

Sinteza și caracterizarea unor noi N¹-[(arilsulfonyl)benzoil]-N⁴-3-metoxifenil-tiosemicarbazide și a produșilor lor de ciclizare dehidratantă

^aTEFANIA-FELICIA BĂRBUCEANU^{1*}, GABRIELA LAURA ALMĂJAN¹, IOANA ^aARAMET¹, BOGDAN DRĂGHICI²

¹UMF "Carol Davila", Facultatea de Farmacie, Str. Traian Vuia, Nr.6, 020956, București, România

²Institutul de Chimie Organică "C.D. Nenișescu", Splaiul Independenței, Nr.202B, 060023, București, România

*In the reaction of 4-(4-X-phenylsulfonyl)-benzoic acid hydrazides **1** with 3-methoxyphenyl isothiocyanate the N¹-[4-(4-X-phenylsulfonyl)benzoyl]-N⁴-(3-methoxyphenyl)-thiosemicarbazides **2** were obtained. Cyclization of these compounds in presence of 8% NaOH led to formation of 5-[4-(4-X-phenylsulfonyl)phenyl]-4-(3-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols **3**. Cyclization of the same acylthiosemicarbazides **2** in acidic medium to 1,3,4-thiadiazoles derivatives failed. The structures of the new compounds were confirmed by IR, UV, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spectra and elemental analysis.*

Keywords: acylthiosemicarbazide, cyclization, 1,2,4-triazole-3-thiole

Cercetările noastre în domeniul aciltiosemicarbazidelor și al compușilor obținuți prin ciclizarea dehidratantă a acestora, 1,2,4-triazolii și 1,3,4-tiadiazolii, au fost motivate de proprietățile biologice pe care mulți dintre aceștia le posedă: antibacteriene, antifungice, antivirale, anti-inflamatoare, analgezice, inhibitoare a anhidrazei carbonice [1-11].

În scopul stabilirii unei relații între structura și activitatea biologică, în lucrarea de față s-a conceput un model structural care să conțină alături de fragmentul tiosemicarbazidic sau de inelul heterociclic rezultat din acesta un nou centru farmacofor și anume radicalul provenit de la diarilsulfone, acestea fiind utilizate în terapeutică pentru activitatea lor antibacteriană [12]. Varierea structurii chimice s-a realizat prin introducerea la atomul de azot N⁴ tiosemicarbazidic sau triazolic de radicali alchil sau aril [13-16], iar în lucrarea de față a radicalului 3-metoxifenil.

Încercarea de a obține tiadiazoli prin ciclizarea aciltiosemicarbazidelor în mediu acid nu a reușit, deși datele de literatură indică posibilitatea obținerii acestor compuși prin această metodă [1,4].

Partea experimentală

Hidrazidele acizilor 4-(4-X-fenilsulfonyl)-benzoici **1a-c**, obținute conform datelor din literatură [17], reprezintă intermediarii cheie pentru obținerea noilor aciltiosemicarbazide **2a-c**.

Adiția nucleofilă a hidrazidelor acizilor 4-(4-X-fenilsulfonyl)-benzoici **1a-c** la izotiocianatul de 3-metoxifenil, în mediu alcoolic, a condus la N¹-[4-(4-X-fenilsulfonyl)benzoil]-N⁴-(3-metoxifenil)-tiosemicarbazidele **2a-c** (schema 1).

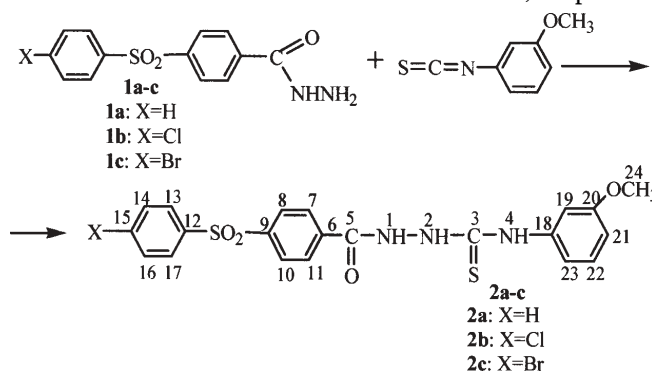
Prin ciclizarea acestor aciltiosemicarbazide în mediu bazic s-au obținut 5-[4-(4-X-fenilsulfonyl)fenil]-4-(3-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiolii **3a-c** (schema 2).

Obținerea derivaților 1,3,4-tiadiazolici prin ciclizarea intramoleculară a acestora și aciltiosemicarbazide **2a-c** folosind ca mediu acid atât H₂SO₄ cât și H₃PO₄ [13,14] nu a reușit.

Punctele de topire ale compușilor obținuți au fost determinate cu un aparat Böttius și nu sunt corectate. Spectrele IR s-au înregistrat în pastilă de KBr, în intervalul 4000-400 cm⁻¹, cu un spectrofotometru cu transformată Fourier FTS-135 BIORAD, iar spectrele UV în intervalul 200-600 nm cu un spectrofotometru SPECORD 40 Analytik Jena. Spectrele RMN s-au înregistrat cu un aparat cu magnet supraconductor Varian Gemini 300BB, la 300 MHz pentru ¹H și 75 MHz pentru ¹³C folosindu-se ca solvent DMSO-d₆ cu grad de deuterare de minim 99%, iar ca standard intern tetrametilsilanul (TMS).

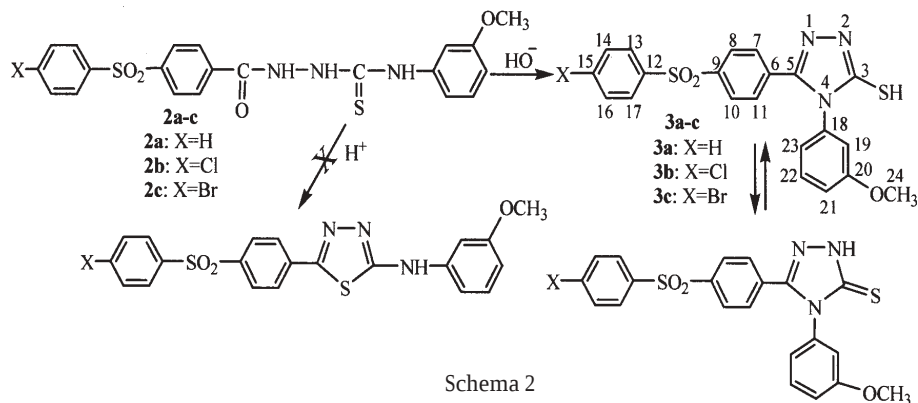
Sinteza N¹-[4-(4-X-fenilsulfonyl)benzoil]-N⁴-(3-metoxifenil)-tiosemicarbazidelor **2a-c**

Noile aciltiosemicarbazide **2a-c** au fost obținute prin refluxarea unui amestec echimolecular de hidrazidă **1a-c** (X=H, Cl, Br) și izotiocianat de 3-metoxifenil în etanol anhidru, timp de 8 h, cu randamente de 91-97 %.



Schema 1

* Tel.: (+40) 021 318 07 52



N*¹-[4-(fenilsulfonyl)benzoil]-*N*⁴-(3-metoxifenil)-tiosemicarbazida **2a*

p.t. = 188-190°C (C₂H₅OH); rand. 97%

Analiza elementală: găsit: C:57,20; H:4,25; S:14,49; N:9,60%; calc. pentru C₂₁H₁₉N₃O₄S₂ (441,53g/mol): C:57,13; H:4,34; S:14,52; N:9,52%

IR(KBr; cm⁻¹): 3439m, 3362i, 3301i, 3088m, 3057m, 3007s, 2951s, 2836s, 1675i, 1536fi, 1489i, 1291fi, 1228i, 1156fi

UV(metanol, λ_{max} (nm), logε): 203 (4,53); 248 (4,35)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm, J, Hz): 8,12 (s, 2H; H-7; H-11); 8,12 (s, 2H; H-8, H-10); 8,00 (dd, 8,7;1,7; 2H; H-13, H-17); 7,64 (d, 8,7; 2H; H-14, H-16); 7,69 (tt, 8,7;1,7; 1H, H-15); 7,10 (sl, 1H; H-19); 7,17 (dt, 8,1;1,4; 1H; H-21); 7,20 (t, 8,1; 1H; H-22); 6,82 (dd, 8,1; 2,6; 1H, H-23); 9,81s (2H, NH), 10,78 (s, 1H; NH); 3,73 (s, 3H; H-24)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 181,03 (C-3); 164,65 (C-5); 137,13 (C-6); 128,77 (C-7, C-11); 127,48(C-8, C-10); 143,25 (C-9); 140,61 (C-12); 127,40 (C-13, C-17); 129,84 (C-14, C-16); 133,99 (C-15); 140,21 (C-18); 117,76 (C-19); 158,95 (C-20); 110,51 (C-21); 129,20 (C-22); 125,75 (C-23); 55,08 (C-24)

N*¹-[4-(4-clorofenilsulfonyl)benzoil]-*N*⁴-(3-metoxifenil)-tiosemicarbazida **2b*

p.t. = 212-213°C (C₂H₅OH); rand. 96%

Analiza elementală: găsit: C:53,05; H:3,73; S:13,40; N:8,90%; calc. pentru C₂₁H₁₇ClN₃O₄S₂ (475,97g/mol): C:52,99; H:3,81; S:13,47; N:8,83%

IR(KBr; cm⁻¹): 3443m, 3302i, 3157i, 3088m, 2966m, 2839s, 1701i, 1539fi, 1491i, 1318i, 1241i, 1159fi, 766i

UV(metanol, λ_{max} (nm), logε): 203 (4,55); 251 (4,39)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm, J, Hz): 8,12 (s, 2H; H-7, H-11); 8,12 (s, 2H; H-8, H-10); 8,00 (d, 8,7; 2H; H-13, H-17); 7,70 (d, 8,7; 2H; H-14, H-16); 7,10 (sl, 1H; H-19); 6,73 (dd, 8,2;2,6; 1H; H-21); 7,22 (t; 9,0; 1H; H-22); 7,01 (dl, 9,0; 1H; H-23); 9,81 (s, 2H; NH), 10,78 (s; 1H; NH); 3,72 (s; 3H; H-24)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 180,63 (C-3); 164,57 (C-5); 137,29 (C-6); 128,76 (C-7, C-11); 127,46 (C-8, C-10); 143,28 (C-9); 140,18 (C-12); 129,46 (C-13, C-17); 129,98 (C-14, C-16); 139,13 (C-15); 139,40 (C-18); 118,95 (C-19); 158,92 (C-20); 110,50 (C-21); 129,24 (C-22); 128,76 (C-23); 55,07 (C-24)

N*¹-[4-(4-bromofenilsulfonyl)benzoil]-*N*⁴-(3-metoxifenil)-tiosemicarbazida **2c*

p.t. = 187-188°C (C₂H₅OH); rand. 91%

Analiza elementală: găsit: C:48,57; H:3,38; S:12,28; N:8,14%; calc. pentru C₂₁H₁₆BrN₃O₄S₂ (520,42g/mol): C:48,46; H:3,48; S:12,32; N:8,07%

IR(KBr; cm⁻¹): 3439m, 3305i, 3169m, 3084m, 3026s, 2963s, 2841s, 1702i, 1539fi, 1491i, 1318i, 1282i, 1240i, 1160fi, 575i

UV(metanol, λ_{max} (nm), logε): 204 (4,57); 254 (4,31)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm, J, Hz): 8,12 (s, 2H; H-7, H-11); 8,12 (s, 2H; H-8, H-10); 7,93 (d, 8,8; 2H; H-13, H-17); 7,84 (d, 8,8; 2H; H-14, H-16); 7,10 (sl, 1H; H-19); 6,73 (dd,

8,1; 2,1; 1H; H-21); 7,22 (t, 8,1; 1H; H-22); 7,01 (dl, 8,1; 1H; H-23); 9,80s (2H, NH), 10,78 (s, 1H; NH); 3,73 (s, 3H; H-24)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 181,05 (C-3); C-5 (164,63); 137,35 (C-6); 128,82 (C-7, C-11); 127,52 (C-8, C-10); 143,25 (C-9); 140,24 (C-12); 129,31 (C-13, C-17); 133,00 (C-14, C-16); 128,31 (C-15); 139,87 (C-18); 117,98 (C-19); 159,01 (C-20); 110,57 (C-21); 129,54 (C-22); 125,75 (C-23); 55,13 (C-24)

Obținerea 5-[4-(4-X-fenilsulfonyl)fenil]-4-(3-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiolilor **3a-c**

Triazolii **3a-c** s-au obținut prin refluxarea tiosemicarbazidei **2a-c** (1mmol) în 8 mL NaOH 8%, timp de 4 h. Soluția obținută se filtrează la cald, iar filtratul se răcește și se aduce la pH slab acid cu HCl dil. Precipitatul obținut se filtrează, se spală cu apă până la pH neutru și se purifică prin recristalizare din CHCl₃/eter de petrol 1:1, v/v.

5-[4-(fenilsulfonyl)fenil]-4-(3-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol **3a**

p.t. = 280-28°C ; rand. 74%

Analiza elementală: găsit: C:59,60; H:3,99; S:15,09%; calc. pentru C₂₁H₁₇N₃O₄S₂ (423,51): C:59,56; H:4,05; S:15,14%

IR(KBr; cm⁻¹): 3436m, 3070m, 2918m, 2837s, 1605i, 1550s, 1494i, 1468i, 1325fi, 1251i, 1159fi

UV(metanol, λ_{max} (nm), logε): 203 (4,51); 253 (4,24); 325 (3,83)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm, J, Hz): 7,92 (d, 8,6; 2H; H-7, H-11); 7,97 (d, 8,6; 2H; H-8, H-10); 7,55 (dl, 8,4; 2H; H-13, H-17); 7,60 (t, 8,4; 2H; H-14, H-16); 7,69 (tl, 8,4; 1H; H-15); 7,03 (t, 2,1; 1H; H-19); 6,88 (dl, 8,0; 1H; H-21); 7,38 (t, 8,0; 1H; H-22); 7,04 (dd, 8,0; 2,1; 1H; H-23); 3,69 (s, 3H; H-24)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 159,73 (C-3); 148,99 (C-5); 130,54 (C-6); 129,30 (C-7, C-11); 127,58 (C-8, C-10); 142,41 (C-9); 140,39 (C-12); 127,72 (C-13, C-17); 129,86 (C-14, C-16); 134,06 (C-15); 135,18 (C-18); 114,76 (C-19); 148,99 (C-20); 120,63 (C-21); 130,27 (C-22); 115,27 (C-23); 55,47 (C-24)

5-[4-(4-clorofenilsulfonyl)fenil]-4-(3-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol **3b**

p.t. = 290-292°C; rand. 73%

Analiza elementală: găsit: C:55,18; H:3,44; S:14,05 %; calc. pentru C₂₁H₁₆ClN₃O₃S₂ (457,96): C:55,08; H:3,52; S:14,00%

IR(KBr; cm⁻¹): 3438m, 3086m, 2917m, 2841s, 1605i, 1493i, 1471m, 1329fi, 1254i, 1159fi, 767i

UV(metanol, λ_{max} (nm), logε): 203,5 (4,57); 256 (4,34); 324 (3,86)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm, J, Hz): 7,68 (d, 8,4; 2H; H-7, H-11); 7,87 (d, 8,4; 2H; H-8, H-10); 7,87 (t, 8,6; 2H; H-13, H-17); 7,55 (d, 8,6; 2H; H-14, H-16); 7,03 (tl, 2,0; 1H; H-19); 6,89 (dd, 8,0; 2,0; 1H; H-21); 7,38 (t, 8,0; 1H; H-22); 7,00 (dd, 8,0; 2,0; 1H; H-23); 3,69 (s, 3H; H-24)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 159,31 (C-3); 148,33 (C-5); 130,20 (C-6); 126,99 (C-7, C-11); 128,73 (C-8, C-10); 141,49 (C-9); 138,63 (C-12); 128,89 (C-13, C-17); 129,37 (C-14, C-16); 138,63 (C-15); 134,69 (C-18); 114,21 (C-19); 148,33 (C-20); 120,07 (C-21); 129,55 (C-22); 114,83 (C-23); 55,96 (C-24)

5-[4-(4-bromofenilsulfonyl)fenil]-4-(3-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol **3c**

p.t.=294-295°C; rand. 77,5%

Analiza elementală: găsit: C:50,16; H:3,18; S:12,74%; calc. pentru C₂₁H₁₆BrN₃O₃S₂ (502,41): C:50,20; H:3,21; S:12,76% IR(KBr; cm⁻¹): 3439m, 3090m, 3025m, 2929m, 2841s, 1605i, 1573m, 1494i, 1469i, 1331fi, 1257i, 1160fi, 580i

UV(metanol, λ_{max} (nm), logε): 204 (4,59); 257 (4,41); 323 (3,70)

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm, J, Hz): 7,81 (d, 8,7; 2H; H-7, H-11); 7,87 (d, 8,7; 2H; H-8, H-10); 7,94 (d, 8,4; 2H; H-13, H-17); 7,55 (d, 8,4; 2H; H-14, H-16); 7,01 (tl, 1,7; 1H; H-19); 6,87 (dl, 8,0; 1H; H-21); 7,37 (t, 8,0; 1H; H-22); 7,05 (dd, 8,0; 1,7; 1H; H-23); 3,70 (s, 3H; H-24)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 159,89 (C-3); 148,99 (C-5); 130,98 (C-6); 126,20 (C-7, C-11); 127,56 (C-8, C-10); 141,92 (C-9); 139,83 (C-12); 129,48 (C-13, C-17); 132,91 (C-14, C-16); 128,20 (C-15); 135,46 (C-18); 114,78 (C-19); 148,99 (C-20); 120,65 (C-21); 130,19 (C-22); 115,35 (C-23); 55,56 (C-24)

Rezultate și discuții

Structura noilor compuși din clasa aciltiosemicarbazidelor și a 1,2,4-triazolilor dedusă din schema de sinteză a fost verificată cu ajutorul analizei elementale și a datelor spectrale, iar rezultatele obținute sunt în concordanță cu datele din literatură [13-16,18].

Spectrele IR

Prezența grupelor NH este pusă în evidență prin existența în spectrul aciltiosemicarbazidelor **2a-c** a trei benzi de absorbție în regiunea 3157-3443 cm⁻¹ datorate vNH.

În regiunea 1228-1241 cm⁻¹ este prezentă o bandă de absorbție nouă comparativ cu hidrazidele **1a-c** care poate fi atribuită vibrațiilor de întindere ale grupei >C=S, iar banda corespunzătoare vibrației ν_{C=O} se regăsește în intervalul 1675-1702 cm⁻¹.

În cazul 1,2,4-triazolilor **3a-c**, banda datorată vibrațiilor de întindere ale grupei carbonil din tiosemicarbazide nu se mai regăsește, ceea ce confirmă că reacția de ciclizare intramoleculară în mediu bazic a avut loc. Spre deosebire de tiosemicarbazide, în zona 3436-3439 cm⁻¹ este prezentă o singură bandă caracteristică vibrației de întindere a grupei NH care împreună cu banda de la 1251-1257 cm⁻¹ corespunzătoare vibrației grupei >C=S conduce la concluzia că acești compuși din clasa 1,2,4-triazolilor se găsesc în stare solidă predominant în formă tionică (schema 2).

Spectrele RMN

Spectrele ¹H-RMN ale tiosemicarbazidelor **2a-c** prezintă două subspectre caracteristice fragmentelor diarilsulfonic și tiosemicarbazidic. Protonii aromatici H-7, H-11 și H-8, H-10 sunt practic echivalenți datorită dezecranării similare produse de grupele >C=S și SO₂ (singlet, 8,12 ppm). Protonilor din grupele -NH- ale fragmentului tiosemicarbazidic le sunt atribuite două semnale care apar la o deplasare chimică δ=9,80-9,81 ppm și respectiv 10,78 ppm. Cei trei protoni din grupa metoxi dau un semnal sub formă de singlet la ~3,73 ppm.

În spectrele ¹³C-RMN structura aciltiosemicarbazidelor este confirmată prin prezența unui semnal nou care corespunde atomului de carbon din grupa >C=S de la ~181 ppm. Semnalul atribuit atomului de carbon din grupa carbonil se regăsește la o deplasare chimică δ=164,57-164,65 ppm, iar atomul de carbon din grupa metoxi rezonază la ~55 ppm.

Ciclizarea dehidratantă în mediu bazic a aciltiosemicarbazidelor la 1,2,4-triazolii **3a-c** este dovedită în spectrele ¹³C-RMN prin apariția a două semnale noi, unul la o deplasare chimică δ cuprinsă între 159,31-159,89 ppm corespunzător atomului de carbon cuaternar C-3 din nucleul 1,2,4-triazolic, iar celălalt între 148,33-149,99 ppm atribuit atomului de carbon cuaternar C-5 din același nucleu.

Concluzii

Au fost sintetizate trei noi aciltiosemicarbazide prin reacția de adiție nucleofilă a hidrazidei acidului 4-(4-X-fenilsulfonyl)-benzoic la izotiocianatul de 3-metoxifenil. Prin ciclizarea intramoleculară a acestora în mediu bazic s-au obținut 1,2,4-triazol-3-tiolii 4,5-disubstituiți corespunzători. Structura noilor compuși a fost confirmată prin analiză elementală cantitativă și cu ajutorul spectrelor IR, UV, ¹H-RMN și ¹³C-RMN.

Bibliografie

1. AMIR, M., KHAN, M.S.Y., ZAMAN, M.S., Indian.J.Chem., **43**, 2004, p. 2189
2. COLANCESKA-RAGENOVIĆ, K., DIMOVA, V., KAKURINOV, V., MOLNAR, D.G., BUZAROV-SKA, A., Molecules, **6**, 2001, p. 815
3. ABDEL-AAL, M.T., EL-SAYED, W.A., ABDEL ALEEM, A.H., EL ASHRY, E.S.H., Farmazie, **58**, nr.11, 2003, p. 788
4. KHANUM, S.A., SHASHIKANTH, S., SUDHA, B.S., ScienceAsia, **29**, 2003, p. 383
5. RAMAN, K., SINGH, H.K., SALZMAN, S.K., PARMAR, S.S., J.Pharm.Sci., **82**, nr.2, 1993, p.167
6. PALASKA, E., SAHIN, G., KELICEN, P., DURLU, N.T., ALTINOK, G., Farmaco, **57**, 2002, p.101
7. SCHENONE, S., BRUNO, O., RANISE, A., BONDAVALLI, F., FILIPPELLI, W., FALCONE, G., GIORDANO, L., VITELLI, M.R., Bioorg.&Med. Chem., **9**, 2001., p.2149
8. MEKUSKIENE, G., GAIDELIS, P., VAINILAVICIUS, P., Farmazie, **53**, 1988., p.94
9. CHEN H., LI Z., HAN Y., J. Agric. Food. Chem., **48**, 2000, p.5312
10. ZAMANI, K., FAGHIHI, K., MEHRANJANI, M. S., Pol. J. Pharmacol., **55**, 2003, p.1111
11. ALMĂJAN, G.L., INNOCENTI, A., PUCCETTI, L., MANOLE, G., BĂRBUCEANU, A., ARAMET, I., SCOZZAFAVA, A., SUPURAN, C.T., Bioorg.Med.&Chem. Lett., **15**, 2005, p. 2347
12. ELSLAGER, E.F., GAVRILIS, Z.B., PHILLIPS, A.A., WORTH, D.F., J. Med. Chem., **12**, nr.3, 1969, p. 357
13. ARAMET, I., ALMĂJAN G. L., BĂRBUCEANU A., DRĂGHICI C., Banciu M.D., Rev. Roum. Chim., **50**, nr.1, 2005, p. 19
14. BĂRBUCEANU, A., ALMĂJAN, L., ARAMET, I., DRĂGHICI, B., Rev. Chim. (București), **56**, nr.12, 2005, p. 1270
15. BĂRBUCEANU, A.F., ALMĂJAN, G.L., ARAMET, I., DRĂGHICI, C., Rev. Chim. (București), **57**, nr.4, 2006, p. 355
16. BĂRBUCEANU, A.F., ALMĂJAN, G. L., ARAMET, I., DRĂGHICI, B., Rev.Chim. (București), **57**, nr.12, 2006, p. 1253
17. MAVRODIN, A., ZOTTA, V., STOENESCU, M., OPELEANU, D., Pharm. Zentralhalle, **9**, 1956, p. 353
18. ARAMET, I., DRĂGHICI, C., BĂRBUCEANU, C., RĂDULESCU, V., LOLOIU, T., BANCUI, M.D., Heterocycl. Commun., **7**, 2001, p. 369

Întrât în redacție: 4.04.2007

