



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108491** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 257/04 (2006.01)
C08K 5/40 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 10901	(72) Винахідник(и): Северіна Ганна Іванівна (UA), Саад Хайдар (IQ), Георгіянець Вікторія Акіпівна (UA), Демченко Анатолій Михайлович (UA)
(22) Дата подання заявки: 18.09.2012	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.05.2015	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: JP S5823681 (A), 12.02.1983 CN 101812031 (A), 25.08.2010 WO 2010133909 (A2), 25.11.2010 CN 102225934 (A), 26.10.2011 DE 102011014082 (A1), 27.10.2011 W.-K. Su, et al. A Facile Synthesis of 1-Substituted-1H-1,2,3,4-Tetrazoles Catalyzed by Ytterbium Triflate Hydrate Eur. J. Org. Chem., 2006, 2723-2726. B. Das, et al. A Simple, Advantageous Synthesis of 5-Substituted 1H-Tetrazoles// Synlett, 2010, 391-394. Z Du et al. Improved synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles via the [3+2] cycloaddition of nitriles and sodium azide catalyzed by silica sulfuric acid// Int J Mol Sci. 2012;13(4):4696-703. Epub 2012 Apr 12.
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.03.2014, Бюл.№ 6	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2015, Бюл.№ 9	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ 1-АЛКІЛ(АРИЛ)-1Н-ТЕТРАЗОЛ-5-ІОЛУ**(57) Реферат:**

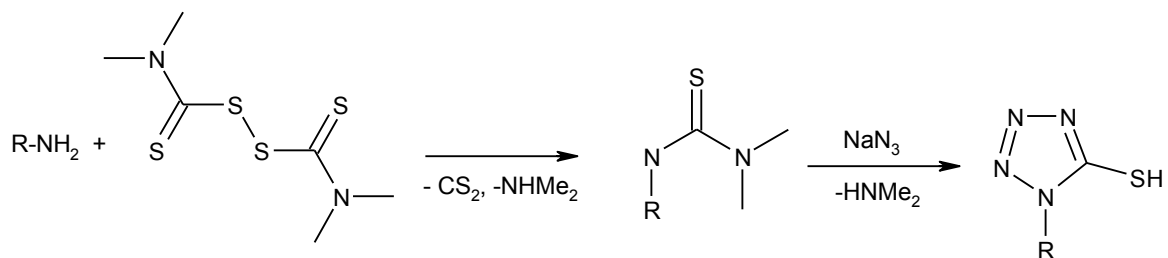
Винахід стосується органічної хімії, а саме способів одержання тетразол-5-тіолів, зокрема похідних 1-алкіл(арил)-1Н-тетразол-5-тіолу, які можуть бути використані як біологічно активні сполуки, а також як проміжні продукти при одержанні нових гетероциклічних систем, що містять у своїй структурі тетразоловий цикл.

Задачею винаходу є створення альтернативного способу одержання 1-алкіл(арил)-1Н-тетразол-5-тіолу, який завдяки використанню тетраметилтіурамдисульфід у якості вихідної речовини та подальшою взаємодією 1,3-заміщених похідних тіосечовини як проміжних продуктів з азидом натрію дозволяє одержати широкий ряд цільових сполук за простою методикою, отримати кінцеві продукти з високими виходами та ступенем чистоти.

Заявлений спосіб здійснюється наступним чином: до розчину відповідного аміну в метанолі (або іншому полярному розчиннику) додають тетраметилтіурамдисульфід та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5-6 годин до завершення виділення диметиламіну (хід реакції контролюють за ТШХ). Осад, що виділився після охолодження реакційної суміші, відфільтровують та використовують в наступних реакціях без додаткової очистки. Одержують несиметричну тіосечовину як проміжний продукт. Далі до суспензії відповідної тіосечовини у

UA 108491 C2

воді додають азид натрію та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 7-10 годин до завершення виділення диметиламіну. Реакційну суміш підкислюють оцтовою кислотою, осад, що утворився відфільтровують та сушать. Отримують 1-алкіл(арил)-1Н-тетразол-5-тіоли у вигляді білих кристалічних речовин, розчинних в органічних розчинниках, нерозчинних у воді.



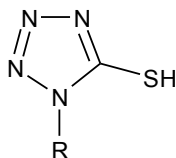
Винахід стосується органічної хімії, а саме способів одержання тетразол-5-тіолів, зокрема похідних 1-алкіл(арил)-1Н-тетразол-5-тіолу, які можуть бути використані як біологічно активні сполуки, а також як проміжні продукти при одержанні нових гетероциклічних систем, що містять у своїй структурі тетразоловий цикл.

Відомий спосіб одержання 1-арил-1Н-тетразол-5-тіолів [Smiles rearrangement of 2-tetrazolylthio-3-aminopyridines. H.W. Altland. Journal of Organic Chemistry. 1976, Vol. 41, № 21, pp. 3395-3399], який полягає у тому, що суміш еквімолярних кількостей похідних ізотіоціанату та натрію азиду у водному середовищі нагрівали при перемішуванні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, далі екстрагували діетиловим етером, з наступним підкисленням водної фракції концентрованою хлористоводневою кислотою. Осад, що виділявся, відфільтровували та кристалізували з етилового спирту.

Недоліками способу є обмеженість синтезу лише 1-арил-1Н-тетразол-5-тіолів, важкодоступність вихідних ізотіоціанатів (висока ціна комерційних зразків або багатостадійність, трудомісткість та довготривалість методів їх одержання та низький вихід кінцевих продуктів [Synthesis of unsymmetrical sulfides derived from tetrazole-5-thiols. A. Hrabalek, L. Pus, V. Baranek. Химия гетероциклических соединений, 2002, № 2, - С. 204-210]), а також використання діетилового естеру, який належить до списку прекурсорів.

Задачею винаходу є створення альтернативного способу одержання 1-алкіл(арил)-1Н-тетразол-5-тіолу, який завдяки використанню тетраметилтіурамдисульфідів як вихідної речовини та подальшою взаємодією 1,3-заміщених похідних тіосечовини як проміжних продуктів з азидом натрію дозволяє одержати широкий ряд цільових сполук за простою методикою, отримати кінцеві продукти з високими виходами та ступенем чистоти.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі одержання 1-алкіл(арил)-1Н-тетразол-5-тіолу загальної формули



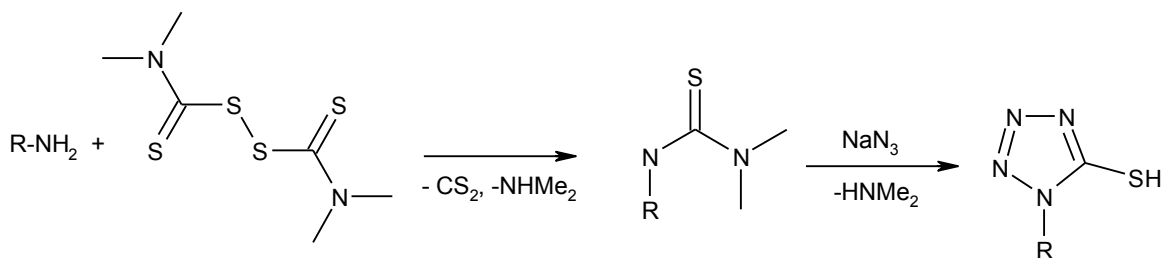
де R = алкіл або арил,

що включає взаємодію сірковмісної сполуки з азидом натрію у водному середовищі при кип'ятінні з подальшою фільтрацією утвореного осаду та сушінням на відміну від прототипу. Згідно з винаходом як вихідну речовину використовують тетраметилтіурамдисульфід, який додатково піддають реакції з ароматичними або аліфатичними амінами у середовищі полярного розчинника при кип'ятінні з виділенням сірковмісної сполуки - несиметричної тіосечовини як проміжного продукту.

У відповідності з винаходом обидві процедури кип'ятіння здійснюються до завершення виділення диметиламіну. Як полярний розчинник при здійсненні заявленого способу використовують метиловий або етиловий або ізопропіловий спирт або етилацетат тощо.

Згідно з заявленим винаходом, як вихідний реагент використовується тетраметилтіурамдисульфід, який застосовується в сільському господарстві як фунгіцид та репелент комах, що свідчить про його широку розповсюдженість та легкодоступність.

Реакцію за заявленим способом здійснюють за наступною схемою:



де R=Alk, Ar.

Заявлений спосіб здійснюється наступним чином: до розчину відповідного аміну в метанолі (або іншому полярному розчиннику) додають тетраметилтіурамдисульфід та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5-6 годин до завершення виділення диметиламіну (хід реакції контролюють за ТШХ). Осад, що виділився після охолодження реакційної суміші, відфільтровують та використовують в наступних реакціях без додаткової очистки. Одержують проміжний продукт - несиметричну тіосечовину. Далі до суспензії відповідної тіосечовини у воді

додають азид натрію та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 7-10 годин до завершення виділення диметиламіну. Реакційну суміш підкислюють ацетатною кислотою, осад, що утворився відфільтровують та сушать. Одержують 1-алкіл(арил)-1Н-тетразол-5-тіолу у вигляді білих кристалічних речовин, розчинних в органічних розчинниках, не розчинних у воді.

5 Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

До розчину 9,12 мл (0,1 моль) феніламіну в етиловому спирті додають 24,0 г (0,1 моль) тетраметилтіурамдисульфід та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5-6 годин до завершення виділення диметиламіну (хід реакції контролюють за ТШХ). Осад, що виділився після охолодження реакційної суміші, відфільтровують, сушать. До суспензії 9,01 г (0,05 моль) отриманої 1,1-диметил-3-фенілтіосечовини у воді додають 3,25 г (0,05 моль) азиду натрію та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 7-10 годин до завершення виділення диметиламіну. Реакційну суміш підкислюють оцтовою кислотою, осад, що утворився відфільтровують та сушать. Одержують 1-феніл-1Н-тетразол-5-тіол (1-арил-1Н-тетразол-5-тіол, де R=Ph).

Вихід - 6,86 г (77 %), $T_{пл.}$ 147-149 °C, М.м. 178,2143.

Бруто-формула: $C_7H_6N_4S$.

Розраховано, %: C - 47,18; N-3,99; H - 31,44, S-17,99.

Знайдено, %: C - 47,15; N-3,96; H - 31,46, S-17,97.

20 Спектр ПМР, $DMCO d_6$, δ (м. ч.): 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).

Приклад 2

При здійсненні заявленого способу за умовами, наведеними у прикладі 1, але при використанні аліламіну одержують 1-аліл-1Н-тетразол-5-тіол (1-алкіл-1Н-тетразол-5-тіол, де R=CH₂=CH-CH₂-).

Вихід - 4,98 г (70 %). $T_{пл.}$ - 151-152 °C.

Бруто-формула: $C_4H_6N_4S$.

Розраховано, %: C - 33,79; N-39,40; H - 4,25, S-22,55.

Знайдено, %: C - 33,77; N-39,43; H - 4,22, S-22,53.

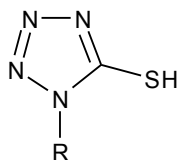
30 Спектр ПМР, $DMCO d_6$, δ (м.ч.): 14,34 (уш. с, 1H, SH), 5,84 (м, 1H, CH=), 5,16 (д, 2H, =CH₂), 5,31 (д, 2H, =CH₂).

Таким чином, заявлено спосіб одержання похідних 1-алкіл(арил)-1Н-тетразол-5-тіолу, перевагами якого у порівнянні з прототипом є можливість отримання широкого ряду як 1-алкіл-, так і 1-арилзаміщених похідних 1Н-тетразол-5-тіолу, простота способу, що не потребує особливих умов проведення (високі температури, інертна атмосфера, використання мікрохвильових приладів, високочисті розчинники тощо) та використання важкодоступних та дорогих реагентів, а також забезпечує відтворюваність результатів і високу чистоту цільових продуктів.

40 Одержані сполуки можна використати як біологічно активні субстанції, а також як вихідні сполуки для синтезу нових гетероциклічних систем.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб одержання похідних 1-алкіл(арил)-1Н-тетразол-5-тіолу загальної формули:



де R=Alk, Ar,

50 що включає взаємодію сірковмісної сполуки з азидом натрію у водному середовищі при кип'ятінні з подальшою фільтрацією утвореного осаду та сушінням, який **відрізняється** тим, що як вихідні речовини використовують тетраметилтіурамдисульфід, який додатково піддають реакції з ароматичними або аліфатичними амінами у середовищі полярного розчинника при кип'ятінні з виділенням сірковмісної сполуки - несиметричної тіосечовини як проміжного продукту.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601