

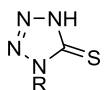
Тетразолтионы: синтез и реакции S-функционализации (микрообзор)

Елена С. Ильиных^{1*}, Дмитрий Г. Ким¹

¹ Южно-Уральский государственный университет, пр. Ленина, 76, Челябинск 454080, Россия; e-mail: ilinykhes@susu.ac.ru

Поступило 23.03.2016

Принято 5.05.2016



В настоящем обзоре представлены актуальные данные (2007–2015 гг.) по методам синтеза и S-функционализации тетразол-5-тионов.

Введение

В последнее десятилетие особое внимание химиков привлекают тетразолы, благодаря многообразию их практического применения в медицине,¹ сельском хозяйстве,² а также в качестве энергоемких материалов³ и лигандов для получения устойчивых комплексов.⁴ Особый интерес представляют тетразол-5-тионы. Наличие дополнительного реакционного центра (атома серы) в структуре тетразол-5-тионов делает их удобными синтонами для синтеза ряда новых соединений и материалов. Так, гетероциклические сульфоны, получаемые окислением

тетразолилсульфидов, активно используются в современной синтетической органической химии для эффективного и селективного олефинирования альдегидов по методу Жюлиа–Кочински.⁵ Например, использование 1-(*tert*-бутил)тетразолилсульфона в реакциях данного типа позволяет получить *Z*-тризамещенные алкены с высокой эффективностью, избегая при этом разделения диастереомеров.^{5b} Химии тетразолов в целом посвящены отдельные обзоры,⁶ однако тетразолтионы еще не нашли детального освещения в обзорной литературе.



Елена Сергеевна Ильиных родилась в 1987 г. в Челябинске, Россия. Окончила Челябинский государственный университет в 2009 г., в 2013 г. защитила кандидатскую диссертацию в Уральском федеральном университете. В настоящее время является доцентом кафедры органической химии Южно-Уральского государственного университета (ЮУрГУ). Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, материалы для органической электроники.

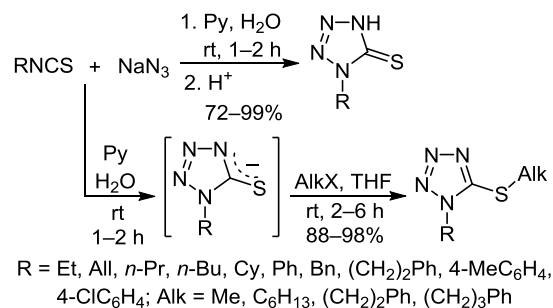


Дмитрий Гымнанович Ким родился в 1948 г. в Пскенте, Узбекистан. Окончил химический факультет Иркутского государственного университета (ИГУ) в 1972 г., с 1972 по 1975 г. учился в аспирантуре при Иркутском институте органической химии. В 1977 г. защитил кандидатскую диссертацию (ИГУ), в 2004 г. – докторскую (Ухтинский государственный технический университет). В настоящее время заведующий кафедрой органической химии ЮУрГУ, д. х. н., профессор. Круг научных интересов: химия гетероциклических соединений, реакции галогенизации. Автор 170 статей, в том числе 4 обзорных в журнале "Химия гетероциклических соединений".

Синтез тетразол-5-тионов

Традиционный подход к синтезу тетразолтионов, который впервые был предложен Либером и сотр. в 1957 г.,⁷ основан на взаимодействии изотиоцианатов с NaN_3 в воде или этаноле. Существенными недостатками данного метода являются ограниченный круг подходящих изотиоцианатов, жесткие реакционные условия (нагревание 4–8 ч) и низкие выходы.

Использование пиридина в качестве основания в данной реакции приводит к завершению процесса уже при комнатной температуре в течение 2 ч с выходом 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тионов 72–99%.⁸ Предложен также удобный и эффективный однореакторный метод синтеза 1-замещенных 5-алкилсульфанил-1*H*-тетразолов из изотиоцианатов и NaN_3 с последующим добавлением алкилгалогенидов.

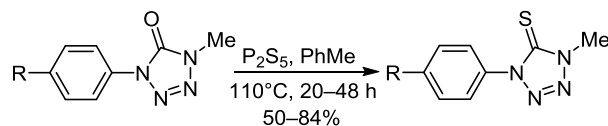
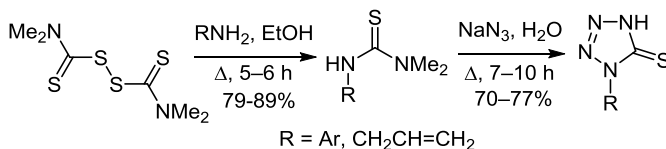
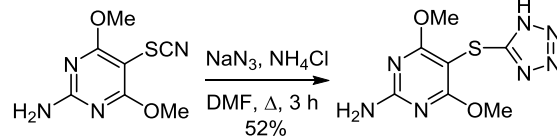


Синтез тетразол-5-тионов (окончание)

Замена изотиоцианатов на арилтиоцианаты в реакции с NaN_3 позволяет осуществить легкий одностадийный синтез *S*-арильных производных 1*H*-тетразол-5-тионов. Так, 2-амино-4,6-диметокси-5-(1*H*-тетразол-5-илсульфанил)пиримидин получен реакцией тиоцианато-пиримидина с NaN_3 в присутствии NH_4Cl в ДМФА.⁹

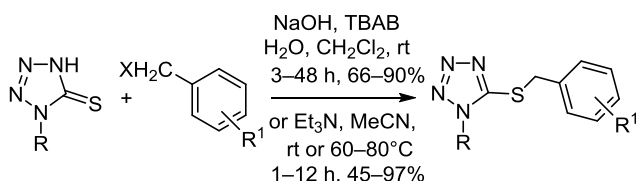
Хайдар с коллегами разработали новую методику синтеза 1-арил(алкил)-1*H*-тетразол-5-тионов из тетраметилтиурамдисульфида через промежуточное выделение 3-замещенных 1,1-диметилтиомочевины.¹⁰

Альтернативный способ получения тетразолтионов предполагает использование тетразол-5-онов в качестве прекурсоров. Ряд 1-замещенных 4-метил-1*H*-тетразол-5-тионов получен действием P_2S_5 на соответствующие 4-метил-1*H*-тетразол-5-оны.¹¹ В качестве тиокарбонилирующего агента в подобных реакциях также применяется реагент Лавессона.¹²

**Алкилирование**

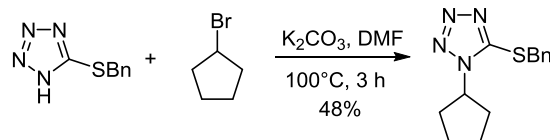
Известно, что тетразолтионы являются амбидентными нуклеофилами, однако в реакциях алкилирования различными алкилгалогенидами они выступают исключительно в роли *S*-нуклеофилов.^{1b,13} Так, взаимодействием 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тионов с соответствующими бензилгалогенидами осуществлен синтез ряда 1-алкил/арил-5-бензилсульфанил-1*H*-тетразолов в условиях межфазного катализа или в ацетонитриле в присутствии

Только дальнейшее алкилирование 5-арил/бензилсульфанил-1*H*-тетразолов алкилгалогенидами позволяет получить соответствующие *N*-производные.^{9,14} 5-Бензилсульфанил-1-циклопентил-1*H*-тетразол синтезирован действием циклопентилбромидом на бензилсульфанилтетразол при нагревании в ДМФА в присутствии K_2CO_3 .¹⁴

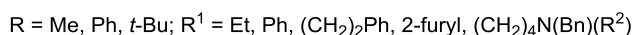
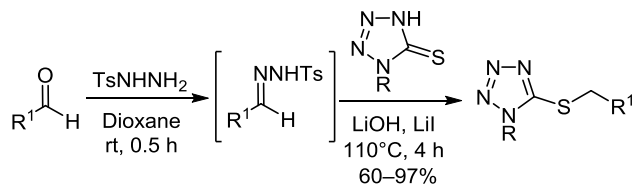
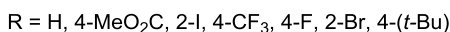
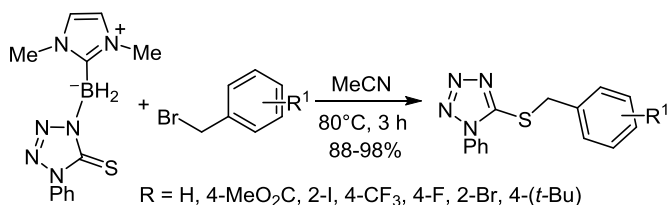


$X = \text{Cl}, \text{Br}$; $R = \text{Me}, \text{NH}_2, \text{hexyl}, 1\text{-Ad}, \text{Bn}, \text{Ph}, 2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-Et}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, \text{etc}$; $R^1 = \text{H}, 4\text{-NO}_2, 2,4\text{-(NO}_2)_2, 3,5\text{-(NO}_2)_2$

Реакция *N*-борилтетразолтиона с бензилбромидом при нагревании в ацетонитриле также протекает региоспецифично с образованием продуктов *S*-алкилирования.^{13b}

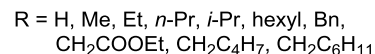
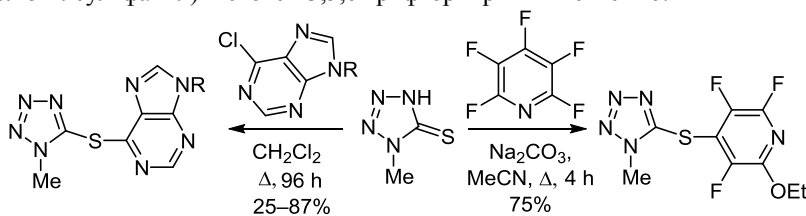


Разработан принципиально новый, простой, удобный однореакторный метод синтеза алкил(1*H*-тетразол-5-ил)тиозфиров: конденсацией альдегидов с *N*-тозилгидразином получают *N*-тозилгидразоны, которые затем используют *in situ* в реакциях с 1*H*-тетразол-5-тионами.¹⁵

**Арилирование**

Предложены методы синтеза 9-алкил-6-(1-метил-1*H*-тетразол-5-илсульфанил)-9*H*-пуринов¹⁶ и 4-(1-метил-1*H*-тетразол-5-илсульфанил)-2-этокси-3,5,6-трифторпиримидина¹⁷ реакцией 1-метил-1*H*-тетразол-5-тиона с 9-алкил-6-хлор-9*H*-пуринами и пентафторпиримидином соответственно.

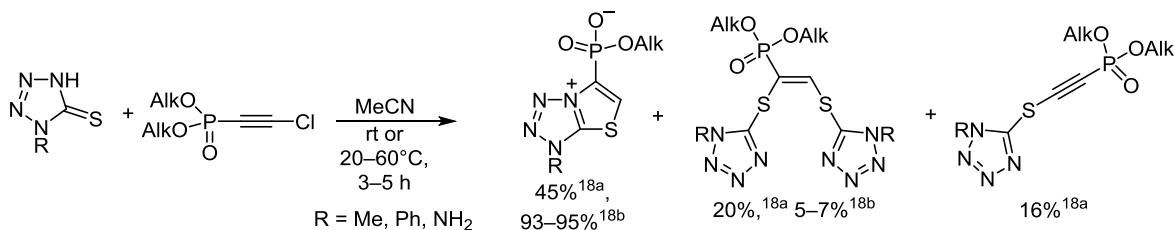
дина¹⁷ реакцией 1-метил-1*H*-тетразол-5-тиона с 9-алкил-6-хлор-9*H*-пуринами и пентафторпиримидином соответственно.



Реакции с хлорэтинилфосфонатами

Взаимодействие 1-замещенных 1*H*-тетразол-5-тионов с эквивалентным количеством диалкилхлорэтинилфосфонатов в ацетонитриле протекает неоднозначно. По данным спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P , основ-

ным продуктом реакции является циклический тиазолотетразолиевый цвиттер-ион, а фосфонат и тиоэтинилфосфонат образуются в незначительных количествах.¹⁸



Список литературы

- (a) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Salvador, M. K.; Preti, D.; Tabrizi, M. A.; Brancale, A.; Fu, X.-H.; Li, J.; Zhang, S.-Z.; Hamel, E.; Bortolozzi, R.; Basso, G.; Viola, G. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 475. (b) Karabanovich, G.; Roh, J.; Smutný, T.; Němeček, J.; Vicherek, P.; Stolaříková, J.; Vejsová, M.; Dufková, I.; Vávrová, K.; Pávek, P.; Klimešová, V.; Hrabálek, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 324. (c) Wei, C.-X.; Bian, M.; Gong, G.-H. *Molecules* **2015**, *20*, 5528.
- Luo, Y.-P.; Yang, G.-F. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1716.
- (a) Srinivas, D.; Ghule, V. D.; Muralidharan, K.; Jenkins, H. D. B. *Chem.-Asian J.* **2013**, *8*, 1023. (b) Srinivas, D.; Ghule, V. D.; Muralidharan, K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7041. (c) Fischer, D.; Klapötke, T. M.; Stierstorfer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10299.
- (a) Yu, Q.; Huang, F.-P.; Yang, Z.-M.; Jin, J.; Bian, H.-D.; Liang, H. *Polyhedron* **2012**, *33*, 203. (b) Tafili-Kryeziu, M.; Caneschib, A.; Fittipaldic, M.; Spinac, G.; Lantierid, M.; Weile, M.; Hasegawaf, M.; Linert, W. *J. Coord. Chem.* **2015**, *68*, 3457.
- (a) Singh, G.; Kumar, R.; Swett, J.; Zajc, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4086. (b) Lorente, A.; Albericio, F.; Álvarez, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10648.
- (a) Ostrovskii, V. A.; Koldobskii, G. I.; Trifonov, R. E. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, 2008, vol. 6, p. 257. (b) Yet, L. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G. W.; Joule, J., Eds.; Pergamon: Oxford, 2011, vol. 23, p. 231.
- (a) Lieber, E.; Pillai, C. N.; Hites, R. D. *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 832. (b) Lieber, E.; Ramachandran, J. *Can. J. Chem.* **1959**, *37*, 101.
- Han, S. Y.; Lee, J. W.; Kim, H.-J.; Kim, Y.-J.; Lee, S. W.; Gyoung, Y. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 55.
- Dişli, A.; Mercan, S.; Yavuz, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 1446.
- Саад Хайдар; Северина, А. И.; Георгиянц, В. А. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики* **2013**, *2*(12), 18.
- Rayat, S.; Chhabra, R.; Alawode, O.; Gundugola, A. S. *J. Mol. Struct.* **2009**, *933*, 38.
- Gundugola, A. S.; Chandra, K. L.; Perchellet, E. M.; Waters, A. M.; Perchellet, J.-P. H.; Rayat, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3920.
- (a) Zhang, Q.; Zhang, H.; Wang, J.; Zhang, C.; Sun, D. *Heteroat. Chem.* **2012**, *23*, 435. (b) Pan, X.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2728.
- Saglam, S.; Disli, A.; Erdogdu, Y.; Marchewka, M. K.; Kanagathara, N.; Bay, B.; Güllüoğlu, M. T. *Spectrochim. Acta, Part A* **2015**, *135*, 1011.
- Li, L.-L.; Gao, L.-X.; Han, F.-S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 29996.
- Celik, G. D.; Disli, A.; Oner, Y.; Acik, L. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1470.
- Beyki, K.; Haydari, R.; Maghsoodlou, M. T. *SpringerPlus* **2015**, *4*, 757.
- (a) Erkhitueva, E. B.; Egorov, D. M.; Dogadina, A. V.; Khramchikhin, A. V.; Ionin, B. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82*, 2011. [*Журн. общ. химии* **2012**, 2059.] (b) Erkhitueva, E. B.; Dogadina, A. V.; Khramchikhin, A. V.; Ionin, B. I. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5174.