



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87296** (13) **U**
(51) МПК
C07D 257/04 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 10902	(72) Винахідник(и): Северіна Ганна Іванівна (UA), Сааод Хайдар (IQ), Георгіянец Вікторія Акопівна (UA), Демченко Анатолій Михайлович (UA)
(22) Дата подання заявки: 18.09.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2014	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2014, Бюл.№ 3	

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ 1-АЛКІЛ (АРИЛ)-1Н-ТЕТРАЗОЛ-5-ТІОЛУ

(57) Реферат:

Спосіб одержання похідних 1-алкіл(арил)-1Н-тетразол-5-тіолу включає взаємодію сірковмісної сполуки з азидом натрію у водному середовищі при кип'ятінні з подальшою фільтрацією утвореного осаду та сушкою. 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.

UA 87296 U

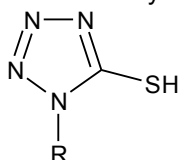
Корисна модель належить до органічної хімії, а саме способів одержання тетразол-5-тіолів, зокрема похідних 1-алкіл(арил)-1H-тетразол-5-тіолу, які можуть бути використані як біологічно активні сполуки, а також як проміжні продукти при одержанні нових гетероциклічних систем, що містять у своїй структурі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

Відомий спосіб одержання 1-арил-1H-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 естером, 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-1H-тетразол-5-тіолів, важкодоступність вихідних ізотіоціанатів (висока ціна комерційних зразків або багаторазовість, трудоемкість 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 корисної моделі є створення альтернативного способу одержання 1-алкіл(арил)-1H-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)-1H-тетразол-5-тіолу загальної формули:



де R = алкіл або арил,

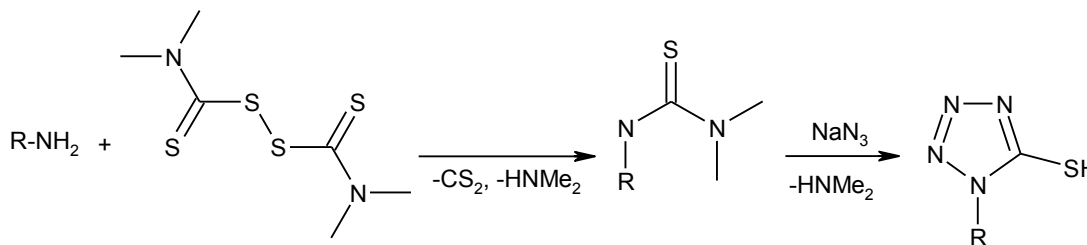
що включає взаємодію сірковмісної сполуки з азидом натрію у водному середовищі при кип'ятінні з подальшою фільтрацією утвореного осаду та сушкою на відміну від прототипу.

Згідно з корисною моделлю, 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 проміжний продукт.

Згідно з корисною моделлю, 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 заявленою корисною моделлю, 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 оцетатною кислотою, осад, що утворився відфільтровують та сушать. Одержують 1-алкіл(арил)-1Н-тетразол-5-тіолу у вигляді білих кристалічних речовин, розчинних в органічних розчинниках, нерозчинних у воді.

5 Корисна модель 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)

15 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, ДМСО 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-алліл-1Н-тетразол-5-тіол (1-алкіл-1Н-тетразол-5-тіол, де R=CH₂=CH-CH₂-)

25 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.

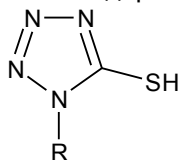
30 Спектр ПМР, ДМСО d_6 , δ (м.ч.): 14,34 (уш. с, 1H, SH), 5,84 (м, 1H, CH=), 5,16 (д, 2H, =CH₂), 5,31 (д, 2H, =CH₂).

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 КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

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



45 , де

R = Alk, Ar,

що включає взаємодію сірковмісної сполуки з азидом натрію у водному середовищі при кип'ятінні з подальшою фільтрацією утвореного осаду та сушкою, який **відрізняється** тим, що 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.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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

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