

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

Tadeusz BANY, Krystyna GALEWICZ

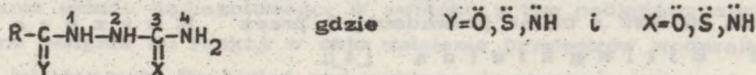
Badania nad reakcją niepodstawionych amidrazonów i ich soli z estrami kwasu izotiocyanowego. Część I. Wpływ kwasowo-zasadowego charakteru środowiska na kierunek reakcji

Studies on the Reaction of Unsubstituted Amidrazones and Their Salts with Isothiocyanates. Part I. The Influence of Acid-Alcalic Nature of the Medium on the Direction of Reaction

Исследование реакции незамещенных амидразонов и их солей с эфирами изотиоциановой кислоты. Часть I. Влияние кислотно-щелочного характера среды на направление реакции

W literaturze chemicznej dotyczącej pięcioczłonowych układów heterocyklicznych z trzema heteroatomami spotykamy wielokrotnie fakt równoczesnego powstawania związków o układzie 1,3,4-tiadiazolu obok związków o układzie 1,2,4-triazolu.

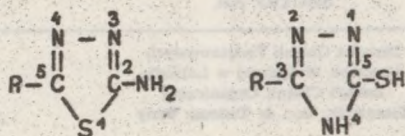
To równoległe powstawanie tiadiazoli obok triazoli ma miejsce wtedy, gdy cyklizowany jest układ liniowy o budowie



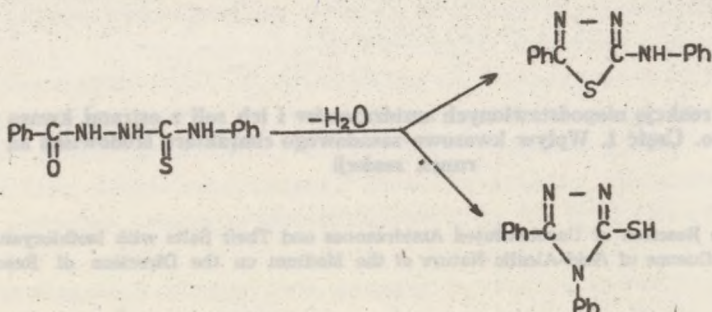
Układ ten przebadano dla następujących przypadków:

1. Y=O, X=S i R=Ph (1-benzotiosemikarbazydu)
2. Y=S, X=O i R=Ph (1-tiobenzotiosemikarbazydu)
3. Y=S, X=S i R=Ph (1-tiobenzotiosemikarbazydu)
4. Y=S, X=NH i R=Ph (1-tiobenzotioaminoguanidyny)

Produktami cyklizacji powyższych związków są: 1,3,4-tiadiazol w postaci aminy i 1,2,4-triazol w postaci tiolu



Po raz pierwszy dwukierunkowość w reakcji cyklizacji zauważyli Marckwald i Bott [1] dla 1-benzoilo-4-fenyltiosemikarbazytu



Na tym związku oraz na 2- i 4- podstawionym 1-benzoilotiosemikarbazydzie Hoggart [2] próbował ustalić wpływ czynników odwadniających na kierunek cyklizacji. Stwierdził on, że środowisko kwaśne powoduje powstawanie przede wszystkim zasadowego aminotriazolu, natomiast środowisko zasadowe cyklizacji - kwaśnych merkaptotriazoli.

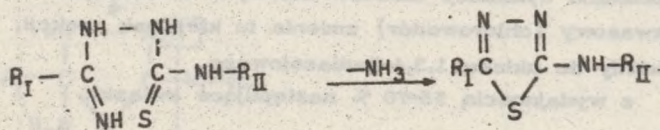
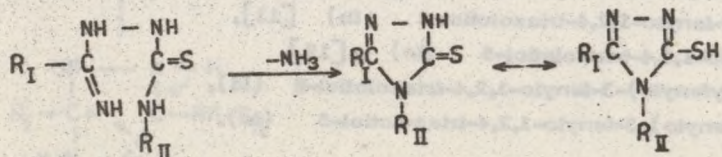
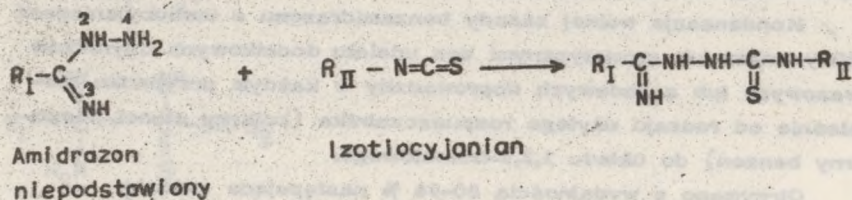
Podobne wnioski o wpływie kwasowo-zasadowego charakteru środowiska na kierunek cyklizacji omawianych układów liniowych wynikają również z badań prowadzonych przez Kurzera [3] i Ellingsfelda [4].

Dla omawianego układu liniowego możliwy jest jeszcze następujący przypadek:



Ta teoretyczna struktura odpowiada budowie związków uzyskiwanych przez addycję estrów kwasu izotiocyanowego do amidrazonów. Reakcja ta znana jest od r. 1962, kiedy to stwierdzono, że prowadzi ona do układu 1,2,4-triazolowego [5].

W roku 1969 Abraham i Barnikow [6] prowadząc reakcję kilku wybranych amidrazonów z izotiocyanianami ustalili, że addycja przebiegała zawsze w grupie hydrazynowej amidrazonu, a otrzymane związki liniowe cyklizowały wydzielając amoniak do układu 1,3,4-tiadiazolu.



Modzelewska [7] badając reakcję N³-podstawionych amidrazonów z izotiocyanianami również zauważyła i opisała powstawanie układu tiadiazolowego. W związku z tym podjęliśmy systematyczne badanie tej reakcji w celu ustalenia parametrów wpływających na jej kierunek. Do badań nad wpływem kwasowo-zasadowych czynników na kierunek reakcji - co jest tematem niniejszej publikacji - użyto benzamidrazonu (R_I = Ph) w postaci wolnej zasady, a następnie w formie chlorowodoru. Benzamidrazon i jego chlorowodorek otrzymano stosując metody literaturowe [8]. Z izotiocyanianów zastosowano następujące: metylu, n-butylu [9], fenylu, p-metoksyfenylu i p-bromofenylu [10]. Cyklizacje prowadzono w następujących warunkach:

1. Benzamidrazon w postaci wolnej zasady kondensowano z izotiocyanianami w rozpuszczalnikach (bezw. etanol, bezw. benzen)

ogrzewając przez kilka godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

2. Chlorowodorek benzamidrazonu kondensowano ogrzewając reagenty w stopie na łaźni olejowej w temp. 120-150°.

3. Dla oddzielenia aminotriazololu od triazolotolu rozpuszczano produkt org. reakcji w gorącym 4% wodorotlenku sodowym.

Kondensacje wolnej zasady benzamidrazonu z izotiocyjanianami alifatycznymi lub aromatycznymi bez udziału dodatkowych czynników kwasowych lub zasadowych doprowadziły w każdym przypadku niezależnie od rodzaju użytego rozpuszczalnika (polarny etanol, niepolarny benzen) do układu 1,2,4-triazolowego.

Otrzymano z wydajnością 80-94 % następujące związki:

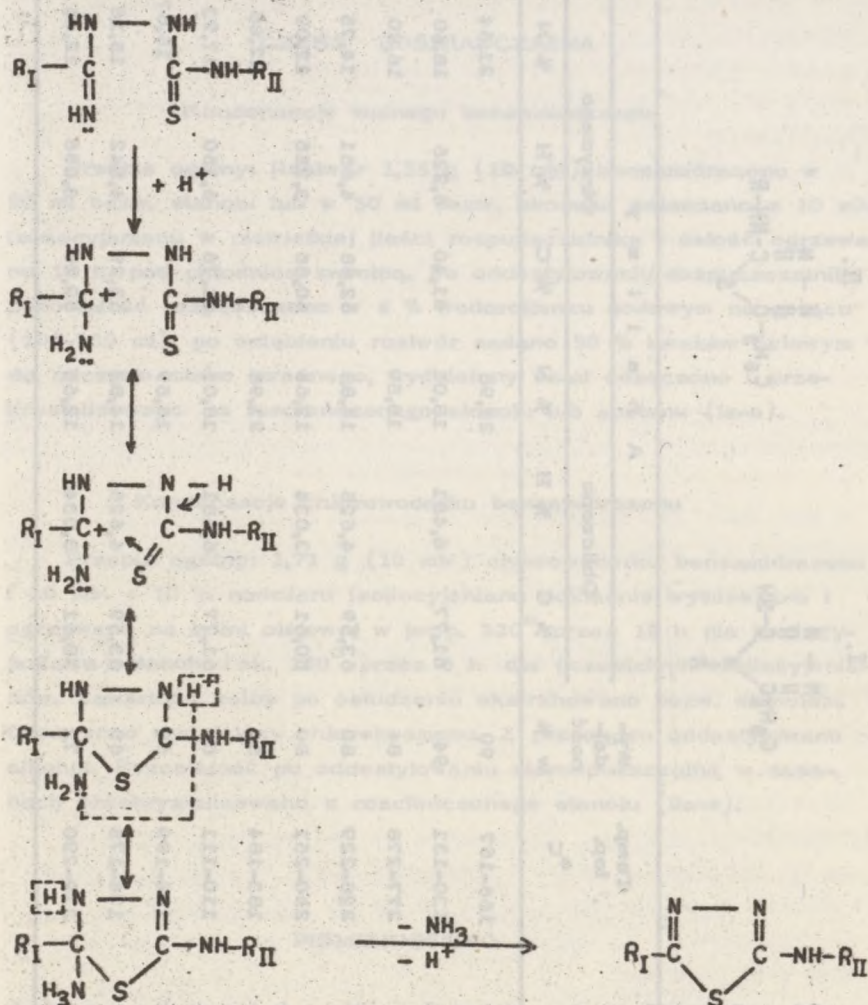
- 4-metylo-3-fenilo-1,2,4-triazolotol-5 (Ia) [2],
- 4-n-butylo-3-fenilo-1,2,4-triazolotol-5 (Ib) [11],
- 3,4-dwufenilo-1,2,4-triazolotol-5 (Ic) [12],
- 4-(p-metoksyfenilo)-3-fenilo-1,2,4-triazolotol-5 (Id),
- 4-(p-bromofenilo)-3-fenilo-1,2,4-triazolotol-5 (Ie).

Wyraźnym kontrastem do tego typu cyklizacji są reakcje chlorowodoru benzamidrazonu z izotiocyjanianami. Podobnie jak w analogicznych przypadkach cyklizacji układów liniowych omawianych wyżej, czynnik kwasowy (chlorowódor) zmienia tu kierunek reakcji, która prowadzi wtedy do układu 1,3,4-tiadiazolowego.

Otrzymano z wydajnością 55-70 % następujące związki:

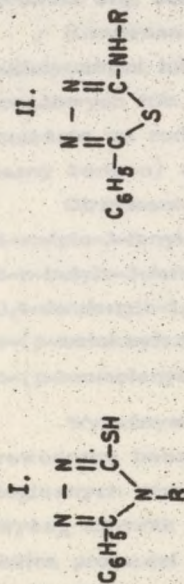
- 2-metyloamino-5-fenilo-1,3,4-tiadiazol (IIa) [13],
- 2-n-butyloamino-5-fenilo-1,3,4-tiadiazol (IIb) [14],
- 2-anilino-5-fenilo-1,3,4-tiadiazol (IIc) [6],
- 2-p-anizydino-5-fenilo-1,3,4-tiadiazol (IId),
- 2-p-bromoanilino-5-fenilo-1,3,4-tiadiazol (IIe).

Wpływ katalizy protonowej na kierunek tej reakcji wyjaśnia następujący mechanizm:



W tab. 1 ujęto dane fizyczne otrzymanych związków (wydajność kondensacji, temperatury topnienia, analizy elementarne oraz pochodne charakteryzujące związki).

Tab. 1.



Nr. związku	R	Temp. top. °C	Wy- dań- ność w %	A n a l i z y					
				Obliczono			Otrzymano		
				% C	% H	% N	% C	% H	% N
Ia	CH ₃ -	166-167	90			21,98			21,64
Ib	n-C ₄ H ₉ -	130-131	94	61,77	6,481	18,01	61,40	6,226	18,40
Ic	C ₆ H ₅ -	277-278	84			16,59			16,20
Id	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	228-229	80	63,59	4,625	14,83	62,88	4,651	14,75
Ie	p-Br-C ₆ H ₄ -	250-251	80	50,61	3,034	12,65	50,86	3,255	12,09
IIf	CH ₃ -	183-184	55			21,98			22,08
IIf	n-C ₄ H ₉ -	110-111	65	61,77	6,481	18,01	61,76	6,160	17,93
IIf	C ₆ H ₅ -	198-199	60			16,59			16,67
IId	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	174-175	65	63,59	4,625	14,83	63,29	4,542	15,16
IIf	p-Br-C ₆ H ₄ -	219-220	72	50,61	3,034	12,65	50,10	3,066	12,41

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Kondensacje wolnego benzamidrazonu

Przepis ogólny: Roztwór 1,35 g (10 mM) benzamidrazonu w 20 ml bezw. etanolu lub w 50 ml bezw. benzenu zmieszano z 10 mM izotiocyanianu w niewielkiej ilości rozpuszczalnika i całość ogrzewano 10 h pod chłodnicą zwrotną. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszczono w 4 % wodorotlenku sodowym na gorąco (100-150 ml), po oziębieniu roztwór zadano 50 % kwasem octowym do odczynu słabo kwaśnego, wydzielony osad odsączono i przekryształowano z rozcieńczonego etanolu lub acetonu (Ia-e).

Kondensacje chlorowodoru benzamidrazonu

Przepis ogólny: 1,71 g (10 mM) chlorowodoru benzamidrazonu i 10 mM + 10 % nadmiaru izotiocyanianu dokładnie wymieszano i ogrzewano na łaźni olejowej w temp. 120° przez 12 h dla izotiocyanianu metanolu i ok. 150° przez 6 h dla pozostałych izotiocyanianów. Zawartość kolby po ostudzeniu ekstrahowano bezw. etanolem. Odsączono wydzielony chlorek amonu. Z przesączu oddestylowano alkohol. Pozostałość po oddestylowaniu nierozpuszczalną w zasadach przekryształowano z rozcieńczonego etanolu (IIa-e).

PIŚMIENNICTWO

1. Marckwald W., Bott A., Chem. Ber. 29, 2914 (1896).
2. Hoggarth E., J. Chem. Soc. 1163 (1949).
3. Kurzer F., J. Chem. Soc. 1617-25 (1961).
4. Eillingsfeld H., Chem. Ber. 98, 1308 (1965).
5. Bany T., Roczniki Chemii 43, 247 (1968).
6. Barnikow C., Abraham W., Z. Chem. 5, 183 (1969).
7. Bany T., Modzelewska B., Maliszewska A., Ann. UMCS 29/30, 147-169 (1974/75).

8. Uchytłowa V., Collect. Chech. Chem. Commouns, 37, 7, 2221 (1972).
9. Organic Syntheses, Collective Volume III, 599 (1955).
10. Vogel A. J., Preparatyka Organiczna, WNT, Warszawa, 656 (1964).
11. C. A. 72, 30148h.
12. C. A. 52, 11822i.
13. Young, Eyre, J. Chem. Soc. 79, 59.
14. C. A. 76, 99673a.

SUMMARY

It was found that the direction of reaction of unsubstituted amidrazones with izothiocyanates depends also on the internal, structural factors, that is, on the nature of electron amidrazone radical.

An increase of electron-accepting nature of amidrazone radical increases the share of the product of alcalic nature.

РЕЗЮМЕ

Исследовано реакцию незамещенных амидразонов и их солей с изородановыми эфирами. Определено, что направление реакции зависит от кислотно-щелочного характера среды и ведет к образованию производных 2-амино-1,2,4-тиадиазола или производных 1,2,4-триазолотиола-5. Представлено механизм протонного катализа для этой реакции.