

Саад Хайдар, А.И. Северина, В.А. Георгиянц

Разработка новой методики синтеза

1-замещенных производных 1H-тетразол-5-тиола

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключевые слова: синтез, 1-замещенные тетразол-5-тиолы.

Разработана новая методика и осуществлен синтез производных 1-арил(алкил)-1H-тетразол-5-тиола с использованием тетраметилтиурам-дисульфида в качестве исходного реагента и выделением 1,1-диметил-3-замещенных производных тиомочевин в качестве промежуточных продуктов. Структура синтезированных соединений доказана данными ¹H ЯМР спектроскопии и встречным синтезом.

Розробка нової методики синтезу 1-заміщених похідних 1H-тетразол-5-тіолу

Саад Хайдар, А.І. Северина, В.А. Георгіянци

Розроблено нову методику та здійснено синтез похідних 1-арил(алкіл)-1H-тетразол-5-тіолу з використанням тетраметилтиурамдисульфідну як вихідного реагента і виділенням 1,1-диметил-3-заміщених похідних тiosечовини в якості проміжних продуктів. Будову синтезованих сполук доведено даними ¹H ЯМР спектроскопії та зустрічним синтезом.

Ключові слова: синтез, 1-заміщені тетразол-5-тіолу.

Development of a new method of synthesis of 1-substituted derivatives of 1H-tetrazole-5-thiol

Saad Haidar, A.I. Severina, V.A. Georgiyants

The new protocol for synthesis of 1-aryl(alkyl)-1H-tetrazole-5-thiol derivatives using tetramethylthiouamdisulphide as an initial reagent was proposed. 1,1-dimethyl-3-substituted derivatives of thiourea were isolated as intermediate products. Structures of synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR-spectroscopy and alternative synthesis.

Key words: synthesis, 1-substituted tetrazole-5-thiols.

В последние годы опубликовано множество работ по химии производных тетразолов, которые широко изучают в связи с их функциональностью и разнообразным спектром практического применения. Особый интерес ученых обусловлен, в первую очередь, широким кругом фармакологической активности. В ряду производных тетразола обнаружены потенциальные противовирусные [1], противовоспалительные [2], противоастматические [3], анальгетические [4], противогрибковые [5] и другие средства. Кроме того, в медицинской практике уже применяются препараты, действующим веществом в которых являются производные тетразола, например, Losartan и его аналоги (Ripisartan, Valsartan) – антагонисты ангиотензина I [6], Latamoxef – антибиотик цефалоспоринового ряда [7].

Единственным способом синтеза 1-алкил(арил)-1H-тетразол-5-тиолов длительное время было присоединение солей азотистоводородной кислоты к соответствующим тиоцианатам в ДМФА или водном диоксане [8]. На данный момент самым распространенным методом получения тетразол-5-тиолов является взаимодействие производных изотиоцианатов с азидом натрия в водной среде при нагревании [9]. Сложность данного метода заключается в труднодоступности изотиоцианатов: коммерческие образцы дорогостоящие, а методики получения многостадийные, трудоемкие и длительные [9]. Тетразол-5-тиолы также можно получить в несколько этапов из алкил(арил)-тиосемикарбазида, бензилхлорида, натрия нитрита со строгим соблюдением температурных режимов [10]. Метод также является до-

статочно трудоемким и требует использования большого количества вспомогательных реактивов и растворителей. Поэтому разработка новых методов получения тетразол-5-тиолов остается актуальной.

Цель работы

Разработка альтернативной методики и синтез производных 1-арил(алкил)-1H-тетразол-5-тиола, изучение их физико-химических показателей.

Материалы и методы исследования

Изучение некоторых физико-химических свойств синтезированных соединений проводили в соответствии с методиками, приведенными в Государственной Фармакопее Украины. Температуру плавления определяли капиллярным способом на приборе ПТП (М). Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью элементного анализатора Elementar Vario L cube. ¹H ЯМР-спектры синтезированных соединений записаны на приборе Bruker-300, рабочая частота 300 МГц, растворитель ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Индивидуальность доказана с помощью тонкослойной хроматографии, которую проводили на пластинках для тонкослойной хроматографии «Silufol» в системе бутанол-уксусная кислота-вода (40:10:1).

1-Фенил-1H-тетразол-5-тиол (4a, табл. 1). К раствору 9,12 мл (0,1 моль) фениламина (2a) в этиловом спирте добавляют 24,0 г (0,1 моль) тетраметилтиурамдисульфида (1) и кипятят с обратным холодильником в течение 5–6 часов до прекращения выделения диметиламина (до отрицательной реакции по лакмусу). Образовавшийся осадок фенилтиомочевини после охлаждения

Таблица 1

Физико-химические свойства соединений (3 а-к)

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Вычислено Найдено %		Формула	Спектры ¹ H ЯМР (δ, м.д.)
			N	S		
3а	89	140-1	15,54 15,59	17,79 17,70	C ₉ H ₁₂ N ₂ S	9,69 (уш. с, 1H, NH), 7,67 (д, 2H, 2,6-H), 7,57 (т, 2H, 3,5-H), 7,33 (т, 1H, 4-H), 2,47 (с, 3H, CH ₃), 2,45 (с, 3H, CH ₃)
3б	84	144-5	14,42 14,50	16,50 16,45	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ S	9,67 (уш. с, 1H, NH), 7,50 (1H, с, 2-H), 7,30 (2H, м, 4,5-H), 7,22 (1H, д, 6-H), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃), 2,47 (с, 3H, CH ₃)
3в	85	143-4	13,45 13,51	15,39 15,32	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ S	9,69 (уш. с, 1H, NH), 7,76 (д, 2H, 3,5-H), 7,48 (д, 2H, 2,6-H), 2,47 (с, 3H, CH ₃), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃)
3г	80	144-5	13,45 13,49	15,39 15,30	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ S	9,67 (уш. с, 1H, NH), 7,70 (с, 1H, 6-H), 7,42 (д, 1H, 4-H), 7,29 (д, 1H, 3-H), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃), 2,55 (с, 6H, 2CH ₃)
3д	79	172-3	13,45 13,52	15,39 15,34	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ S	9,70 (уш. с, 1H, NH), 7,68 (с, 1H, 6-H), 7,42 (д, 1H, 4-H), 7,30 (д, 1H, 3-H), 2,55 (с, 6H, 2CH ₃), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃)
3е	82	142-3	13,45 13,40	15,39 15,30	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ S	9,72 (уш. с, 1H, NH), 7,52-7,24 (м, 3H, Ar), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃), 2,55 (с, 6H, 2CH ₃)
3ж	84	166-7	12,49 12,53	14,29 14,22	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ OS	9,83 (уш. с, 1H, NH), 7,48 (д, 2H, 3,5-H), 7,00 (д, 2H, 2,6-H), 4,03 (к, 2H, OCH ₂), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃), 1,35 (т, 3H, CH ₃)
3з	80	187-9	13,32 13,38	15,25 15,20	C ₁₀ H ₄ N ₂ OS	9,80 (уш. с, 1H, NH), 7,49-7,18 (м, 4H, Ar), 3,75 (с, 3H, OCH ₃), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃)
3и	85	117-8	13,05 13,10	14,93 14,91	C ₉ H ₁₁ ClN ₂ S	9,88 (уш. с, 1H, NH), 7,57 (д, 2H, 3,5-H), 7,34 (д, 2H, 2,6-H), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃)
3к	79	110-1	19,42 19,48	22,23 22,18	C ₈ H ₁₂ N ₂ S	14,34 (уш. с, 1H, SH), 5,84 (м, 1H, CH=), 5,16 (д, 2H, =CH ₂), 5,31 (д, 2H, =CH ₂), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃)

реакционной смеси отфильтровывают и сушат. К суспензии 9,01 г (0,05 моль) полученной 1,1-диметил-3-фенилтиомочевины (3а) в воде прибавляют 3,25 г (0,05 моль) азид натрия и кипятят с обратным холодильником в течение 7–10 часов до прекращения выделения диметиламина (до отрицательной реакции по лакмусу). Реакционную смесь отфильтровывают от нерастворимых в воде примесей, фильтрат подкисляют уксусной кислотой до слабокислой реакции. После охлаждения реакционной смеси образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат. Синтезированное соединение для анализа очищено кристаллизацией из этилового спирта. Соединения (4а-к) получены аналогично.

Результаты и их обсуждение

Как исходный реагент использован тетраметилтиурамдисульфид (1), который в сельском хозяйстве применяют как фунгицид и репеллент насекомых. Предложенный метод обуславливает получение промежуточного продукта 1,1-диметил-3-арил(алкил)тиомочевины (3а-к) путем непосредственного взаимодействия тетраметилтиурамдисульфида (1) с ароматическими аминами (2а-к)

при кипячении 5–6 часов в полярном растворителе, например, метиловом, этиловом, изопропиловом спиртах, этилацетате и других (схема 1).

Полученные несимметричные производные тиомочевины (3а-к) в дальнейших превращениях могут использоваться без дополнительной очистки. Физико-химические характеристики соединений (3а-к) приведены в таблице 1.

Целевые производные 1-арил(алкил)-1H-тетразол-5-тиола (4а-к) получены взаимодействием 1,3-замещенных производных тиомочевины (3а-к) с азидом натрия при кипячении в течение 7–10 часов в водной среде. Полученные соединения (4а-к) – белые кристаллические вещества с четкими температурами плавления (табл. 2), растворимы в органических растворителях, водных растворах щелочей, нерастворимы в воде. В соответствии с предлагаемым методом, оба этапа синтеза проводят до завершения выделения диметиламина, что контролируется лакмусовой бумагой.

Целевые соединения (4а-г) получены также встречным синтезом путем взаимодействия арилизоотиоцианатов с

Схема 1



где R= а Ph, б 3-CH₃Ph, в 4-CH₃Ph, г 2,5-CH₃Ph, д 2,3-CH₃Ph, е 2,6-CH₃Ph, ж 4-OC₂H₅Ph, з 2-OCH₃Ph, и 4-ClPh, к -CH₂CH=CH₂.

азидом натрия при кипячении в водной среде по методике [9] в соответствии со схемой 2.

Смешанная проба синтезированных соединений (4а-г), полученных разными методами, не давала депрессии температуры плавления. Следует отметить, что таким способом можно получить только 1-арилзамещенные производные тетразол-5-тиола. Использование в качестве ключевых интермедиатов ароматических аминов вместо арилизотиоцианатов, кроме того, расширяет возможности введения разных ароматических радикалов в 1 положение тетразолового кольца.

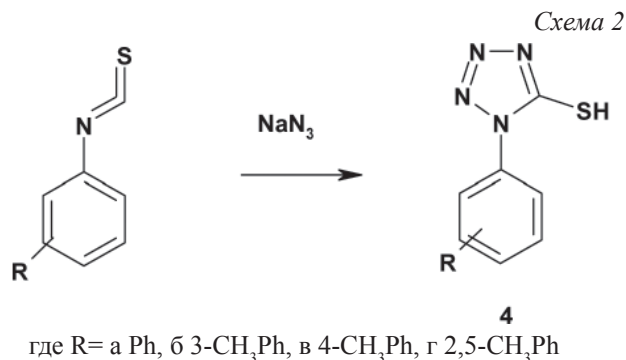


Таблица 2

Физико-химические свойства соединений (4а-к)

Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °С	Вычислено Найдено %		Формула	Спектры ¹ H ЯМР (δ, м.д.)
				N	S		
4а	Ph*	77	147-8	31,44 31,50	17,99 17,88	C ₇ H ₆ N ₄ S	14,1 (уш. с, 1H, SH), 7,30 (т, 1H, 4-H), 7,58 (т, 2H, 3,5-H), 7,61 (д, 2H, 2,6-H)
4б	3-CH ₃ Ph	72	161-2	29,14 29,22	16,68 16,62	C ₈ H ₈ N ₄ S	14,2 (1H, с, SH), 7,50 (1H, с, 2-H), 7,30 (2H, м, 4,5-H), 7,22 (1H, д, 6-H), 2, 45 (с, 3H, CH ₃)
4в	4-CH ₃ Ph*	71	154-5	29,14 29,22	16,68 16,60	C ₈ H ₈ N ₄ S	14,51 (уш. с, 1H, SH), 7,80 (д, 2H, 3,5-H), 7,44 (д, 2H, 2,6-H), 2, 45 (с, 3H, CH ₃)
4г	2,5-CH ₃ Ph	70	151-2	27,16 27,28	15,55 15,42	C ₉ H ₁₀ N ₄ S	14,41 (уш. с, 1H, SH), 7,71 (с, 1H, 6-H), 7,44 (д, 1H, 4-H), 7,32 (д, 1H, 3-H), 2, 45 (с, 3H, CH ₃), 2, 55 (с, 3H, CH ₃)
4д	2,3-CH ₃ Ph	72	158-9	27,16 27,20	15,55 15,44	C ₉ H ₁₀ N ₄ S	14,41 (уш. с, 1H, SH), 7,71 (с, 1H, 6-H), 7,44 (д, 1H, 4-H), 7,32 (д, 1H, 3-H), 2, 45 (с, 3H, CH ₃), 2, 55 (с, 3H, CH ₃)
4е	2,6-CH ₃ Ph	74	152-3	27,16 27,21	15,55 15,43	C ₉ H ₁₀ N ₄ S	14,34 (уш. с, 1H, SH), 7,50-7,22 (м, 3H, Ar), 2, 45 (с, 3H, CH ₃), 2, 55 (с, 3H, CH ₃)
4ж	4-OC ₂ H ₅ Ph	75	183-4	25,21 25,28	14,43 14,38	C ₉ H ₁₀ N ₄ OS	14,32 (уш. с, 1H, SH), 7,50 (д, 2H, 3,5-H), 7,02 (д, 2H, 2,6-H), 4,03 (к, 2H, OCH ₂), 1,35 (т, 3H, CH ₃)
4з	2-OCH ₃ Ph*	74	139-0	26,90 26,98	15,40 14,37	C ₈ H ₈ N ₄ OS	14,44 (уш. с, 1H, SH), 7,50-7,20 (м, 4H, Ar), 3,75 (с, 3H, OCH ₃)
4и	4-ClPh*	77	178-9	26,35 26,39	15,08 15,00	C ₇ H ₇ ClN ₄ S	14,24 (уш. с, 1H, SH), 7,57 (д, 2H, 3,5-H), 7,34 (д, 2H, 2,6-H)
4к	-CH ₂ CH=CH ₂	70	150-1	39,40 39,51	22,55 22,48	C ₄ H ₆ N ₄ S	14,34 (уш. с, 1H, SH), 5,84 (м, 1H, CH=), 5,16 (д, 2H, =CH ₂), 5,31 (д, 2H, =CH ₂)

Примечание.* – физико-химические характеристики соединений по данным специализированной литературы [9,10].

Для всех синтезированных соединений (4а-к) на ¹H ЯМР-спектрах характерным является наличие сигнала протона меркаптогруппы в слабом поле (14,20–14,51 м.д.) в виде уширенного синглета, а также сигналов ароматических протонов соответствующей интенсивности и мультиплетности (4а-и). На спектре соединения 4к сигнал протона SH= наблюдается в виде мультиплета при 5,84 м.д., а протоны =CH₂ аллильной группы образуют дублет при 5,16 и 5,31 м.д.

Таким образом, разработанная методика позволяет получить широкий ряд 1-арил(алкил)замещенных производных 1H-тетразол-5-тиола с хорошими выходами,

исходя из легкодоступных исходных реагентов и без использования сложной аппаратуры и токсических растворителей.

Выводы

Разработана альтернативная методика получения и осуществлен синтез производных 1-арил(алкил)-1H-тетразол-5-тиола, где в качестве исходного реагента используется тетраметилтиурамдисульфид. Целевые продукты получены с хорошими выходами. Структура синтезированных соединений доказана данными элементного анализа, ¹H ЯМР спектроскопии и встречным синтезом.

Список литературы

1. Discovery of small-molecule of the ATPase activity of human papillomavirus E1 helicase / A.M. Faucher, P. W. While, C. Brochu, C. Grand-Maitre [et al.] // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 42, №1. – P. 18–21.
2. Tetrazolo[1,5-a]quinoline as a potential promising new scaffold for the synthesis of novel anti-inflammatory and antibacterial agents / Bekhit A.A., El-Sayed O.A., Aboulmagd E., Park J.Y. // Eur. J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 39, №3. – P. 249–255.
3. Herr R. 5-Substituted-1H-tetrazoles as Carboxylic Acid Isosteres: medicinal chemistry and synthesis methods / R. Herr // Bioorg. Med. Chem. – 2002. – Vol. 10, №11. – P. 3379–3393.
4. Rajasekara A. Synthesis and analgesic evaluation of same 5-p-(10-phenothiazinyl)ethyl-1-(acyl)-1,2,3,4-tetrazoles /A. Rajasekara, P.P. Thampi // Eur. J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 39, №3. – P. 272–279.
5. Synthesis of new substituted tetrazoles having antifungal activity / Upadhayaya R.S., Jain S., Sinha N. [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 39, №7. – P. 579–592.
6. Tanaka T. Characterization of the CYP3A4 active site by homology modeling / Tanaka T., Okuda T., Yamamoto Y. // Chem. Pharm. Bull. – 2004. – Vol. 39. – P. 830–835.
7. Powers R.A. Structure-based approach for binding site identification on AmpC beta-lactamase / Powers R.A., Shoichet B.K. // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45, №15. – P. 3222.
8. Finnegan W.G. An improved synthesis of 5-substituted tetrazoles / Finnegan W.G. Herry R.A., Lofquist R. // J. Am. Chem. Soc. – 1958. – Vol. 80. – P. 3908–3911.
9. Synthesis of unsymmetrical sulfides derived from tetrazole-5-thiols / A. Hrabalek, L. Pus, V. Baranek et al. // ХГС. – 2002. – №2. – С. 204–210.
10. Pat. 4110338 US, МКИ С 07 D 254/04, С 07 D 257/ 04. Product and preparation of 1H-tetrazole-5-thiol derivatives / K. Takashi, T. Kunihuko, S. Youichi (US) – № 0518956; заявл. 29.10.1974; опубл. 29.08.1978.

Сведения об авторах:

Саад Хайдар, аспирант каф. фармацевтической химии НФаУ.
Северина А.И., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии НФаУ.
Георгиянц В.А., д. фарм. н., профессор, зав. каф. фармацевтической химии НФаУ.

Надійшла в редакцію 08.04.2013 р.