

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

Tadeusz BANY, Teresa OTTO

O reakcji bezpośredniego bromowania rdzenia 1,2,4-triazolu. Część III

On the Reaction of Direct Bromination of the Ring of 1,2,4-triazole. Part III

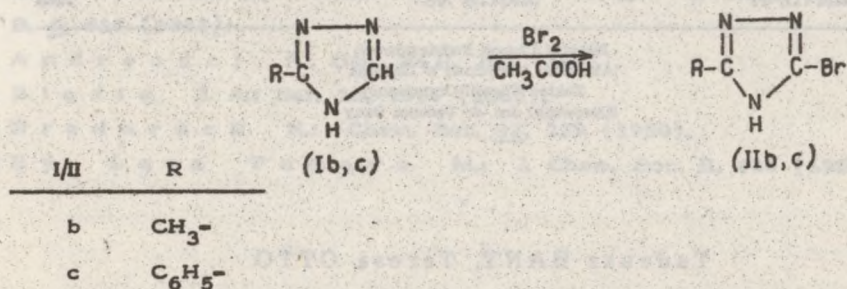
O непосредственной реакции бромирования корня 1,2,4-триазола. Часть III

W poprzednich pracach [1, 2] podaliśmy wyniki reakcji bromowania 1,2,4-triazolu oraz jego 4H i 1H-pochodnych przy użyciu N-bromoimidu kwasu bursztynowego. W pracy niniejszej przedstawiamy reakcję bromowania pochodnych 1,2,4-triazolu bromem w kwasie octowym.

Reakcję bromowania przeprowadzono ogrzewając molowe ilości 1,2,4-triazolu lub jego pochodnych z dwukrotnym nadmiarem bromu w lodowatym kwasie octowym. Reakcję tę przeprowadzono dla:

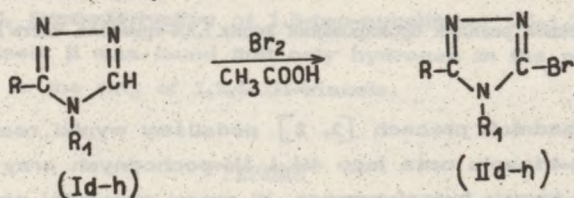
- 1) niepodstawionego 1,2,4-triazolu oraz jego C-pochodnych
- 2) jedno i dwupodstawionych pochodnych 4H-1,2,4-triazolu
- 3) jedno i dwupodstawionych pochodnych 1H-1,2,4-triazolu.

Niepodstawiony 1,2,4-triazol (Ia) oraz jego C-pochodne takie jak: 3-metylo-1,2,4-triazol (Ib) oraz 3-fenyl-1,2,4-triazol (Ic) otrzymane według metod literaturowych [3,4,5], ulegają reakcji bromowania dając odpowiednio 3,5-dwubromo-1,2,4-triazol (IIa), 3-metylo-5-bromo-1,2,4-triazol (IIb) i 3-fenyl-5-bromo-1,2,4-triazol (IIc). (IIb) i (IIc) otrzymuje się w postaci bromowodorków.



Jednopo podstawione pochodne 4H-1,2,4-triazolu takie jak 4-fenyl-1,2,4-triazol, 4-o-tolilo-1,2,4-triazol, 4-p-tolilo-1,2,4-triazolu reakcji bromowania nie ulegały. Z mieszaniny poreakcyjnej regenerowano związki wyjściowe w postaci bromowodorków.

Przebieg reakcji bromowania 3,4-dwupodstawionych pochodnych obrazuje schemat niżej:

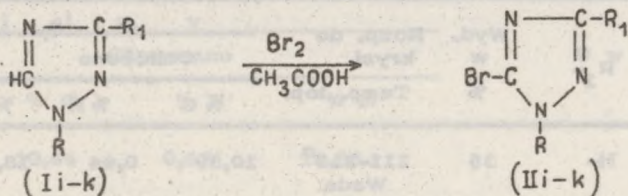


I/II	R	R ₁
d	CH ₃ -	CH ₃ -
e	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -
f	CH ₃ -	o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -
g	CH ₃ -	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -
h	C ₆ H ₅ -	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -

Związki wyjściowe (Id-g) otrzymaliśmy według ogólnie stosowanej metody [4] zaś (Ih) - [6]. Z zastosowanych tu związków bromowaniu nie ulegały (If) i (Ih). Wydaje się to w przypadku (If) związane z zawadą przestrzenną, zaś w przypadku (Ih) z dezaktywującym wpływem podstawnika p-nitro-fenylowego. Pozostałe związki (Id), (Ie) i (Ig) ulegały bromowaniu dając 5-bromopochodne, przy czym (Id) wyodrębniono z reakcji w postaci bromowodorku.

Rezultaty bromowania pochodnych 1H-1,2,4-triazolu bromem w kwasie octowym okazały się podobne jak przy zastosowaniu N-bromoimidu kwasu bursztynowego. Przy takim ułożeniu podstawników w cząsteczce triazolu możliwe jest jedynie otrzymanie jednobromopochodnych, przy czym brom skierowany jest zawsze w pozycję 5.

Reakcję przebadano na: 1-metylo-1,2,4-triazolu (Ii) [3], 1-p-nitro-fenilo-1,2,4-triazolu (Ij) [7]; 1-fenilo-3-metylo-1,2,4-triazolu (Ik) [8] oraz 1-fenilo-5-metylo-1,2,4-triazolu (II) [9].



I/II	R	R ₁
i	CH ₃ -	H-
j	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	H-
k	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -

Bromowaniu tą metodą nie ulegały związki (Ij) i (II). (II) nie ulegał bromowaniu z powodu zajętej pozycji 5, zaś negatywny wynik reakcji bromowania dla (Ij) można wytłumaczyć podobnie jak w przypadku (Ih).

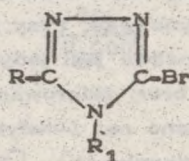
Dane fizyczne otrzymanych związków, wydajności reakcji, wyniki analiz i inne ujęliśmy w tabeli.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Przepis ogólny: 10 mM 1,2,4-triazolu lub jego pochodnych w 10 ml lodowatego kwasu octowego ogrzewano 6 h w temperaturze 120-130° z 3,2 (20 mM) bromu w 10 ml kwasu octowego. Następnie oddestylowano rozpuszczalnik do sucha. Powstałą bromową pochodną wyodrębniano według jednego z następujących sposobów:

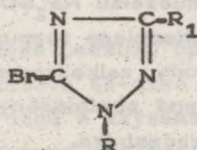
1. Pozostałość przemyto eterem, a następnie krystalizowano z wody.

Tabela



(IIa,b,c,d,e,g)

Nr zw.	R-	R ₁ -	Wyd. w %	Rozp. do kryst. Temp. top.	A n a		
					Obliczone		
					% C	% H	% N
IIa	Br-	H-	35	211-212° Woda	10,59	0,44	18,53
IIb	CH ₃	H-	49	168-167° Chloroform	22,24	2,49	25,94
IIc	C ₆ H ₅ -	H-	49	186-187° 50 % Etanol	42,88	2,70	18,76
IId	CH ₃ -	CH ₃ -	45	157-158° CCl ₄	27,30	3,43	23,36
IIe	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	48	222-223° Etanol	45,40	3,39	17,65
IIg	CH ₃ -	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	53	215-216° Etanol	47,65	4,00	16,66
III	CH ₃ -	H-	50	49-50° Eter naftowy	22,40	2,49	
IIIk	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	41	114-115° Woda	45,40	3,39	17,65



(III,k)

l i z y			U w a g i
Otrzymano			
% C	% H	% N	
10,44	0,63	18,38	
22,46	2,26	25,73	Bromowodorek, Temp. top. 209-210° %N=16,88 (17,30 obl.)
43,25	2,64	18,96	Bromowodorek Temp. top. 210-212° %N=13,67 (13,78 obl.)
27,36	3,23	24,01	Bromowodorek Temp. top. 216-217° %N=16,49 (16,43 obl.)
45,33	3,17	17,91	
47,39	3,73	16,78	
22,17	2,32		Bromowodorek 215-216° sublimuje %N=17,25 (17,30 obl.)
45,81	3,23	17,49	Bromowodorek Temp. top. 208-209° %N=13,20 (13,81 obl.)

2. Pozostałość rozpuszczono w 10 ml wody, zalkalizowano amoniakiem, a następnie wyeterowano. Eter po osuszeniu Na_2SO_4 oddestylowano. Pozostałość krystalizowano z odpowiedniego rozpuszczalnika.

3. Pozostałość rozpuszczono w 5 ml wody, zalkalizowano amoniakiem i ponownie oddestylowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Krystalizowano z odpowiedniego rozpuszczalnika.

PIŚMIENICTWO

1. B a r y T., O t t o T.: Ann. UMCS praca w druku.
2. B a r y T., O t t o T.: Ann. UMCS praca w druku.
3. G r u n d m a n n L. Ch.: R ä t z R., J. Org. Chem. 21, 1037 (1956).
4. J o n e s G., A i n s w o r t h C.: J. Am. Chem. Soc. 77, 1538 (1955).
5. H o g g a r t h E.: J. Chem. Soc. 1960 (1949).
6. S p a s s o v A., G o l o v i n s k y E.: D e m i r o v G.; Chem. Ber. 12, 3735 (1966).
7. C i p e n s G., D u k a D.: G r i n s t e i n s V., Kim. Geterosik. Soedin. SSR 1, 117 (1916).
8. A n d r e o c c i A.: Ber. 24R, 203 (1891).
9. B l a d i n J. A.: Ber. 18, 1544 (1885).

SUMMARY

The reaction of bromination using bromine in acetic acid of 4H-one- and two-substituted derivatives of 1,2,4-triazole, 1H-one- and two-substituted derivatives of 1,2,4-triazole as well as 3-one-substituted derivatives of 1,2,4-triazole. It was found that with the use of this reagent the reaction of bromination of the ring of 1,2,4-triazole is possible only for: 4H-two-substituted derivatives of 1,2,4-triazole and 1H-one and 1,3-two-substituted derivatives of 1,2,4-triazole.

РЕЗЮМЕ

Проведено реакцию бромирования, употребляя бром в ледяной уксусной кислоте 4Н-одно и двузамещенных производных 1,2,4-триазола, 1Н-одно и двузамещенных производных 1,2,4-триазола и 3-однозамещенных производных. Определено, что употребляя этот реактив реакция бромирования ядра 1,2,4-триазола есть возможна только 4Н-двузамещенных - 1,2,4-триазола и 1Н-одно и 1,3-двузамещенных производных 1,2,4-триазола.

Synthesa pochodnych 1,2,4-triazolu oraz 3-metylo-1,2,4-triazolu o przeciwnym działaniu antyhistaminowym

Synthesis of 1,2,4-Triazole Derivatives and 3-methyl-1,2,4-triazole of Antihistaminic Activity

Синтез производных 1,2,4-триазола и 3-метил-1,2,4-триазола с противоположным действием антигистаминным

Poszukiwano związków farmakologicznie czynnych o przeciwnym działaniu antyhistaminowym za pomocą syntezy nieliniowych pochodnych N_2 -1- N_2 -1,2,4-triazolu zawierających układ $-N-CH_2-CH_2-N-$. W celu otrzymania pochodnych N_2 -1,2,4-triazolu wyodrębniono N_2 - β -chloroetylo-1,2,4-triazol (I), który następnie kondensowano z odpowiednimi 2-węglowymi aldehydami. Do syntezy N_2 - β -chloroetylo-1,2,4-triazolu (I) użyto otrzymany wg metody [1] 1,2,4-triazol [2], który został nim etylodichloroetydrujny przeprowadzono w N_2 - β -hydroksyetylo-1,2,4-triazol [3], który pod wpływem chloru uległ dwuatomowemu związkowi (II) [4]. (I) kondensowano z następującymi aldehydami: piperonylnym(a), morfolinowym(b), piperonylnym(c) oraz 1,2,4-triazolem(d) otrzymując produkty kondensacji (II-d). Związki (II-d) wyodrębniono w postaci dihydrochlorowodoru podwójnie wolne zasady chemicznie się odzielił. Dla otrzymania pochodnych N_2 -1,2,4-triazolu zastosowano 3-metylo- N_2 - β -chloroetylo-1,2,4-triazol (III). Syntezę tego związku (poza schemat 1) oparto na opisanym w literaturze [4] reakcji chlorowodoru z etylodichloroetydem a 1,2,4-triazolem w warunkach katalizacji prowadząc do 3-metylo- N_2 -metylochloroetylo-1,2,4-triazolu (IV) z użyciem

