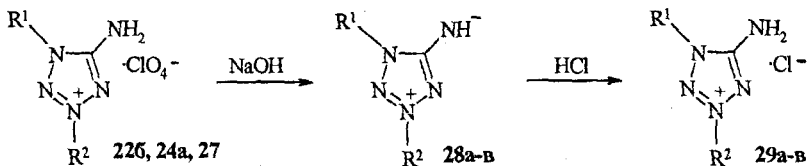


R = Me (**23а-25а**), Ph (**23б-25б**), 4-NO₂C₆H₄ (**23в-25в**).

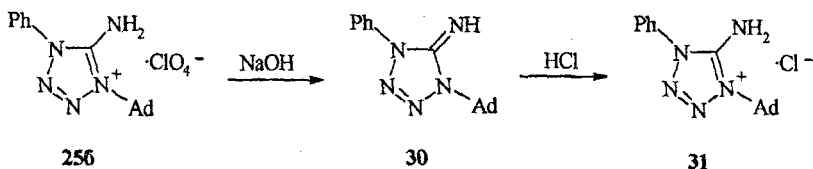
Селективное образование 1,3-дизамещенных продуктов наблюдается при алкилировании N^2 -производных 5-аминотетразола. В результате адамантилирования 5-амино-2-метилтетразола (**26**) получена только соль 1-(1-адамантил)-5-амино-3-метилтетразолия (**27**).



Соли тетразолия – производные 5-аминотетразола (в отличие от производных тетразол-5-тионов и тетразол-5-онов) могут быть преобразованы в свободные основания при обработке щелочью. Из перхлоратов 1- R^1 -3- R^2 -5-аминотетразолия (**226**, **24a**, **27**) обработкой гидроксидом натрия получены соединения мезоинного строения – 1- R^1 -3- R^2 -тетразолий-5-аминиды (**28a-в**). Из перхлората 1-(1-адамантил)-5-амино-4-фенилтетразолия (**256**) в тех же условиях образуется 1-(1-адамантил)-5-имино-4-фенилтетразол (**30**). Действием соляной кислоты на производные **28a-в** и **30** были получены соответствующие хлориды **29a-в** и **31**.



$R^1 = \text{Ad}, R^2 = \text{Ad}$ (**216**, **28a**, **29a**); $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Ad}$ (**24a**, **286**, **296**);
 $R^1 = \text{Ad}, R^2 = \text{Me}$ (**27**, **28b**, **29b**).



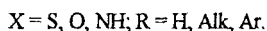
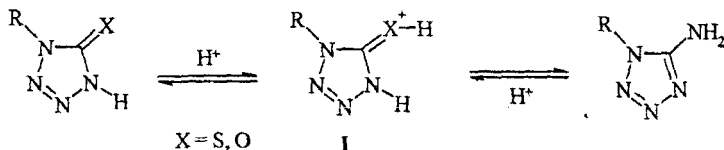
Стоит отметить, что попытки алкилирования монозамещенных 5-аминотетразолов **23a-в** и **26** *трет*-бутиловым спиртом в серной кислоте не увенчались успехом. Очевидно, в этих случаях имеют место окислительные процессы с участием серной кислоты, так как в ходе реакции наблюдается осмоление продуктов и выделение сернистого ангидрида.

Существенно, что практически во всех рассмотренных примерах алкилирования аминотетразолов основным продуктом является соль 1,3-дизамещенного 5-аминотетразолия, поскольку строение ее катиона по сути аналогично структуре протонированной формы мезоинных производных тетразолтиона и тетразолонна. Следовательно, хотя алкилирование 5-аминотетразолов протекает не селективно, но основное направление реакции совпадает с направлением алкилирования 1- R -тетразол-5-онов (тионов), образующих мезоинные соединения типа А.

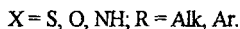
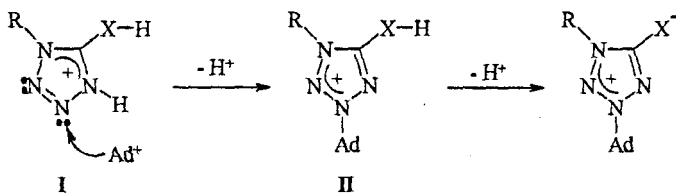
Положение заместителей в продуктах установлено с помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C .

2.6. О возможных механизмах кислотно-катализируемого алкилирования тетразол-5-тионов, тетразол-5-онов и 5-аминотетразолов

Важная особенность проведения реакций в среде сильных кислот заключается в возможности протонирования исходных соединений и продуктов взаимодействия. На основании имеющихся в литературе сведений предполагается, что исследуемые 1-R-тетразол-5-оны (тионы) и 5-аминотетразолы в 94%-ной серной кислоте находятся в протонированной форме (I).

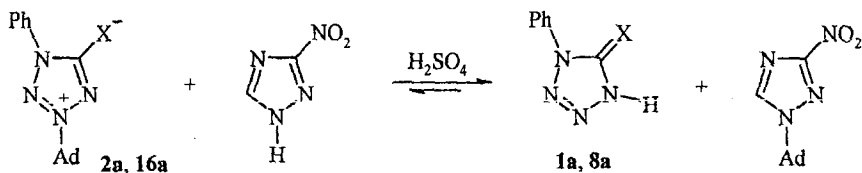


Очевидно, алкилирование рассмотренных субстратов происходит по тому же механизму, что и кислотно-катализируемое алкилирование тетразолов. Образовавшийся из спирта карбокатион атакует катион тетразолия (I) по неподеленной электронной паре атома N³, при этом отщепляется протон и образуется протонированная форма мезоионного производного (II). Катион тетразолия (II) может участвовать в дальнейших превращениях или депротонироваться при уменьшении кислотности среды.



В реакции адамантилирования 1-R-тетразол-5-тионов обнаруженные S- и N⁴-изомеры не могут образоваться напрямую из катиона (I), вероятно, они получаются при отщеплении адамантилкарбокатиона от диадамантил производных.

Процессы алкилирования азолов в сильных кислотах зачастую обратимы, то есть при достаточной кислотности среды возможно отщепление карбокатиона от продукта алкилирования. В нашем случае протекание обратных реакций с расщеплением связей N-Ad, S-Ad и образованием адамантилкарбокатиона подтверждается серией опытов, в которых соединения 2а, 3а, 6а и 16а выдерживали в концентрированной серной кислоте с избытком 3-нитро-1,2,4-триазола. Как известно, 1,2,4-триазолы легко и с высоким выходом реагируют с 1-адамантанолом, образуя соответствующие 1-адамантилтриазолы.

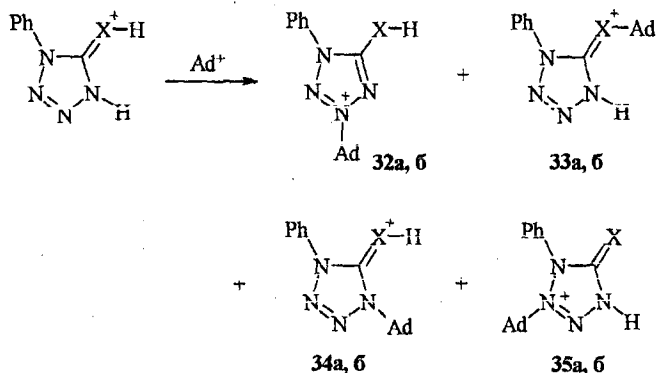


X = S (1a, 2a), O (8a, 16a).

Было установлено, что соединение **3a** за 2 часа претерпевает полное деадамантилирование; в продуктах реакции содержится 1-(1-адамантил)-3-нитро-1,2,4-триазол, тетразолтион **1a**, а также мезоионное производное **2a**. В этих же условиях соединения **2a**, **16a** и перхлорат тетразолия **6a** претерпевают лишь частичное деадамантилирование. Устанавливается равновесие, значительно смещенное в сторону образования 1-(1-адамантил)-3-нитро-1,2,4-триазола.

Все это позволяет предположить, что алкилирование тетразолтионов, тетразолонов и 5-аминотетразолов в серной кислоте описывается совокупностью равновесных процессов. В условиях реакции возможно образование нескольких продуктов, наиболее стабильными из которых оказываются мезоионные производные в протонированной форме (II).

Для обоснования сделанных предположений были проведены квантово-химические расчеты, позволяющие оценить стабильность продуктов реакции кислотно-катализируемого алкилирования. Теоретически при адамантилировании тетразолтиона **1a** или тетразолона **8a** в серной кислоте возможно образование четырех моноадамантилзамещенных изомеров в протонированной форме **32a-35a** или **32б-35б**. Если эти структуры находятся в динамическом равновесии с исходным соединением и диадамантилпроизводными, то их соотношение во многом будет определяться относительной стабильностью.



X = S (32a-35a), O (32б-35б).

Полная энергия катионов **32а-35а** и **32б-35б** в газовой фазе была рассчитана квантово-химическим методом DFT в базисе B3LYP/6-31G*, который ранее использовался при изучении таутомерии и ионизации 1-арилтетразол-5-онов (тионов) и 5-замещенных тетразолов. В табл. 1 приведены вычисленные значения полной энергии E и относительной энергии ΔE , представляющей разницу с полной энергией наиболее стабильной формы.

Таблица 1

Результаты квантово-химических расчетов

Структура	E , а.е.	ΔE , ккал/моль	Структура	E , а.е.	ΔE , ккал/моль
32а	-1277.39347	0	32б	-954.42819	0
33а	-1277.38206	7.16	33б	-954.41559	7.91
34а	-1277.38088	7.90	34б	-954.41694	7.06
35а	-1277.36602	17.22	35б	-954.41344	9.25

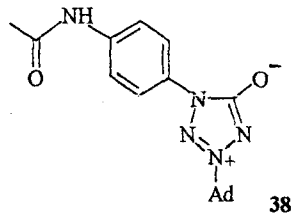
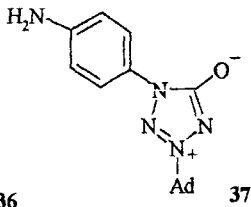
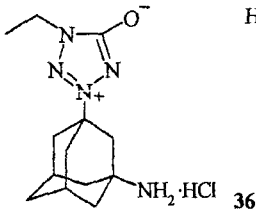
Из представленных данных видно, что протонированные формы N^3 -производных **32а, б** в среднем на 7-8 ккал/моль более стабильны, чем N^4 -, S- или O-производных **33а, б** и **34а, б**. Наименее выгодным оказывается положение адамантильной группы у атома N^2 (**35а, б**). Таким образом, результаты теоретических расчетов хорошо согласуются с экспериментальными данными о преимущественном адамантировании тетразолов **1а** и **8а** по атому N^3 с образованием соединений мезоионного строения **2а** и **16а**.

Очевидно, что столь существенное различие результатов кислотно-катализируемого алкилирования 1-R-тетразол-5-онов (тионов) и алкилирования в щелочных и нейтральных средах обусловлено принципиальным отличием механизмов этих реакций.

2.7. Исследование противовирусной активности адамантилпроизводных

Известно, что основной механизм действия препаратов типа ремантадина заключается в блокировании вирусного белка M2 образующего в инфицированной клетке ионные каналы, что препятствует репликации вируса гриппа. Однако их применение ограничено в связи с относительно высокой токсичностью, достаточной эффективностью только против вируса гриппа А, а также возникновением резистентных штаммов.

С целью поиска и исследования новых соединений, обладающих противовирусными свойствами, в сотрудничестве с НИИ гриппа РАМН было предпринято исследование активности некоторых из описанных в данной работе продуктов против вируса гриппа А. Кроме того, для биологических испытаний синтезировали производные тетразол-5-она **36, 37, 38**, содержащие аминогруппу в адамантильном фрагменте или в ароматическом заместителе.



Аминопроизводное **36** получали взаимодействием тетразолонa **86** с 3-амино-1-адамантанолом в серной кислоте. Из соединения **16г** восстановлением в системе Fe/HCl получали продукт **37**, который затем ацилировали с образованием производного **38**.

Для экспериментов *in vitro* использовали клеточную линию MDCK (почка собаки, ATCC CCL 34) и вирус гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). По результатам тестов для каждого продукта определяли 50% цитотоксическую дозу (CTD₅₀), т.е. концентрацию препарата, вызывающую гибель 50% клеток в культуре. Далее рассчитывали 50% эффективную дозу (ED₅₀) препарата, т.е. концентрацию соединения, снижающую продукцию вируса в культуре вдвое, а также индекс селективности (SI), представляющий собой отношение CTD₅₀ к ED₅₀. Полученные данные приведены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты биологических испытаний продуктов адамантирования

Соединение	CTD ₅₀ , мкг/мл	ED ₅₀ , мкг/мл	SI
2а	300	130	2
2б	125	3	41
2в	1200	1000	1
36	293	75	4
3в	150	2	75
5а	3	3	1
11	167	15	11
14	300	100	3
16а	52	13	4
16б	604	10	60
16в	300	10	30
20б	94	30	3
29б	250	100	2.5
29в	560	51	11
31	100	50	2
36	1000	150	6
37	10	1	10
38	10	3	3
ремантадин	60	5	12

По результатам испытаний видно, что из всех рассмотренных соединений четыре вещества (2б, 3в, 16б, 16в) имеют значения индекса селективности выше, чем у ремантадина, и следовательно, представляют интерес для дальнейшего изучения. Введение аминогруппы в некоторые из рассмотренных соединений не приводит к положительным изменениям их биологической активности.

ВЫВОДЫ

1. Впервые установлена возможность образования мезоинных производных тетразола при кислотно-катализируемом алкилировании 1-R-тетразол-5-тионов и 1-R-тетразол-5-онов; в большинстве случаев это направление реакции является преобладающим.

2. Соотношение N³-, N⁴- и S-производных в продуктах взаимодействия 1-R-тетразол-5-тионов с 1-адамантанолом не зависит от характера заместителя в субстрате, но меняется при изменении кислотности реакционной среды.

3. Адамантирование 1-R-тетразол-5-онов в серной кислоте протекает селективно по атому тетразольного цикла N³, экзоциклический атом кислорода в этом случае не затрагивается.

4. Адамантирование 1-(1-адамантил)тетразол-5-тиона подтверждает обратимость реакций алкилирования в сильных кислотах; возможно расщепление связи N-Ad с образованием адамантилкарбокатиона.

5. Адамантирование 1-R-5-аминотетразолов в серной кислоте происходит по атомам N³ или N⁴. Основным продуктом является соль 1-R-3-(1-адамантил)-5-аминотетразолия, строение которой аналогично структуре мезоинных производных тетразолтионов и тетразолонов в протонированной форме.

6. Алкилирование 1-R-тетразол-5-тионов, 1-R-тетразол-5-онов и 5-аминотетразола *трет*-бутиловым спиртом в серной кислоте проходит аналогично адамантированию.

7. Различие в направлениях кислотно-катализируемого алкилирования 1-R-тетразол-5-онов (тионов) и алкилирования в щелочных и нейтральных средах обусловлено принципиальным отличием механизмов этих реакций.

8. Ряд полученных адамантилпроизводных в биологических экспериментах *in vitro* проявляет высокую активность против вируса гриппа А.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. *Логвинов А.В., Амандурдыева А.Д., Сараев В.В., Голод Е.Л.* Алкилирование азолтионов в кислых средах // Тез. докл. XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, 23-28 сентября 2007 г. М.: Граница, 2007. Т. 1. С. 307.
2. *Логвинов А.В., Голод Е.Л.* Взаимодействие 1-фенилтетразол-5-тиона с 1-адамантанолом в серной кислоте // Актуальные проблемы современной науки: Труды 3-го Международного форума (8-й международной конференции) молодых учёных и студентов, 20-23 ноября 2007 г. Самара.: Изд-во СамГТУ, 2007. Ч. 8. С. 16–20.
3. *Логвинов А.В., Сараев В.В., Полякова И.Н., Стреленко Ю.А., Голод Е.Л.* Адамантилазолы XI. Реакция 1-фенилтетразол-5-тиона с 1-адамантанолом в сильных кислотах // ЖОХ. 2007. Т. 77. Вып. 12. С. 2041–2046.
4. *Логвинов А.В., Полякова И.Н., Голод Е.Л.* Адамантилазолы XII. Алкилирование 1-R-тетразол-5-тионов и 1-R-тетразол-5-онов третичными спиртами в серной кислоте // ЖОХ. 2009. Т. 79. Вып. 10. С. 1726–1734.
5. *Логвинов А.В., Полякова И.Н., Голод Е.Л.* Адамантилазолы XIII. Особенности кислотно-катализируемого алкилирования 1-(1-адамантил)тетразол-5-тиона // ЖОХ. 2009. Т. 79. Вып. 10. С. 1735–1738.

05.11.09 г. Зак. 252-85 РТП ИК «Синтез» Московский пр., 26