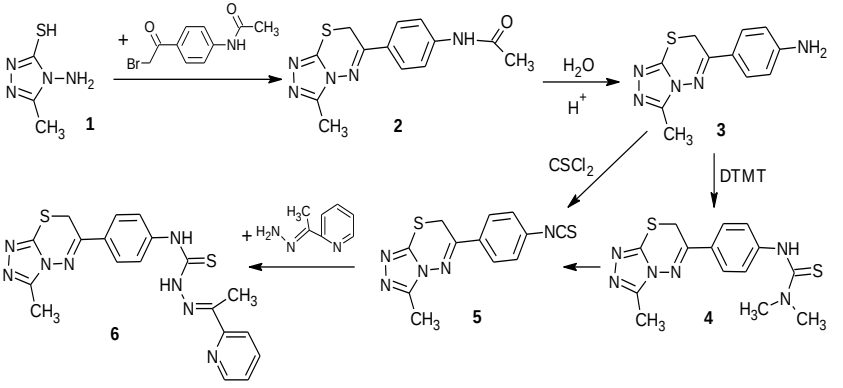
CHIMIE ŞI TEHNOLOGIE CHIMICĂ

SINTEZA UNOR NOI DERIVAŢI AI 4-AMINO-5-METIL-4*H*-1,2,4-TRIAZOLULUI-3-TIOL

Anna ZATÎC, Facultatea de Chimie şi Tehnologie Chimică

În ultimul deceniu, cercetătorii s-au ocupat cu sinteza sistemelor heterociclice care conţin un număr mare de atomi de azot, deoarece posedă o varietate mare de aplicaţii, ca de exemplu: propulsoare, explozivi, pirotehnică şi în special chimioterapie. În zilele de astăzi, o atenţie considerabilă revine sintezei derivaţilor 1,2,4-triazolului care au activitate biologică efectivă, toxicitate scăzută şi bune aplicaţii în domeniul farmacocineticii şi farmacodinamicii [1].

Noi am avut ca scop introducerea nucleelor 1,2,4-triazolice în tiosemicarbazona 2-acelilpiridinei pentru a îmbunătăţi proprietăţile antiproliferative şi pentru a micşora toxicitatea.



Schema 1. Sinteza compusului N-[4-(3-metil-7H-[1,2,4]triazol [3,4-b][1,3,4]tiadiazin-6-il)-fenil]-2-[1-(piridin-2-il) etiliden]hidrazincarbotioamidei (6)

N-[4-(3-Metil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-6-il)fenil] acetamida (2) se obţine analogic literaturii [2]. La amestec de 1,56 g (0,012 mol) 4-amino-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol şi 3,072 g (0,012 mol) N-[4-(bromoacetil)fenil]acetamidă se adaugă 45 ml de THF şi se încălzeşte la 65 ^{0}C timp de 2 ore, apoi se filtrează şi se spală cu THF.

Se obține 3,95 g de produs **2** (85%), p.t. = 275-278^{0}C ce corespunde cu cel din literatură.

4-(3-Metil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-6-il)anilina (**3**) se obține analogic literaturii [2]. Se iau 3,86 g (0,01 mol) de compus **2** la care se adaugă 29 ml de soluție alcătuită din 23 ml H_2O și 6 ml HCl (c). Se încălzește la 95^{0}C timp de 3 ore, apoi se neutralizează cu $NaHCO_3$, se filtrează sedimentul și se spală cu apă. Se obține 2,44 g (99,6 %) de produs **3**, cu p.t. = 227-228^{0}C. R_f = 0,6 (eluent: benzen – izopropanol, 2:1), ce corespunde cu cel din literatură [2].

Spectrele RMN: ^{1}H-RMN, 400 MHz (d^6 - dmso) δ, ppm: 2,43 (s, 3H CH_3-C); 4,20 (t, 2H CH_2-S); 6,00 (s, H NH_2); 6,7 (d, 2H $(CH)_2$); 7,70 (d, 2H $(CH)_2$); (const. J = 8.6); ^{13}C-RMN, 100 MHz (d^6 - dmso) δ, ppm: 10,30; 22,80; 119,90; 113,80; 129,6; 144,50; 150,40; 153,10; 155,03.

1,1-Dimetil-3-[4-(3-metil-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4b][1,3,4]tiadiazin-6-il)fenil]tioureea (**4**)

La 1,47 g (0,006 mol) de compus **3** se adaudă 1,44 g (0,006 mol) disulfura de tetrametiltiuram (DTMT) și 6 ml de DMF. Amestecul reactant se încălzește timp de 8 ore la 95 ^{0}C, apoi se distilă DMF, și se spală produsul cu apă. În continuare se tratează de două ori cu 12 ml de benzen pentru a izola tot sulful. Se obțin 1,35 g (67,9%), cu p.t. = 185-188 ^{0}C, R_f = 0,21 (eluent: benzen – etilacetat, 2:1).

Spectrele RMN: ^{1}H-RMN, 400 MHz (d^6-dmso) δ, ppm: 2,25 (s, 3H CH_3-C); 2,50 (t, 2H S-CH_2); 3,29 (s, 6H $(CH_3)_2$); 7,58 (d, 2H $(CH)_2$); 7,77 (d, 2H $(CH)_2$); 9,38 (s, H NH). ^{13}C-RMN, 100 MHz (d^6-dmso) δ, ppm: 11,86; 41,63; 46,89; 146,55; 146,99; 125,00; 181,00; 187,40.

6-(4-Izotiocianatofenil)-3-metil-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4b][1,3,4] tiadiazina (5)

La 0,212 g (0,000638 mol) de compus **4** în 15 ml de dioxan se adaugă 0,065 g (0,00064 mol) anhidridă acetică. Reacția decurge la 95^{0}C, timp de 30 min, apoi se distilează la vid solventul și produsul obținut se purifică prin coloană cromatografică. Se obțin 0,162 g (88,5%), cu p.t. = 200-202^{0}C, R_f = 0,68 (eluent: benzen – etilacetat, 2,5:1), ce corespunde cu cel din literatură [2].

6-(4-Izotiocianatofenil)-3-metil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] tiadiazina (5)

La soluție formată din 0,722 g (0,002947 mol) de **3**, 0,595 g (0,005894 mol) $(C_2H_5)_3N$ și 8 ml THF se adaugă cu picătura sub

agitare soluţie de 0,339 g (0,002947 mol) $CSCl_2$ în 1,5 ml de THF la temperatura de 40^0C. Apoi se mai încălzeşte la 60-65^0C timp de 30 min, după care se distilează solventul. Se adaugă apă, se agită, apoi se filtrează sedimentul. Se obţin 0,5 g (60%) de produs **5**, cu p.t. = 200-202^0C, R_f = 0,68 (eluent: benzen – etilacetat, 2,5:1), ce corespunde cu cel din literatură [2].

N-[4-(3-Metil-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-6-il)fenil]-2-[1-(piridin-2-il)-etiliden]hidrazincarbotioamida (6)

Soluţia formată din 0,124 g (0,000432 mol) de izotiocianat **5**, 2 ml benzen şi 0,058 g (0,000432 mol) 2-[1-hidrazinilidenetil]piridină, se refluxează timp de 30 min. Produsul solid obţinut se filtrează şi se spală cu benzen. Se obţin 0,07 g (38%), cu p.t. 177-180^0C, R_f = 0,68 (eluent: etil acetat).

Spectrele RMN: ^{1}H-RMN, 400 MHz (d^6 - dmso) δ, ppm: 2,20 (s, 3H CH_3-C) din triazol; 2,42 (s, 3H CH_3-C); 3,6 (t, 2H S-CH_2); 7,79 (d, 2H $(CH)_2$); 7,86 (d, 2H $(CH)_2$); 8,43 (d, H β-C)piridinil; 8,45 (d, H β-C)piridinil; 8,55 (d, H γ-C)piridinil; 8,56 (d, α-C)piridinil; 10,36 (d, H NH-C); 10,93 (d, H NH-N); ^{13}C-RMN, 100 MHz (d^6-dmso) δ, ppm: 174,50 (C=S).

Rezultate şi discuţii

Tioureea **4** nu este cunoscută, noi am obţinut-o în urma reacţiei între amină **3** şi DTMT. În continuare tioureea **4** a fost transformată în izotiocianat **5** la tratare cu anhidridă acetică în dioxan**.** Izotiocianatul **5** este cunoscut în literatură [2], unde se obţine direct din amină **3** şi tiofosgen, care este un reactiv toxic. În continuare noi am obţinut tiosemicarbazona **6** din izotiocianat **5** cu 2-[1-hidraziniliden]piridină conform metodicii din literatură [3].

Compuşii **4** şi **6** nu sunt cunoscuţi în literatură, structurile au fost confirmate de spectrele ^{1}H-RMN şi ^{13}C-RMN. Feniltiosemicarbazona 2-acetil piridinei posedă proprietăţi anticancer [3].

Introducând heterociclul în poziţia para la fenil, noi aşteptăm micşorarea toxicităţii şi creşterea activităţii biologice a acestui compus.

Referinţe:

1. Subrahmanya Bhat, K., Jagadeesh Prasad, D., Boja Poojary & B. Shivarama Holla. Synthesis of some new 1,2,4-triazolo[3,4-b]-thiadiazole derivatives as possible anticancer agents. In: *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* 2004, no.179. p. 1595-1603.
2. Rao, By., Srinivasa, K., Sastry, C.V. Reddy. Synthesis and anthelmintic activity of 6-isothiocyanatophenyl-7*H*-1,2,4-triazolo-(3,4-b)(1,3,4)-thiadia-

zines. In: *Indian journal of pharmace-utical sciences,* 1993, vol.55(3), p.108.
3. SOARES, Marcella A., LESSA, Josane A. MENDES, Isolda C. N^4-Phenil-substetuted 2-acetilpyrydine tiosemicarbazones: Cytotoxicity against human tumor calls, structure-activity relationship studies and investigation on the mecanisn of action. Biol. Med. Chem. 20, 2012, p. 3396-3407.

Recomandat
Aurelian GULEA, dr. hab., prof. univ., academician AȘM