

Instytut Chemii Podstawowych Akademii Medycznej w Lublinie
Zakład Chemii Organicznej
Kierownik: doc. dr Tadeusz Bany

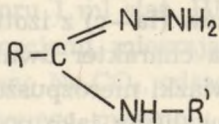
Tadeusz BANY, Bożena MODZELEWSKA,
Maria SANTUS

**Synteza niektórych pochodnych układu 1,2,4-triazolu i 1,3,4-tiadiazolu
z zastosowaniem N₃-podstawionych amidrazonów
jako produktów wyjściowych**

Синтез некоторых производных системы 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола
с применением N₃-замещенных amidразонов в качестве исходных продуктов

Synthesis of some Derivatives of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Ring System
Using N₃-Substituted Amidrazones as Starting Products

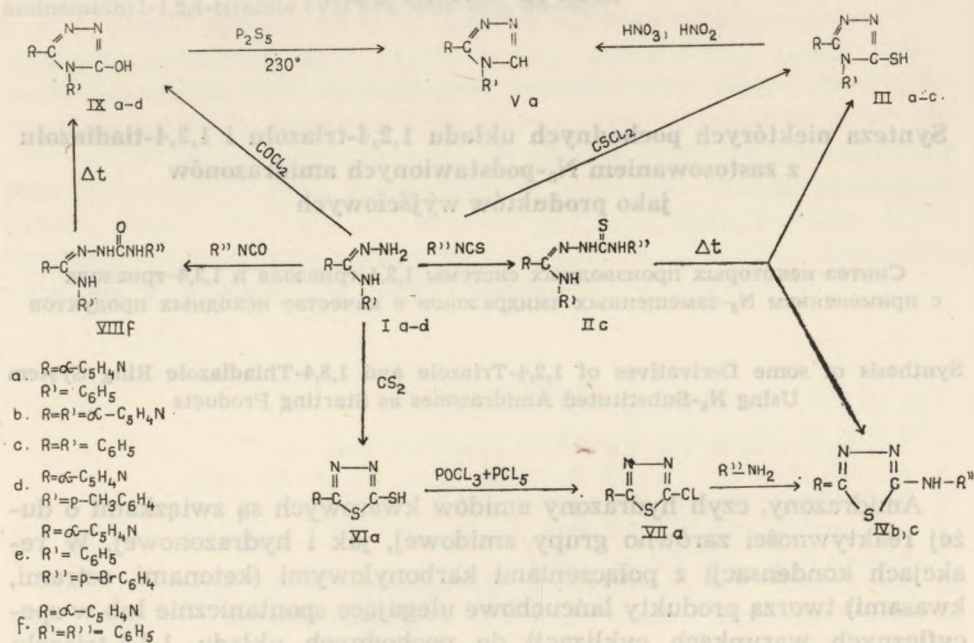
Amidrazony, czyli hydrazony amidów kwasowych są związkami o dużej reaktywności zarówno grupy amidowej, jak i hydrazonowej. W reakcjach kondensacji z połączeniami karbonyłowymi (ketonami, estrami, kwasami) tworzą produkty łańcuchowe ulegające spontanicznie lub w specyficznych warunkach cyklizacji do pochodnych układu 1,2,4-triazolu (1, 2, 3, 4). W przypadku addycji do estrów kwasu izotiocyjanowego mogą powstawać również pochodne układu 1,3,4-tiadiazolu (5, 6). Celem niniejszej pracy było przebadanie reakcji N₃-podstawionych amidrazonów z tiosfogenem, fosgenem, izotiocyjanianami aromatycznymi i heterocyklicznymi oraz ustalenie budowy otrzymanych związków. Do przeprowadzenia eksperymentów wybraliśmy następujące amidrazony:



(Ia-d)

I	R	R'
a	α -pirydył	Ph
b	α -pirydył	α -pirydył
c	Ph	Ph
d	α -pirydył	p-CH ₃ Ph

Otrzyaliśmy je w oparciu o metody literaturowe [3, 7], podobnie jak stosowane w tej pracy: izotiocyanian α -pirydyłu i p-bromofenyłu [8, 9]. Całokształt przeprowadzonych syntez obejmuje schemat 1.



Reakcję amidrazonów z tiofosgenem prowadziliśmy w temperaturze pokojowej w środowisku eteru etylowego. Otrzymane produkty tej reakcji okazały się 3,4-dwupodstawionymi pochodnymi 1,2,4-triazolotiolu-5. (IIIa—c). Budowę tych związków (IIIa—c) potwierdziliśmy dla jednego tylko związku, przeprowadzając reakcję odsiarkowania (IIIa) za pomocą mieszaniny kwasu azotowego i azotowego — otrzymując 3- α -pirydylo-4-fenylo-1,2,4-triazol (Va). Związki (IIIa, b) otrzymaliśmy również w reakcji odpowiednich amidrazonów (Ia—c) z izotiocyanianami stosowanymi w tej pracy. Reakcja ta miała charakter dwukierunkowy, oprócz związków (IIIa, b) otrzymaliśmy związki nierozpuszczalne w roztworach ługów i węglanów, które zidentyfikowaliśmy jako pochodne układu 1,3,4-tiadiazolu (IVb, c). Budowę tych związków (IVb, c) udowodniliśmy następu-

jąco: na amidrazon (Ia) działaliśmy alkoholowym roztworem CS_2 (10), w wyniku reakcji otrzymaliśmy 2- α -pirydylo-1,3,4-tiadiazolotiol-5 (VIa). Stwierdziliśmy, że w związku tym (VIa) stosunkowo łatwo można wymienić grupę tiolową na chlor pod wpływem ogrzewania z mieszaniną POCl_3 i PCl_5 . Otrzymaną chloropochodną 1,3,4-tiadiazolu (VIIa) stapialiśmy z odpowiednimi aminami. W wyniku tej reakcji otrzymaliśmy związki, które na podstawie temp. topnienia i mieszanego punktu topnienia okazały się identyczne ze związkami (IVb, c). Reakcję amidrazonów (Ia—d) z fosgenem prowadziliśmy w temp. 8—10° w eterowym roztworze w obecności nasyconego roztworem wodorowęglanu sodu. Produkty reakcji okazały się 3,4-dwupodstawionymi pochodnymi 5-hydroksy-1,2,4-triazolu (IXa—d). Budowę tych związków potwierdziliśmy dla jednego z otrzymanych (IXa), przeprowadzając reakcję eliminacji grupy hydroksylowej za pomocą stapiania z P_2S_5 w temp. 230°. Otrzymany związek okazał się identyczny ze związkami (Va). Związek (IXa) otrzymaliśmy również ogrzewając liniowy produkt reakcji amidrazonu (Ia) z izocyjanianem fenylu (VIIIa). Dane eksperymentalne, jak: wydajności poszczególnych reakcji, temperatury topnienia, wyniki analiz i inne otrzymanych związków podaliśmy w tab. 1.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Reakcja amidrazonów (Ia—c) z tiofosgenem

Przepis ogólny. 1 g amidrazonu rozpuszczono w 20 ml eteru etylowego, dodano 0,4 g NaHCO_3 i do tej zawiesiny wkraplano podczas mieszania w temp. pokojowej 0,5 g tiofosgeny w 10 ml eteru w ciągu 20 min. Mieszaninę reakcyjną mieszano jeszcze 1 godz., następnie przesączono i odparowano rozpuszczalnik. Suchą pozostałość (smoła) ekstrahowano 10% roztworem NaOH . Roztwór alkaliczny po przesączeniu zobojętniono 50% kwasem octowym, wytrącony osad (IIIa—c) odsączono i przekryształizowano z odpowiedniego rozpuszczalnika.

3- α -pirydylo-4-fenyl-1,2,4-triazol (Va)

Metoda a. Do roztworu 1 ml stęż. HNO_3 w 2 ml wody, zawierającego 0,01 NaNO_2 , dodano porcjami, mieszając, 1 g związku (IIIa). Roztwór oziębiono do 0° i zobojętniono Na_2CO_3 , odsączono wydzielony osad i przekryształizowano z rozcieńczonego metanolu (1:1), a następnie przesublimowano. T.t. = 127°.

Tabela 1

Lp.	Nr	Wzór sumaryczny	T.t. °C	Wyd. %	Analizy				Uwagi		
					%C	%H	%N	%C		%H	%N
1.	Id	$C_{13}H_{14}N_4$ 226,13	86—7	50	—	—	24,86	—	—	25,19	krystalizowano z etanolu
2.	IIf	$C_{19}H_{16}BrN_5S$ 426,30	153	89	53,52	3,781	16,43	53,15	3,771	16,51	krystalizowano z etanolu
3.	IIIa	$C_{18}H_{20}N_4S$ 254,19	228—9	52	61,39	3,960	22,03	61,09	3,930	22,40	krystalizowano z metanolu
4.	IIIb	$C_{12}H_{10}N_5S$ 255,30	263	61	56,45	3,550	27,43	—	—	27,28	krystalizowano z metanolu
5.	IIIc	$C_{14}H_{11}N_3S$ 253,20	282—3	27	66,37	4,377	16,59	66,13	4,215	16,39	krystalizowano z etanolu
6.	IVb	$C_{12}H_9N_5S$ 255,30	317—8	18	56,45	3,550	27,43	56,70	3,690	27,30	krystalizowano z pirydyny
7.	IVc	$C_{13}H_9BrN_4S$ 333,21	252	20	46,86	2,722	16,81	46,92	2,471	16,75	krystalizowano z etanolu
8.	Va	$C_{13}H_{10}N_4$ 222,20	127	69	—	—	25,21	—	—	25,33	oczyszczono przez sublimację
9.	VIa	$C_7H_2N_3S_2$ 195,27	248—9	97	43,06	2,581	21,52	42,72	2,856	21,37	krystalizowano z etanolu
10.	VIIa	$C_7H_4ClN_3S$ 197,65	107	79	—	—	21,26	—	—	21,05	krystalizowano z benzenu
11.	VIIIff	$C_{10}H_{17}N_5O$ 331,37	165—6	76	68,86	5,171	21,14	68,44	4,966	20,66	zw. nie krystalizowano przemityto abs. eterem
12.	IXa	$C_{13}H_{10}N_4O$ 238,12	220	82	—	—	23,52	—	—	23,15	t.t. lit. = 220—222 m.p.t. = 221
13.	IXb	$C_{12}H_9N_5O$ 239,23	179—80	65	—	—	29,28	—	—	29,26	krystalizowano z małej ilości wody
14.	IXc	$C_{14}H_{11}N_3O$ 237,31	255—6	85	—	—	17,71	—	—	17,67	t.t. lit. = 256 m.p.t. = 256
15.	IXd	$C_{14}H_{12}N_4O$ 252,27	195—6	81	—	—	22,21	—	—	22,00	krystalizowano z wodno- -alkohol. roztworu

Metoda b. 0,5 g związku (IXa) dokładnie zmieszano z 0,7 g P_2S_5 i ogrzewano w temp. 230° przez 3 godz. Stop wyekstrahowano metanolem. Ekstrakt metanolowy zagęszczono i dodano wody. Wytrącony osad odsączono i oczyszczono przez kilkakrotną sublimację. Otrzymano związek o t.t. = 127° , który zmieszany ze związkiem otrzymanym w metodzie (a) nie wykazywał depresji temperatury topnienia.

Reakcja amidrazonu (Ia) z izotiocyanianami:
p-bromofenyłu i α -pirydyłu oraz izocyjanianem
fenyłu

a. Otrzymywanie związków o budowie liniowej
(IIe, VIII f)

Przepis ogólny. Stechiometryczne ilości amidrazonu (Ia) i izotiocyanianu p-bromo-fenyłu lub izocyjanianu fenyłu zawieszono w bezwodnym eterze i pozostawiono na 12 godz. Po tym czasie powstały osad odsączono, prze.nyto bezwodnym eterem i przekrystalizowano z etanolu. Reakcja (Ia) z izotiocyanianem α -pirydyłu w tych samych warunkach nie zaszła.

b. Przebieg reakcji cyklizacji

Otrzymywanie związków (III a, IV c) 0,01 M (IIc) ogrzewano w 15 ml abs. etanolu w ciągu 16 godz. Otrzymano mieszaninę (IVE, IIIa), którą rozdzielono przy pomocy 2% NaOH. Alkaliczny przesącz odsączono od części nierozpuszczalnej (IVE) i zadano 50% kwasem octowym. Otrzymane związki przekrystalizowano z etanolu.

Otrzymywanie związku (IX a). Cyklizację związku (VIII f) prowadzono w stopie w temp. 160° w ciągu 8 godz. Ostygły stop rozprowadzano gorącym benzenem i odsączano od części nierozpuszczalnych. Po ostygnięciu przesączu wypadły osad odsączono i ponownie krystalizowano z benzenu.

2- α -pirydylo-1,3,4,-tiadiazolotiol-5 (VI a)

1,04 g związku (Ia) rozpuszczono w 10 ml abs. etanolu i dodano podczas mieszania 1,0 g CS_2 . Po kilku minutach zaczyna wydzielać się H_2S , a z roztworu wypadają obfite, lśniące kryształki. Osad po przekrystalizowaniu z etanolu ma t.t. = $248-249^\circ$. Pochodna z 2,4-dwunitrochlorobenzenem t.t. = $221-222^\circ$.

2- α -pirydylo-5-chloro-1,3,4-tiadiazol (VIIa)

Do 1,95 g związku (VIa) dodano 2,7 g PCl_5 i 7,65 g POCl_3 . Po dokładnym wymieszaniu całość ogrzewano 6 godz. w temp. 160—170° i 2 godz. w 180°. Do ciemnobrazowego roztworu po ochłodzeniu dodawano małymi porcjami wodę do ustania pienienia się, a następnie roztwór 3n KOH do odczynu obojętnego. Wytrącił się obfity osad, który odsączono, wysuszono i przekrystalizowano z benzenu.

Reakcja związku (VIIa) z α -amino-pirydyną
i z p-bromoaniliną

0,5 g związku (VIIa) zmieszano z 0,25 g α -aminopirydyny lub 0,45 g p-bromoaniliny i ogrzewano na łaźni piaskowej w temp. 180°. Do 180° mieszanina miała postać płynu brunatnego. W 180° tworzył się osad. Do stopu dodano 1 ml wody i lekko zalkalizowano amoniakiem. Odsączono osad (IVb, c) i przekrystalizowano z odpowiednich rozpuszczalników.

Reakcja amidrazonów (Ia—d) z fosgenem

Przepis ogólny. 1 g amidrazonu (Ia—d) rozpuszczono w 50 ml eteru etylowego i dodano 50 ml nasyconego roztworu NaHCO_3 . Podczas mieszania w temp. 8—10° wkropiono powoli 20 ml 15% roztworu COCl_2 w suchym toluenie. Po skończonym wkraplaniu całość mieszano jeszcze 3 godz. w temperaturze pokojowej. Odparowano warstwę eterową i oddzielono małe ilości toluenu. Alkaliczną warstwę wodną ogrzano do 50—60°, przesączono i zobojętniono 50% kwasem octowym. Osad (IXa, c, d) odsączono i przekrystalizowano z odpowiednich rozpuszczalników. Związek (IXb), który jest rozpuszczalny w dużych objętościach wody, nie wytrąca się z roztworu po zobojętnieniu kwasem octowym. Dlatego w tym przypadku roztwór należy odparować do sucha, suchą pozostałość wyekstrahować na zimno acetonem. Pozostałość po odparowaniu acetonu przekrystalizować z małych ilości wody.

PIŚMIENNICTWO

1. Atkinson M. R., Polya J. B.: J. Am. Soc. 75, 1471 (1953).
2. Atkinson M. R., Polya J. B.: J. Am. Soc., 3319 (1954).
3. Spassow A., Golowinski E., Demirow G.: Ber. 98, 932 (1965).
4. Spassow A., Demirow G.: Ber. 102, 2530 (1969).
5. Barnikow G., Abraham W.: Z. Chem. 9, 183 (1969).

6. Bany T., Modzelewska B., Maliszewska A.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, sectio AA, 29/30, 147—169 (1974/1975).
7. Spassow A., Golowinski E.: Ж. О. Х. 32, 3395 (1962).
8. Fairfull S. E. S., Peak D. A.: J. Chem. Soc., 796—802 (1955).
9. Vogel A. J.: Preparatyka organiczna. WNT, Warszawa 1964, 656.
10. Dornow A., Fischer K.: Ber. 99, 72—80 (1966).

РЕЗЮМЕ

В реакции N_3 -замещенных амидразонов с тиофосгеном получено 3-R-4-R'-дизамещенные производные 1,2,4-триазолтиола-5 (III) а $R=\alpha-C_5H_4N$; $R'=C_6H_5$, 52% вых., т.пл. 228—229°, б $R=R'=\alpha-C_5H_4N$, 61% вых., т.пл. 263°, в $R=R'=C_6H_5$, 27% вых., т.пл. 282—283°. Соединения (IIIa, б) получены также во время реакции амидразонов (I) с изородановофениловым эфиром, α -пиридилом и *p*-бромфенилом. Во время реакции получены также 2-R-5-NHR''-дизамещенные производные системы 1,3,4-тиадиазола (IV), б $R=R''=\alpha-C_5H_4N$, 18% вых., т.пл. 317—318°; в $R=\alpha-C_5H_4N$, $R''=p-BrC_6H_4$, 20% вых., т.пл. 252°. Действуя на амидразоны (I) фосгеном, получили 3-R-4-R'-дизамещенные производные 5-гидрокси-1,2,4-триазола (IX) а $R=\alpha-C_5H_4N$, $R'=C_6H_5$, 82% вых., т.пл. 220°, б $R=R'=C_6H_4N$, 65% вых., т.пл. 179—180°; в $R=R'=C_6H_5$, 85% вых., т.пл. 225—226°; г $R=\alpha-C_5H_4N$, $R'=p-CH_3C_6H_4$, 81% вых., т.пл. 195—196°. Соединение (IXa) также получено при реакции амидразона (Ia) с изородановофениловым эфиром. Проведены реакции, при помощи которых было определено строение полученных соединений.

SUMMARY

In the reaction of N_3 -substituted amidrazones (I) with thiophosgene the following 3-R-4-R'-disubstituted derivatives of 1,2,4-triazolethiol-5 (IIIa—c) were obtained: (a) $R=\alpha$ -pyridil, R' =phenyl (52%) m.p. 228—229°; (b) $R=R'=\alpha$ -pyridil (61%) m.p. 263°; (c) $R=R'$ =phenyl (27%) m.p. 282—283°. The compounds (IIIa, b) were also obtained in the reaction of amidrazones (I) with phenyl isothiocyanate, α -pyridil isothiocyanate and *p*-bromophenyl isothiocyanate. The second products obtained in that reaction were 2-R-5-NH-R''-disubstituted derivatives of 1,3,4-thiadiazole ring system (IVb, e): (b) $R=R''=\alpha$ -pyridil (18%) m.p. 317—318° and (e) $R=\alpha$ -pyridil, $R''=p-C_6H_4Br$ (20%) m.p. 252°. In the reaction of amidrazones (I) with phosgene 3-R-4-R'-disubstituted derivatives of 5-hydroxy-1,2,4-triazole (IXa—d) were obtained: (a) $R=\alpha$ -pyridil, R' =phenyl (82%) m.p. 220°; (b) $R=R'=\alpha$ -pyridil (65%) m.p. 179—180°; (c) $R=R'$ =phenyl (85%) m.p. 255—256°; (d) $R=\alpha$ -pyridil, $R'=p-C_6H_4CH_3$ (81%) m.p. 195—196°. The compound (IXa) was also obtained in the reaction of amidrazone (Ia) with phenyl isothiocyanate. The structure of that compound was established.