005004245

На правах рукописи

Толщина Светлана Геннадьевна

МОДИФИКАЦИЯ 1,2,4,5-ТЕТРАЗИНОВ И АЗОЛО[1,2,4,5]ТЕТРАЗИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НУКЛЕОФИЛОВ

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

– 1 ДЕК 2011

Екатеринбург – 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник **Русинов Геннадий Леонидович**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: доктор химических наук, профессор **Островский Владимир Аронович** (СПбГТИ(ТУ), г. Санкт-Петербург)

доктор химических наук, профессор **Бакулев Василий Алексеевич** (УрФУ им. первого Президента России Б.Н.Ельцина, г. Екатеринбург)

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва)

Защита состоится «12» декабря 2011 г. в 15.00 на заседании диссертационного совета Д.212.285.08 в ФГАОУ ВПО "Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина" по адресу: Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус, аудитория Х-420.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, г. Екатеринбург, К-2, ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», ученому секретарю совета института, тел. (343) 375-45-74, факс (343) 374-04-58. E-mail: orgchem@mail.ustu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УрФУ.

Автореферат разослан «11» ноября 2011 г.

Учёный секретарь диссертационного совета, кандидат химических наук, с.н.с. Поспелова Т.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Наличие в структуре 1,2,4,5-тетразина четырех акцепторных атомов азота определяет уникальность физико-химических свойств данного гетероцикла, что приводит к активному поиску в ряду тетразинов новых материалов для медицины и техники, в частности энергонасыщенных соединений, материалов с люминесцентными свойствами, электрохимически активных веществ, компонентов сенсорных устройств. Особый интерес представляют азоло[1,2,4,5]тетразины, являющиеся полиазотсодержащими аналогами пуринов, перспективными для создания на их основе новых биологически активных веществ.

Для успешного решения проблемы построения целевых структур с заданными свойствами требуется развитие методов синтеза и функционализации 1,2,4,5-тетразинов и их азолоаннелированных производных. Основным способом модификации неаннелированных 1,2,4,5-тетразинов является нуклеофильное замещение традиционных уходящих групп (галоген, метилмеркапто) в С(3) и С(6) положениях цикла, однако в этом случае исходные соединения недостаточно стабильны и труднодоступны. В связи с отсутствием удобных методов синтеза, азолоаннелированные тетразины являются малораспространенным классом соединений, что осложняет изучение их реакционной способности и развитие методов введения целевых структурных фрагментов.

Таким образом, разработка эффективных методов функционализации производных 1,2,4,5-тетразина нуклеофилами, а также создание новых способов синтеза и модификации азоло[1,2,4,5]тетразинов являются актуальными задачами.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 07-03-96112-а, 11-03-00545-а, а также в рамках государственных контрактов № 02.740.11.0260 и 11411.1008700.13.073.

Цель работы: модификация 1,2,4,5-тетразинов и азоло[1,2,4,5]тетразинов под действием нуклеофилов; установление факторов, влияющих на синтетический результат реакций. Для достижения указанной цели поставлены следующие задачи:

- функционализация 1,2,4,5-тетразинов, содержащих гетероциклические уходящие группы, под действием N-, S-, O- и C-нуклеофилов;
- синтез новых азолоаннелированных 1,2,4,5-тетразинов на основе полученных 3,6-дизамещенных производных;
- исследование реакций азоло[1,2,4,5]тетразинов с S- и C-нуклеофилами;

- изучение биологической активности полученных продуктов.

Научная новизна. Синтезированы новые производные 1,2,4,5-тетразина, моно- и дизамещенные фрагментами функционализированных аминов, меркаптанов, спиртов и СН-активных соединений.

Разработаны новые методы синтеза неизвестных ранее азоло[1,2,4,5]тетразинов:

- циклизация 1,2,4,5-тетразинов, содержащих цианометильный фрагмент, под действием ацетилацетона или ацетоуксусного эфира в пирроло[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразины;
- циклоконденсация тетразинов, замещенных ацеталем аминоуксусного альдегида, в имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразины;
- изомеризация тетразинилгидразонов кетонов в стабильные 3,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразины, в том числе спироциклические соединения.
- термическое превращение 3,3'-азобис(1,2,4,5-тетразинов) в полиазотсодержащие трициклические системы - [1',2',4']триазоло[4',3':1,5][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразины.

Впервые обнаружены процессы нуклеофильного ароматического замещения водорода S-нуклеофилами в имидазольном цикле, активированном аннелированным тетразиновым фрагментом. Синтезированы новые 6-замещенные и 6,7-дизамещенные меркаптанами производные имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразина.

Обнаружены и исследованы новые реакции азоло[1,2,4,5]тетразинов с СН-активными соединениями, инициируемые редкой в химии гетероциклов атакой нуклеофила по атому азота и приводящие к образованию производных неизвестных ранее азагетероциклических систем на основе 1,2,4,6-тетразепина – [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,6]тетразепина, [1',2',4']триазоло[4',3':1,5][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,6]тетразепина и тетразоло[1,5-*b*][1,2,4,6]тетразепина, а также новых производных азолопиримидинов.

Практическая значимость работы. Разработаны методы введения в тетразиновый цикл фрагментов спиртов, меркаптанов и СН-активных соединений с использованием в качестве объектов для модификации стабильных и синтетически доступных 3,6-ди(азол-1-ил)-1,2,4,5-тетразинов. Предложены способы циклизации 3,6-дизамещенных 1,2,4,5-тетразинов, приводящие к неизвестным ранее азолоаннелированным производным. Разработан оригинальный метод синтеза

азоло[1,2,4,6]тетразепинов, заключающийся в расширении 1,2,4,5-тетразинового цикла при действии СН-активных соединений.

Среди синтезированных соединений выявлены вещества с противовирусной и антиоксидантной активностью. Обнаружены производные 1,2,4,5-тетразина, обладающие противотуберкулезной активностью, отличающиеся механизмом действия от применяемых в медицине препаратов.

Апробация работы и публикации. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на Международном конгрессе по органической химии (Казань, 2011), I Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), IV Международной конференции «Высокоспиновые молекулы и молекулярные магнетики» (Екатеринбург, 2008), XXIII Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Одесса, 2007), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), IX научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006).

По теме диссертации опубликовано 7 статей, 5 из которых в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ, 9 тезисов докладов международных и российских конференций.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 145 страницах, содержит 7 таблиц, 23 рисунка, 78 схем, и состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 130 ссылок на публикации отечественных и зарубежных авторов. В первой главе представлен литературный обзор, в котором описаны существующие методы синтеза 3,6-дизамещенных и азолоаннелированных 1,2,4,5-тетразинов и их реакции с нуклеофилами. Вторая глава содержит результаты собственных исследований автора. В третьей главе приведены экспериментальные данные проведенных исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

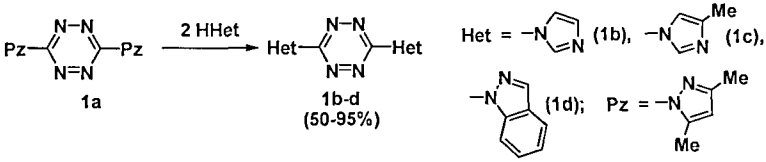
1. Реакции 3,6-ди(азол-1-ил)-1,2,4,5-тетразинов с нуклеофилами

1.1. Взаимодействие с N-нуклеофилами

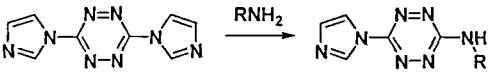
Хорошая уходящая способность 3,5-диметилпиразолильных групп в тетразине **1а**, выявленная в реакциях нуклеофильного замещения с аминами, открывает перспективы использования в качестве исходных соединений (азол-1-ил)тетразинов, выгодно

отличающихся от субстратов с традиционными уходящими группами устойчивостью и удобством синтеза.

Известно, что 3,5-диметилпиразолильные группы в тетразине **1a** могут быть последовательно замещены различными алкил- и ариламинами. При использовании в качестве N-нуклеофилов NH-гетероциклов были получены новые 3,6-дизамещенные тетразины **1b-d**, содержащие имидазолильные и индазолильные заместители.

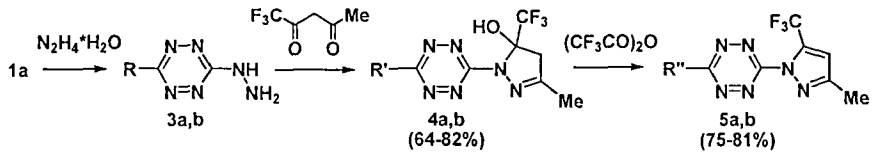


Синтез соединений **1b-d** проводился с целью варьирования азолильного фрагмента в производных 1,2,4,5-тетразина. Так, замена заместителей на имидазолильные (**1b**) позволила синтезировать ряд новых продуктов монозамещения алифатическими аминами (**2a-d**), содержащих липофильные алкильные группы и фармакофорный имидазолильный фрагмент.



R = $(CH_2)_4OH$ (a), C_7H_{15} (b), $C_{12}H_{25}$ (c), $C_{16}H_{33}$ (d).

Введение в тетразиновый цикл фрагментов азолов с акцепторными заместителями затруднено вследствие их низкой нуклеофильности и хорошей уходящей способности. Разработан способ функционализации тетразинового цикла акцепторными 3-метил-5-трифторметилпиразоильными группами, позволяющий получать соединения **5a,b** из доступных гидразинопроизводных **3a,b**.

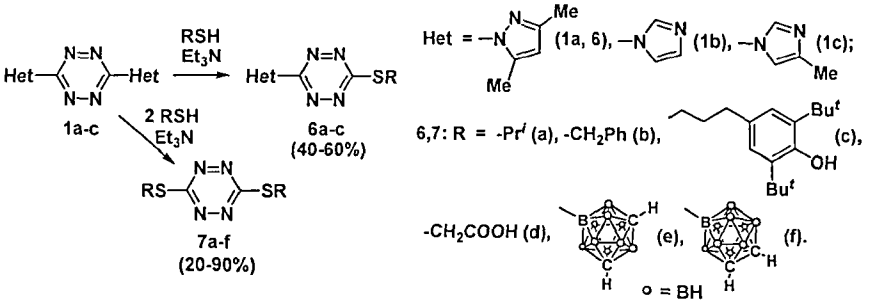


R = R' = R'' = (3a, 4a, 5a); R = -$NHNH_2$ (3b); R' = (4b), R'' = (5b).

1.2. *Взаимодействие с S-нуклеофилами и дальнейшие превращения*

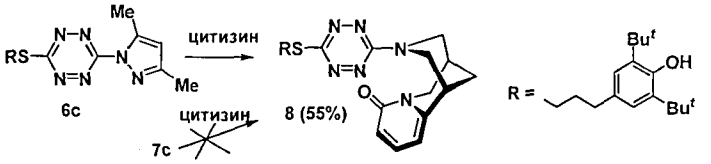
Впервые исследованы реакции 3,6-ди(азол-1-ил)-1,2,4,5-тетразинов **1** с S-нуклеофилами. Показано, что основным направлением взаимодействия является атака нуклеофила по атомам углерода тетразинового цикла, приводящая к замещению гетероциклических уходящих групп. Также наблюдалось образование дигидротетразинов и дисульфидов в результате окислительно-восстановительных реакций, проходящих вследствие высокой электрофильности 1,2,4,5-тетразинового цикла. Количество побочных продуктов увеличивалось при нагревании реакционной смеси.

Синтезирован ряд 1,2,4,5-тетразинов, моно- (**6**) и дизамещенных (**7**) функционализированными меркаптанами, в том числе меркаптопроизводными *о-* и *м-*карборанов, являющихся перспективными блоками в препаратах для бор-нейтронозахватной терапии онкологических заболеваний.

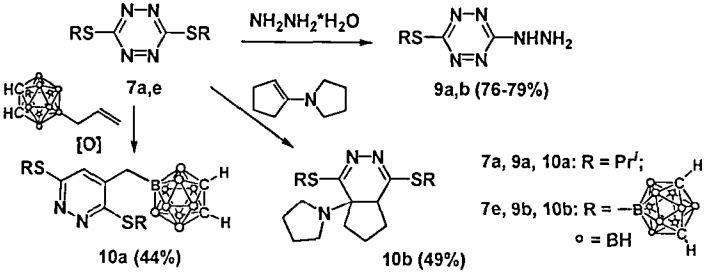


Обнаружено, что имидазолильные фрагменты замещаются S-нуклеофилами лучше, чем 3,5-диметилпиразолильная группа. Так, взаимодействие меркаптанов с соединениями **1b,c** приводило только к дизамещенным производным **7**, в то время как тетразин **1a** образовывал преимущественно продукты монозамещения **6**.

На примере реакции тетразина **6c** с цитизином, приводящей к продукту **8**, показано, что 3,5-диметилпиразолильная группа в соединениях **6** способна к замещению N-нуклеофилами. Синтезировать продукт **8** замещением алкилмеркаптогруппы в тетразине **7c** не удалось. Введение фрагмента цитизина представляет интерес вследствие известного широкого спектра биологической активности производных данного природного алкалоида.



Гидразин, являющийся более сильным нуклеофилом, легко замещал одну из алкилмеркаптогрупп в тетразинах **7**. Так были синтезированы гидразинотетразины **9a,b**, содержащие соответственно изопропилмеркаптогруппу и *м*-карборанилмеркаптановый фрагмент. Введение гидразиногруппы открывает возможность дальнейшей химической модификации тетразинов **9a,b**.



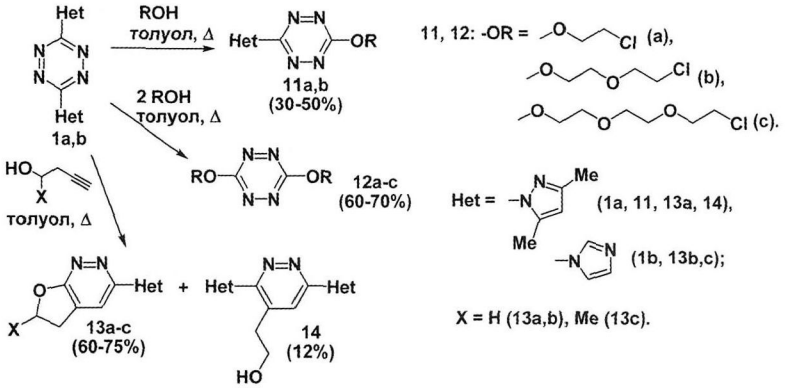
На примере соединений **7a,e** показано, что тетразины, содержащие фрагменты S-нуклеофилов, также как и диазолилтетразины **1**, вступают в реакции [4+2]циклоприсоединения с обращенными электронными требованиями, что можно использовать для синтеза функционализированных пиридазинов. С помощью реакций [4+2]циклоприсоединения были получены новые пиридазины **10a,b**, содержащие карборановые заместители и липофильные алкильные фрагменты.

1.3. Взаимодействие с О-нуклеофилами

Замещением азолильных групп О-нуклеофилами синтезированы новые 1,2,4,5-тетразины, содержащие липофильные оксиэтиленовые фрагменты (**11a,b, 12a-c**). Реакции проводили при кипячении в толуоле без использования основного катализа. Выявлено, что О-нуклеофилы, аналогично S-нуклеофилам, взаимодействуют с 3,6-ди(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразином (**1a**) с образованием преимущественно продуктов монозамещения (**11**). Диалкокситетразины **12** получали из более активного в данных реакциях 3,6-ди(имидазол-1-ил)-1,2,4,5-тетразина (**1b**).

При взаимодействии тетразинов **1a,b** с ацетиленовыми спиртами в результате нуклеофильного замещения азолильного заместителя и последующей

внутримолекулярной реакции [4+2]циклоприсоединения были получены новые представители класса фуропиридазинов **13**. В случае тетразина **1a** взаимодействие с 3-бутин-1-олом приводило к смеси фуропиридазина **13a** и пиридазина **14** в соотношении 5:1 (по данным ЯМР ^{1}H). Взаимодействие тетразина **1b** с 3-бутин-1-олом и 4-пентин-2-олом с хорошими выходами (70-75%) давало только фуропиридазины **13b,c**, что еще раз подтверждает большую активность тетразина **1b** в реакциях замещения с О-нуклеофилами.



1.4. Взаимодействие с С-нуклеофилами

Впервые нуклеофильным замещением гетероциклических уходящих групп в тетразиновый цикл введены фрагменты малононитрила, индандиона и цианоуксусного эфира. Введение данных заместителей представляет интерес вследствие возможности их дальнейшей химической модификации, а также наличия электронодонорных центров, способных к связыванию с катионами металлов.

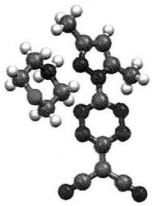
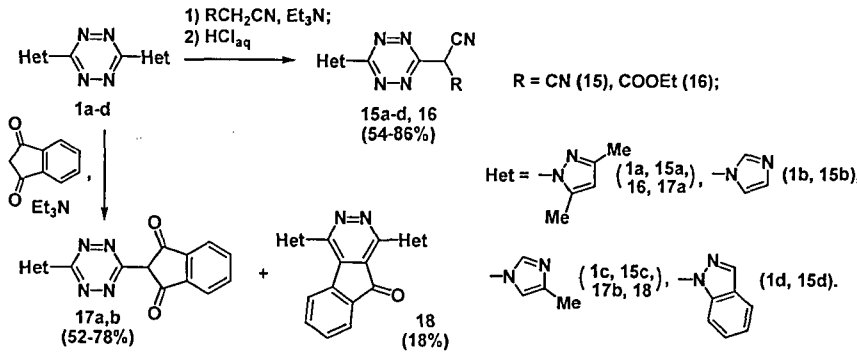


Рис. 1. Структура соединения **19**

Взаимодействие тетразинов **1a-d** с СН-активными соединениями проходило в бензоле или ацетонитриле при комнатной температуре с образованием солей целевых продуктов **15-17** с триэтиламином, используемым в качестве основания, активирующего нуклеофил. Взаимодействие тетразина **1c** с индандионом приводило также к пиридазину **18** в результате побочного процесса [4+2]циклоприсоединения.

Второй азолильный остаток в соединениях **15-17** заместить не удалось, вследствие их легкого депротонирования с образованием устойчивых анионов, не подвергающихся нуклеофильной атаке. При действии морфолина на соединение **15a**

была выделена лишь соответствующая соль **19**, строение которой подтверждено данными РСА (рис. 1).



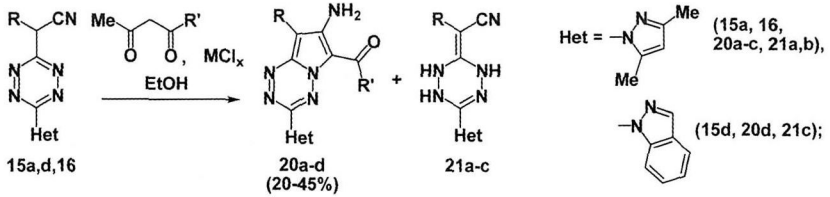
Таким образом, для неаннелированных 1,2,4,5-тетразинов характерно замещение гетероциклических уходящих групп под действием N-, O-, S- и C-нуклеофилов, при этом S- и O-нуклеофилы лучше замещают имидазолильные фрагменты, чем 3,5-диметилпиразолильную группу. Нуклеофилы, содержащие кратные связи (ацетиленовый, енольный или енаминовый фрагмент), склонны к образованию с 1,2,4,5-тетразинами продуктов [4+2]циклоприсоединения.

2. Синтез азолоаннелированных 1,2,4,5-тетразинов

2.1. Синтез пирроло[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразинов

На основе тетразинов **15,16**, содержащих цианометильный фрагмент, был разработан метод синтеза новых пирроло[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразинов **20**, заключающийся в присоединении к цианогруппе ацетилацетона или ацетоуксусного эфира и дальнейшей циклизации, сопровождающейся отщеплением ацетильной группы и ароматизацией пирролотетразина. Выявлено, что данное взаимодействие происходит при участии солей гадолиния (III), европия (III) или цинка (II), а также при использовании дикетонатов данных металлов. Кислоты Льюиса $AlCl_3$ и BF_3 не катализировали подобные превращения, а катионы Fe^{3+}, Co^{2+}, Ni^{2+} и Cu^{2+} образовывали устойчивые комплексы с исходными соединениями и продуктами циклизации, осложняя процессы синтеза и выделения пирроло[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразинов. Наряду с целевыми продуктами **20a-d** образовывались тетрагидропроизводные **21a-c**, что можно объяснить участием исходных соединений **15,16** в процессе ароматизации

пирролотетразинов. Структура кристаллов молекулярного комплекса **20a*21a** подтверждена данными РСА (рис. 2).



R = CN (15a,d, 20a,b,d, 21a,c), COOEt (16, 20c, 21b); R' = Me (20a,c,d), OEt (20b); MCl_x = $GdCl_3$, $ZnCl_2$

Пирроло[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразины **20** легко образовывались из 3,5-*диметилпиразолил-* или индазолилзамещенных тетразинов **15a,d, 16**. При введении в реакцию соединений **15b,c**, замещенных имидазолом или 4-метилимидазолом, образование пирролотетразинов не наблюдалось, и в аналогичных условиях с высоким выходом были выделены лишь исходные соединения. Таким образом, хелатирующий атом азота во втором положении азолильного заместителя, вероятно, участвует в координации с металлом и способствует превращению.

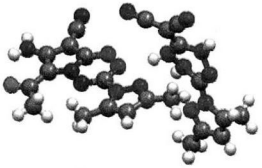
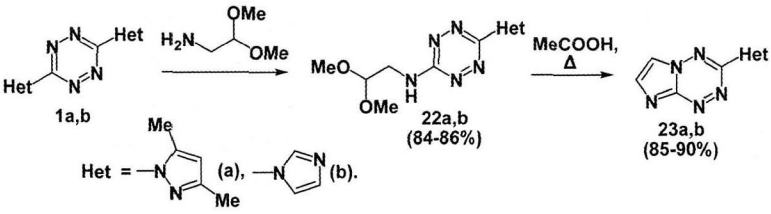


Рис. 2. Структура молекулярного комплекса **20a*21a**

2.2. Синтез новых производных имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразина

Разработан метод синтеза имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразинов **23**, не содержащих заместителей в 6 и 7 положениях. Данные соединения представляют интерес как субстраты, обладающие широкими возможностями для дальнейшей химической модификации в реакциях нуклеофильного замещения (S_N^{ipso} в положении C(3) и S_N^H в положениях C(6) и C(7)).

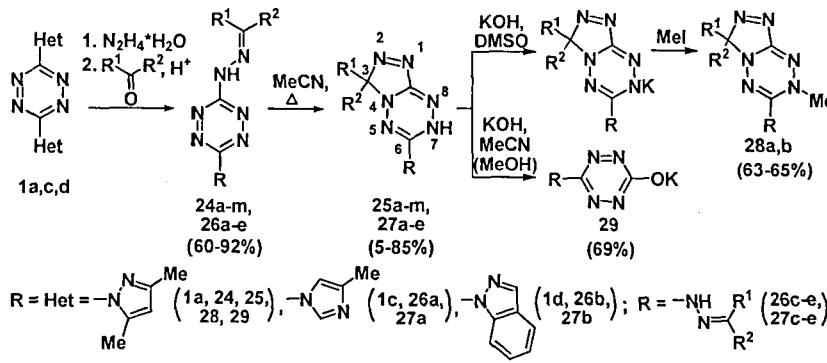
Соединения **23a,b** были получены с выходами 85-90% циклоконденсацией тетразинов **22a,b**, *содержащих аминоацетальный фрагмент.*



2.3. Циклизация (1,2,4,5-тетразин-3-ил)гидразонов в 3,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразины

Обнаружено, что 6-замещенные (1,2,4,5-тетразин-3-ил)гидразоны кетонов могут при нагревании изомеризоваться в ранее неизвестные 3,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразины. Для изучения влияния структуры соединений на реакционную способность были синтезированы тетразинилгидразоны **24a-m**, содержащие алкильные, арильные или гетарильные заместители в алкилиденовом фрагменте, а также гидразоны **26a-e**, в которых варьировался заместитель в тетразиновом цикле.

Показано, что алифатические заместители в алкилиденовом фрагменте способствуют циклизации. Так, при нагревании гидразонов **24a-f** в ацетонитриле в течение 1-5 часов образовывались изомерные им устойчивые 3,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразины **25a-f** с выходами 70-85%. По данным ТСХ, хроматомасс-спектрометрии, ЯМР ^{1}H и ^{13}C в растворах обратный переход циклических изомеров **25a-f** в открытоцепные не наблюдался. Введение ароматических заместителей в алкилиденовый фрагмент приводило к заметному снижению способности тетразинилгидразонов **24g-m** образовывать циклические изомеры. Триазолотетразины **25g-m** образовывались с низкими выходами (5-25%), а при нагревании, по данным ЯМР ^{1}H и хроматомасс-спектрометрии, подвергались обратному таутомерному переходу в соответствующие гидразоны или разрушению с выбросом азота.



24,25: R^1-R^2 = $(CH_2)_4$ (a), $(CH_2)_5$ (b), $(CH_2)_6$ (c), 2-адамантил (d); R^1=R^2 = Me (e); R^1= Me, R^2= Et (f), Ph (g), 4-Br-C_6H_4 (h), 4-MeO-C_6H_4 (i), 4-HO-C_6H_4 (j), 3,5-ди-Bu^t-4-HO-C_6H_2 (k), 2-Py(l), 2-тиенил (m); 26, 27: R^1-R^2 = $(CH_2)_5$ (a-c), $(CH_2)_4$ (d); R^1=R^2=Me (e); 28: R^1-R^2 = $(CH_2)_5$ (a); R^1=R^2=Me (b).

Варьирование заместителя в тетразиновом цикле выявило существенное снижение активности в процессе циклизации гидразона **26a**, замещенного 4-

метилимидазолом. Выход соответствующего триазолотетразина **27a** после кипячения в ацетонитриле в течение 4 часов составил только 40%, в то время как аналогичные продукты циклизации с 3,5-диметилпиразолильной (**25b**), индазолильной (**27b**) или гидразонной (**27c**) группой образовывались за 1 час с выходами 70-90%. По-видимому, превращению способствует стабилизация структуры 3,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразинов внутримолекулярной водородной связью с участием атома водорода в положении N(7) триазолотетразина и атома азота во втором положении заместителя R.

Показано, что 3,5-диметилпиразолильная группа в дигидротриазолотетразинах **25** не замещается нуклеофилами. Триазолотетразины **25b,e** при кипячении в ацетонитриле с гептиламином или пиперидином в течение 2 часов оставались без изменений. С гидроксидом калия в ДМСО соединения **25b,e** образовывали соли, которые с выходами 60-65% давали продукты метилирования по атому азота в седьмом положении (**28a,b**). В ацетонитриле и спиртах под действием КОН триазолотетразины **25** гидролизовались до калиевой соли 3-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-6-гидрокси-1,2,4,5-тетразина **29**.

2.4. Синтез [1',2',4']триазоло[4',3':1,5][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразинов

Ранее было обнаружено, что при нагревании 3,3'-азобис(6-фенил-1,2,4,5-тетразина) **30a** в ДМФА происходит его превращение, сопровождающееся выбросом азота. Нами было показано, что продуктом превращения является ранее неизвестный 3,8-дифенил-[1',2',4']триазоло[4',3':1,5]-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразин **31a**, структура которого однозначно доказана данными РСА (рис. 3).

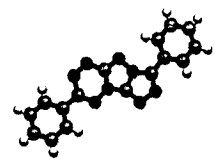
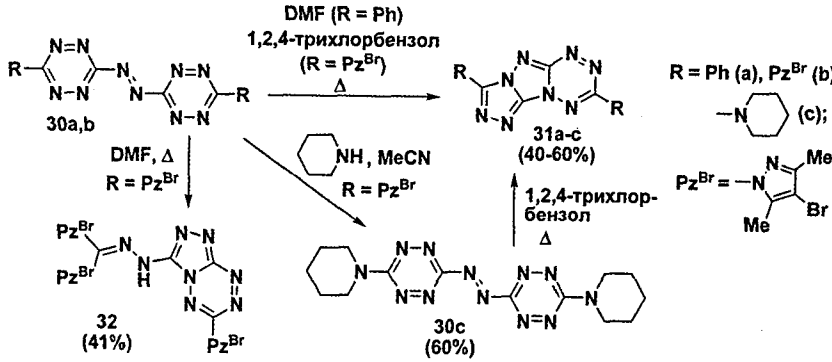


Рис. 3. Структура соединения **31a**

Была предпринята попытка провести аналогичную термическую трансформацию других азопроизводных тетразина, в частности, легко доступного соединения **30b**, содержащего нуклеофугные 4-бром-3,5-диметилпиразолильные заместители. Выявлено, что основным продуктом, образующимся при кипячении соединения **30b** в ДМФА, является гидразон **32**. Целевой [1',2',4']триазоло[4',3':1,5][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразин **31b** удалось получить с выходом 60% при кипячении **30b** в более высококипящем 1,2,4-трихлорбензоле (Ткип. = 213°C) в течение 20 минут.



3,3'-Азобис(1,2,4,5-тетразин) **30c**, полученный замещением гетероциклических уходящих групп в соединении **30b** пиперидином, оказался термически устойчивым азопроизводным, не претерпевающим изменений при кипячении в ДМФА в течение 5 часов. Производное **31c** удалось синтезировать лишь при кипячении тетразина **30c** в 1,2,4-трихлорбензоле в течение 2 часов.

Для объяснения различной стабильности соединений **30b** и **30c**. проведен их рентгеноструктурный анализ. Выявлено, что введение донорных заместителей повышает делокализацию электронной плотности, о чем свидетельствует наличие в молекулах **30c** плоской системы сопряжения, включающей тетразиновые циклы и азеновый фрагмент (отклонение всех атомов от среднеквадратичной плоскости не превышает 0.02Å) (рис. 4). В молекулах **30b** тетразиновые циклы развернуты относительно азенового фрагмента на 28.8° и имеют неплоскую конформацию конверта (отклонение атомов азота от среднеквадратичной плоскости тетразинового цикла более 0.04Å, атомов углерода - более 0.09Å) (рис. 5), что, вероятно, способствует выбросу молекулярного азота.

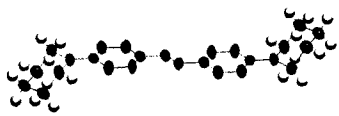


Рис. 4. Структура соединения **30c**

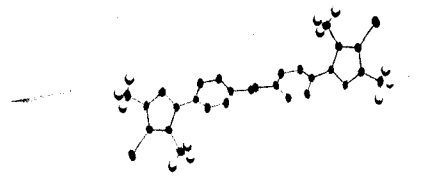


Рис. 5. Структура соединения **30b**

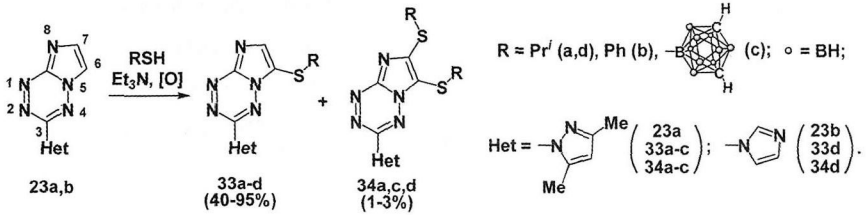
Таким образом, на основе доступных неаннелированных 1,2,4,5-тетразинов, в том числе синтезированных нами новых 3,6-дизамещенных производных, разработаны методы получения неизвестных ранее пирроло[1,2-*b*]-, имидазо[1,2-*b*]- и [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразинов. Показано, что образованию пирроло[1,2-*b*]- и 3,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразинов способствует наличие атома азота во втором положении азолильного заместителя.

3. Взаимодействие азолоаннелированных 1,2,4,5-тетразинов с нуклеофилами

3.1. Взаимодействие с S-нуклеофилами

Известно, что гетероциклическая уходящая группа в тетразиновом цикле имидазо[1,2-*b*]- и триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразинов, как и в неаннелированных производных, замещается N- и O-нуклеофилами. Выявлено, что в реакциях с S-нуклеофилами аннелирование азольного фрагмента приводит к изменению реакционной способности тетразинов.

Взаимодействие имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразинов **23a,b** с меркаптанами в ацетонитриле в присутствии триэтиламина приводило к неизвестным ранее продуктам нуклеофильного замещения водорода в имидазольном цикле **33a-d**, структура которых однозначно доказана данными РСА на примере соединения **33c** (рис. 6). Наряду с основными продуктами **33** наблюдалось образование 6,7-дизамещенных имидазотетразинов **34**.



Триазолотетразин **35a**, в отличие от имидазоаннелированных или 3,6-дизамещенных производных, не взаимодействовал с меркаптанами. Ввести фрагменты тиолов тетразиновый цикл триазолотетразина нам удалось впервые с использованием циклоконденсации гидразинопроизводных **9a,b** с триэтилортоформиатом, приводящей к соединениям **36a,b**.

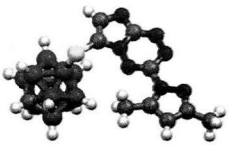
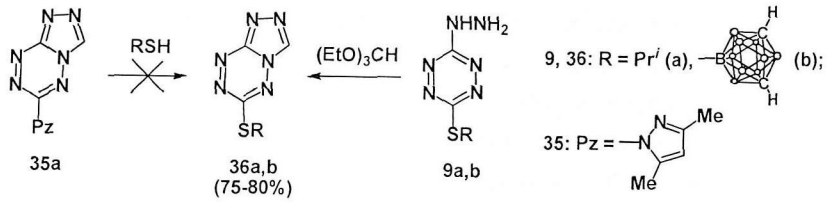
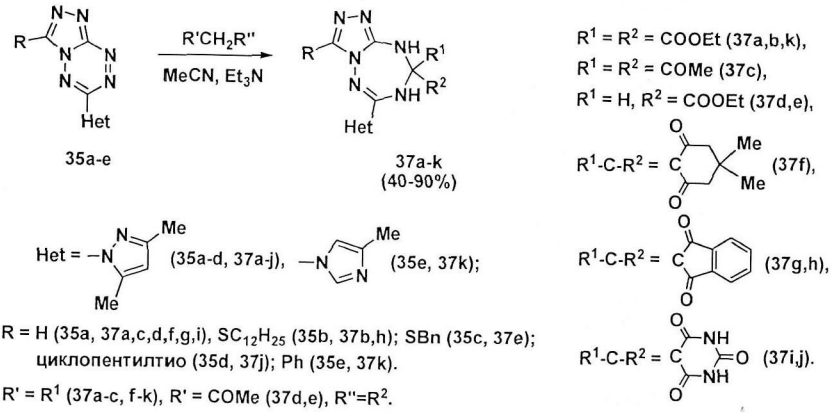


Рис. 6. Структура соединения **33c**

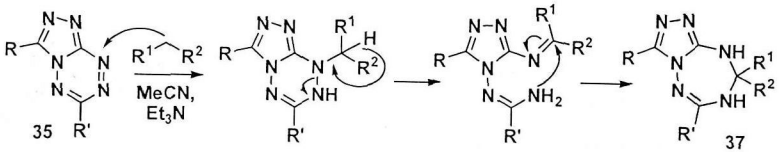


3.2. Взаимодействие с С-нуклеофилами и дальнейшие превращения

Обнаружено, что при действии на [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразины **35** 1,3-дикарбонильных соединений в условиях основного катализа реализуется необычная атака нуклеофила по атому азота, приводящая к расширению тетразинового цикла с образованием неизвестных ранее 8,9-дигидро-7*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,6]тетразепинов **37**, в том числе спироциклических производных **37f-j**.



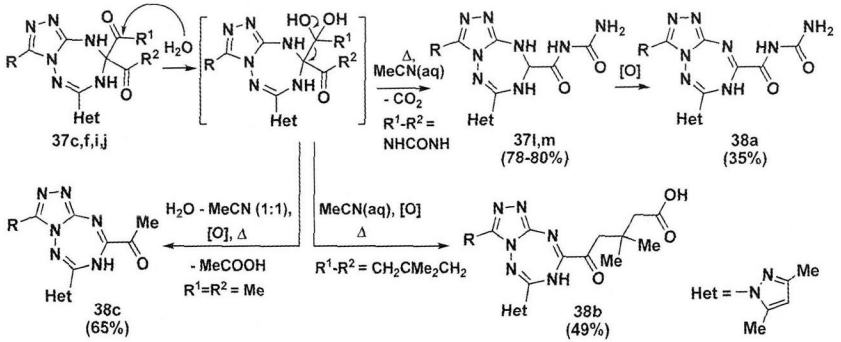
Образование [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,6]тетразепинов **37** можно объяснить присоединением С-нуклеофила к электронодефицитному атому азота в положении 8 триазолотетразина, раскрытием тетразинового цикла и последующей циклизацией:



Выявлено, что соединения **37**, содержащие в структуре фрагменты 1,3-дикарбонильных соединений, способны отщеплять одну из карбонильных групп под действием воды. Так, в случае присоединения ацетоуксусного эфира к

триазолотетразинам **35a** и **35c** были выделены продукты **37d,e**. Аналогичное превращение претерпевали продукты присоединения барбитуровой кислоты **37i,j**, дающие при перекристаллизации из ацетонитрила триазолотетразепины **37l,m** в результате гидролитического расщепления фрагмента барбитуровой кислоты и декарбоксилирования. Выходы продуктов **37l,m** повышались от 40 до 80% при замене ацетонитрила на смесь ацетонитрил-вода. На примере соединения **37m** показано, что 8,9-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,6]тетразепины, содержащие атом водорода в 8 положении, легко окисляются кислородом воздуха до соответствующих 7*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,6]тетразепинов **38**.

Расщепление дикетонного фрагмента с последующей ароматизацией триазолотетразепина происходило также в продуктах присоединения димедона **37f** и ацетилацетона **37c** при кипячении в водном ацетонитриле, приводя соответственно к соединениям **38b** и **38c**.



R = H (37c,f,i,l, 38b,c), циклопентилтио (37j,m, 38a); R^1=R^2 = Me (37c), R^1-R^2 = $CH_2CMe_2CH_2$ (37f), R^1-R^2 = NHCONH (37i,j)

Структура полученных соединений нового класса [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,6]тетразепинов однозначно доказана данными РСА (рис. 7).

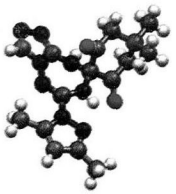
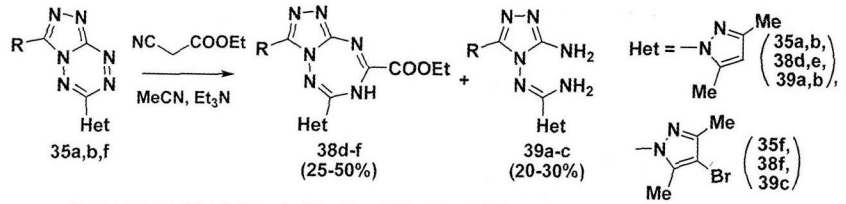


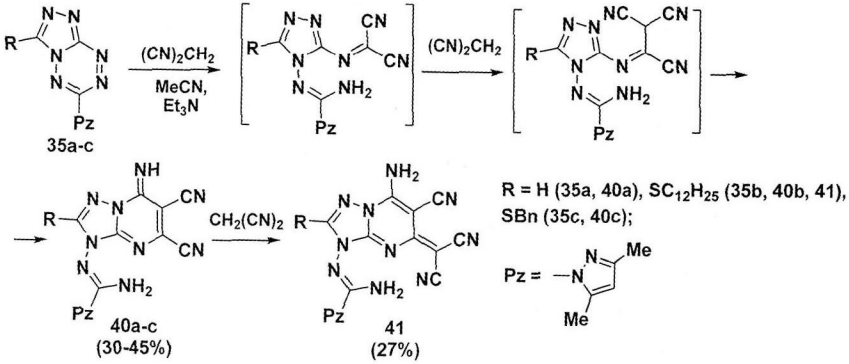
Рис. 7. Структура соединения **37f**

Взаимодействие триазолотетразинов **35** с цианоуксусным эфиром приводило к смеси продуктов расширения (**38d-f**) и раскрытия (**39a-c**) тетразинового цикла. Дигидротриазолотетразепины, содержащие нитрильную и этоксикарбонильную группы в положении C(8), выделены не были.



R = H (35a,f, 38d,f, 39a,c), $SC_{12}H_{25}$ (35b, 38e, 39b).

При использовании в качестве нуклеофила малононитрила вместо производных триазоло[1,2,4,6]тетразепина были получены [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины **40,** что, вероятно, объясняется взаимодействием предполагаемого интермедиата со второй молекулой малононитрила и последующей конденсацией по триазольному циклу. В случае триазолотетразина **35b** наряду с соединением **40b** был выделен продукт дальнейшего замещения малононитрилом **41**. Структура соединений **40c** и **41** подтверждена данными РСА (рис. 8, 9).



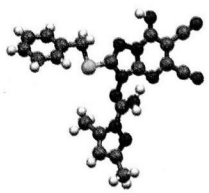


Рис. 8. Структура соединения **40c**

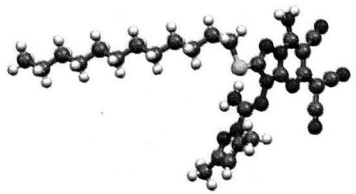
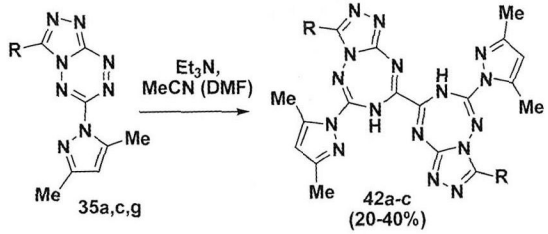


Рис. 9. Структура соединения **41**

Неожиданно было обнаружено, что сам триэтиламин в отсутствие СН-активных соединений способен реагировать с триазолотетразинами **35** при кипячении в ацетонитриле или ДМФА с образованием производных 7*H*,7'*H*-8,8'-ди([1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,6]тетразепина) **42** (рис. 10). Данное взаимодействие

можно объяснить окислением триэтиламина до енамина, способного выступать в качестве С-нуклеофила.



R=H (35a, 42a), SBn (35c, 42b), Ph (35g, 42c).

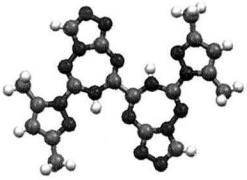
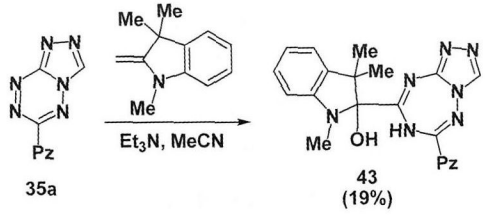


Рис. 10. Структура соединения **42a**

Показано, что 1,3,3-триметил-2-метилениндолин, также являющийся енамином с экзометиленовым фрагментом, дает с триазолотетразином **35** тетразепин **43** (рис. 11), что подтверждает возможность участия енаминов в реакциях расширения тетразинового цикла.



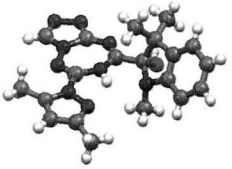
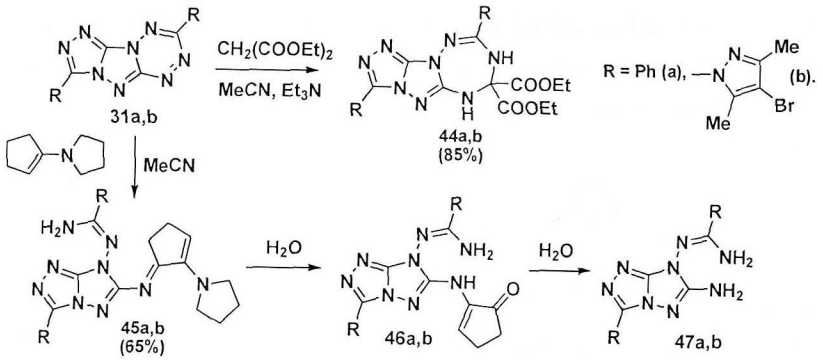
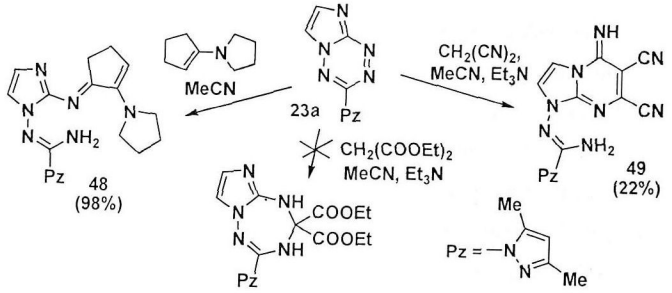


Рис. 11. Структура соединения **43**

С целью увеличения ряда доступных азоло[1,2,4,6]тетразепинов было исследовано влияние аннелированного азольного фрагмента на реакционную способность тетразинов в реакциях с С-нуклеофилами. Показано, что соединения **31a,b**, содержащие два аннелированных триазольных цикла, так же как триазолотетразины **35**, при действии малонового эфира дают продукты расширения тетразинового цикла **44a,b**. Действие 1-пирролидиноциклопентена приводило к раскрытию тетразинового цикла в соединениях **31a,b** с образованием производных [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазола **45a,b**. На основе данных хроматомасс-спектрометрии выявлено, что продукты **45** легко гидролизуются в присутствии воды до диаминопроизводных **47**.

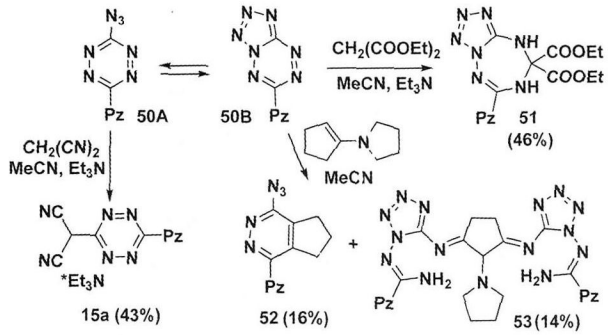


На примере соединения **23a** показано, что имидазо[1,2-*b*]тетразины также участвуют в превращениях, инициируемых атакой С-нуклеофилов по атому азота тетразинового цикла. Так, соединение **23a** легко превращалось в продукт раскрытия тетразинового цикла **48** в результате присоединения енамина, и в продукт рециклизации - имидазо[1,2-*a*]пиримидин **49** при взаимодействии с малононитрилом. Однако взаимодействие **23a** с малоновым эфиром в условиях синтеза соединений **37** и **44** не реализовывалось, и соответствующий имидазо[1,2-*b*][1,2,4,6]тетразепин получить не удалось, что, вероятно, объясняется меньшей электронодефицитностью имидазотетразиновой системы, приводящей к снижению ее реакционной способности.



Тетразоло[1,5-*b*][1,2,4,5]тетразин **50** в растворе существует в виде двух таутомерных форм с преобладанием азидной (**50A**), поэтому представляло интерес установить, какая из форм более активно взаимодействует с С-нуклеофилами. Действие малонового эфира приводило к расширению тетразинового цикла в изомере **50B** с образованием тетразоло[1,5-*b*][1,2,4,6]тетразепина **51**, структура которого подтверждена данными РСА (рис. 12). Малононитрил, напротив, взаимодействовал в основном с азидной формой, приводя к продукту нуклеофильного замещения **15a**. В

реакции с 1-пирролидиноциклопентеном был получен как характерный для неаннелированных тетразинов продукт [4+2]-циклоприсоединения **52**, так и продукт **53**, образующийся в результате раскрытия тетразинового цикла в аннелированном таутомере.



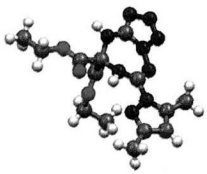


Рис. 12. Структура соединения **51**

Таким образом, аннелирование азольного цикла приводит к изменению реакционной способности 1,2,4,5-тетразинов в реакциях с S- и C-нуклеофилами. Вместо замещения гетероциклической уходящей группы в тетразиновом цикле в азоло[1,2,4,5]тетразинах реализуется атака S-нуклеофилов по азольному фрагменту и необычная атака C-нуклеофилов по атому азота тетразинового цикла.

4. Биологическая активность производных 1,2,4,5-тетразина

Для ряда синтезированных 3,6-дизамещенных и азолоаннелированных 1,2,4,5-тетразинов выполнено тестирование противотуберкулезной и противовирусной активности. В результате исследования противотуберкулезной активности в НИИ фтизиопульмонологии (Екатеринбург) и в Центральном НИИ туберкулеза РАМН (Москва) выявлено 4 соединения (**15a**, **23a**, **33a,b**) с минимальной ингибирующей концентрацией 1-12.5 мкг/мл в отношении штамма $H_{37}R_v$. Данные исследований, проведенных в Институте общей генетики РАН под руководством д.б.н. В.Н.Даниленко, показали, что имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразины **33a,b** являются ингибиторами протеинкиназ Mycobacterium tuberculosis и могут рассматриваться как перспективные противотуберкулезные средства с новым механизмом действия.

Выявлена активность аминозамещенного тетразина **2b** против вируса диареи крупного рогатого скота (исследования проведены в ГНЦ ВБ «Вектор» (Кольцово, Новосибирская обл.) под руководством к.м.н. Е.Ф. Беланова).

Показано, что тетразинилгидразон **24k**, содержащий фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, проявляет антирадикальную активность (EC_{50} = 32.3 μM, ДФПГ-тест) и является ингибитором липоксигеназы (IC_{50} = 52.3 μM) - фермента отвечающего за пероксидное окисление полиненасыщенных жирных кислот до гидропероксидов и являющегося важной фармацевтической мишенью для поиска противоспалительных агентов и антиоксидантов (исследования проведены в МГУ (Москва) под руководством д.х.н. Е.Р. Милаевой).

Выводы

1. Показана эффективность использования 3,6-ди(азол-1-ил)-1,2,4,5-тетразинов в качестве исходных соединений для функционализации тетразинового цикла в реакциях с N-, S-, O- и C-нуклеофилами.

2. На основе синтезированных 3,6-дизамещенных 1,2,4,5-тетразинов разработаны новые методы синтеза азолоаннелированных производных. Получен ряд неизвестных ранее пирроло[1,2-*b*]-, имидазо[1,2-*b*]- и [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразинов.

3. Установлено, что аннелирование азольного фрагмента приводит к снижению активности в реакциях нуклеофильного замещения уходящей группы при атоме углерода тетразинового цикла и к появлению новых центров нуклеофильной атаки (атом азота в тетразиновом цикле и атомы углерода в азольной части).

4. Выявлено, что в азолоаннелированных тетразинах вместо замещения гетероциклической уходящей группы реализуется необычная атака С-нуклеофилов по атому азота тетразинового цикла. Действие СН-активных соединений, активированных карбонильными фрагментами, приводит к *новым реакциям* расширения тетразинового цикла с образованием производных 1,2,4,6-тетразепина – [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,6]тетразепинов, [1',2',4']триазоло[4',3':1,5][1,2,4]триазоло-[4,3-*b*][1,2,4,6]тетразепинов и тетразоло[1,5-*b*][1,2,4,6]тетразепинов. Азафильная атака карбаниона, генерированного из малононитрила, приводит к *новому превращению* азолотетразинов в азолопиримидины.

5. Впервые обнаружены процессы нуклеофильного ароматического замещения атомов водорода S-нуклеофилами в имидазольном цикле, активированном аннелированным тетразиновым фрагментом.

6. Выявлены соединения с противотуберкулезной, противовирусной и антиоксидантной активностью, представляющие интерес для дальнейшего изучения.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Толщина С.Г., Ишметова Р.И., Игнатенко Н.К., Коротина А.В., Ганебных И.Н., Ольшевская В.А., Калинин В.Н., Русинов Г.Л. Взаимодействие 1,2,4,5-тетразинов с S-нуклеофилами // Изв. АН. Сер. хим. – 2011. – № 5. – С. 961-967.
2. Ganebnykh I.N., Tolshchina S.G., Ishmetova R.I., Ignatenko N.K., Slepukhin P.A., Rusinov G.L., Charushin V.N. Unusual expansion of the 1,2,4,5-tetrazine ring in [1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,4,5]tetrazines leading to [1,2,4,6]tetrazepine systems // Eur. J. Org. Chem. – 2011. – P. 2309-2318.
3. Ishmetova R.I., Ignatenko N.K., Ganebnykh I.N., Tolshchina S.G., Slepukhin P.A., Rusinov G.L. Reactions of 3,6-bis(3,5-dimethyl-4-R-pyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tetrazines with indole and 1,3,3-trimethyl-2-methyleneindoline // Heterocycles. – 2011. – V. 83. – N. 6. – P. 1363-1370.
4. Толщина С.Г., Игнатенко Н.К., Слепухин П.А., Ишметова Р.И., Русинов Г.Л. Синтез (5-трифторметилпиразол-1-ил)замещенных 1,2,4,5-тетразинов // Химия гетероцикл. соединений. – 2010. – № 6. – С. 860-867.
5. Русинов Г.Л., Ишметова Р.И., Толщина С.Г., Игнатенко Н.К., Ганебных И.Н., Слепухин П.А., Ольшевская В.А., Калинин В.Н., Чарушин В.Н. Реакции [4+2]-циклоприсоединения 1,2,4,5-тетразинов с аллилкарборанами // Изв. АН. Сер. хим. – 2010. – № 1. – С. 116-121.
6. Толщина С.Г., Вяхирева А.Г., Игнатенко Н.К., Ишметова Р.И., Ганебных И.Н., Слепухин П.А., Русинов Г.Л. Циклизация (1,2,4,5-тетразин-3-ил)гидразонов в 3,7-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]-1,2,4,5-тетразины // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – № 6. – С. 2045-2054.
7. Ишметова Р.И., Латош Н.И., Ганебных И.Н., Игнатенко Н.К., Толщина С.Г., Русинов Г.Л. Замещение диметилпиразолильной группы в 1,2,4,5-тетразинах алифатическими спиртами и водой // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45. – № 7. – С. 1113-1118.
8. Заявка на выдачу патента РФ на изобретение № 2011125951 от 24.06.2011 «Замещенные азоло[1,2,4,5]тетразины – ингибиторы актинобактериальных серин-треониновых протенкиназ», авторы Беккер О.Б., Даниленко В.Н., Ишметова Р.И., Маслов Д.А., Русинов Г.Л., Толщина С.Г., Чарушин В.Н. Положительный результат формальной экспертизы от 25.07.2011.

Тезисы докладов:

1. Tolshchina S.G., Ganebnykh I.N., Korotina A.V., Ishmetova R.I., Ignatenko N.K., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. Nucleophilic substitution of hydrogen in imidazo[1,2-*b*][1,2,4,5]tetrazines // International Congress on Organic Chemistry. Symposium "Modern

trends in functionalization of C-H bonds in arenes and heteroarenes": book of abstracts. – Kazan, 2011. – P. 474.

2. Толщина С.Г., Ишметова Р.И., Игнатенко Н.К., Слепухин П.А., Русинов Г.Л. Синтез и превращения производных 3,3'-азобис-(1,2,4,5-тетразина) // Тез. докл. всероссийской конференции «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем». – Москва, 2009. – С. 130.
3. Толщина С.Г., Березин А.С., Игнатенко Н.К., Ишметова Р.И., Русинов Г.Л. Модификация 1,2,4,5-тетразинов *S*-нуклеофилами // Тез. докл. I Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – Кисловодск, 2009. – С. 456.
4. Толщина С.Г., Ишметова Р.И., Игнатенко Н.К., Слепухин П.А., Русинов Г.Л. Синтез полиазотсодержащих лигандов и комплексов на основе 1,2,4,5-тетразина // Тез. докл. IV Международной конференции «Высокоспиновые молекулы и молекулярные магнетики». – Екатеринбург, 2008. – С. 113.
5. Русинов Г.Л., Ишметова Р.И., Толщина С.Г., Игнатенко Н.К., Ганебных И.Н., Чарушин В.Н., Ольшевская В.А., Калинин В.Н. Синтез пиридазинов с фрагментами орто- и мета-карборанов как потенциальных реагентов для бор-нейтронозахватной терапии рака // Тез. докл. VI Всероссийского научного семинара «Химия и медицина». – Уфа, 2007. – С. 210.
6. Толщина С.Г., Вяхирева А.Г., Игнатенко Н.К., Ишметова Р.И., Русинов Г.Л., Слепухин П.А. Новый метод синтеза дигидро-1,2,4-триазоло-[4,3-*b*]-1,2,4,5-тетразинов // Тез. докл. XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Москва, 2007. – С. 225.
7. Толщина С.Г., Игнатенко Н.К., Ишметова Р.И., Русинов Г.Л., Слепухин П.А. Превращения производных 1,2,4,5-тетразина с ацетилацетоном в условиях металлокомплексного катализа // Тез. докл. XXIII Международной Чугаевской конференции по координационной химии. – Одесса, 2007. – С. 683.
8. Игнатенко Н.К., Ишметова Р.И., Русинов Г.Л., Ганебных И.Н., Слепухин П.А., Тумашов А.А., Чарушин В.Н., Ольшевская В.А., Калинин В.Н. Аллилкарбораны в реакциях [4+2]-циклоприсоединения с *s*-тетразинами // Тез. докл. IX Научной школы-конференции по органической химии. – Москва, 2006. – С. 364.
9. Ишметова Р.И., Толщина С.Г., Русинов Г.Л., Игнатенко Н.К. Взаимодействие 3,6-дизамещенных *симм*-тетразинов с *С*-нуклеофилами и изучение комплексообразующих свойств продуктов реакции // Материалы VIII молодежной школы-конференции по органической химии. – Казань, 2005. – С.258.

Подписано в печать 08.11.2011. Формат 60×84 1/16.
Усл. печ. л. 1,5. Тираж 150 экз.
Заказ № 204.

Отпечатано с готового оригинал-макета
Типография «Уральский центр академического обслуживания»
620990, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 91