

Katedra Chemii Organicznej
Wydziału Farmaceutycznego AM w Lublinie
Kierownik: doc. dr Tadeusz Bany

Tadeusz BANY, Maria DOBOSZ

**O reakcji chlorowodorków amidrazonów z izotiocyanianem
karboetoksymetylu**

О реакции солянокислых солей амидразонов с изороданом карбѣтоксиметила

On the Reaction of Amidrazones Hydrochlorides with Carbethoxymethylisothiocyanate

Jak to wykazaliśmy [1], reakcja soli amidrazonów z izotiocyanianami alifatycznymi i aromatycznymi prowadzi do powstania dwu- lub trójpodstawionych pochodnych układu 1,2,4-triazolu. Metodę tę przebadaliśmy między innymi na izotiocyanomrówczenie etylu [2]; wykazaliśmy, że reakcja ta jest dwukierunkowa i zależna zarówno od budowy amidrazonu, jak też — chociaż w mniejszym stopniu — od temperatury kondensacji. Badając poza tym chemiczne własności otrzymanych N_3 -karboetoksypochodnych układu 1,2,4-triazolu, stwierdziliśmy, że grupa karboetoksylova jest w tych związkach chemicznie nieczynna.

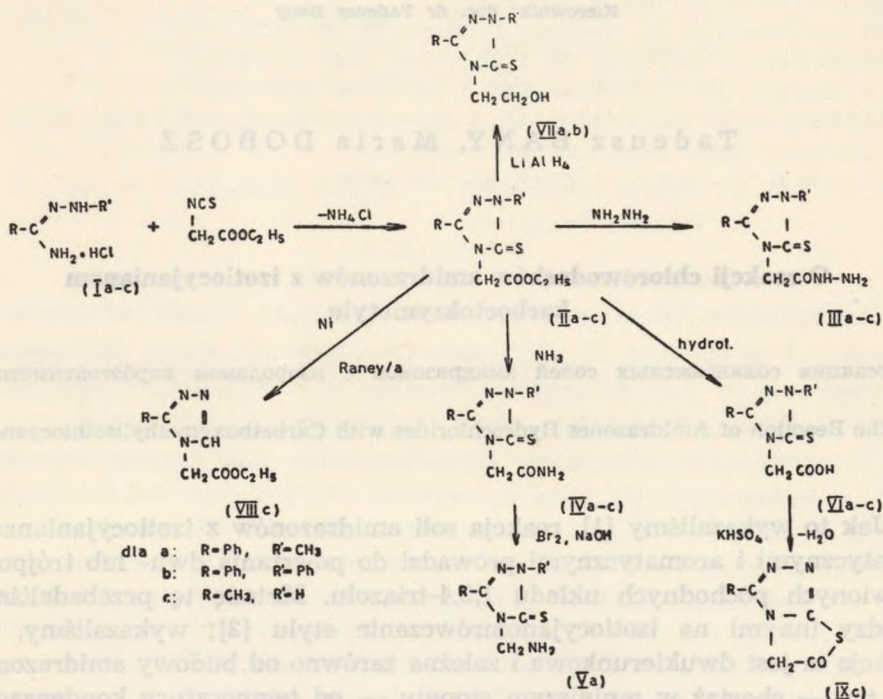
W związku z tym celowe wydaje się przebadanie reakcji soli amidrazonów z izotiocyanianem karboetoksymetylowym oraz przeprowadzenie podstawowych reakcji dla tego typu związków. Przebieg przeprowadzonych badań obrazuje załączony schemat.

Izotiocyanian karboetoksymetylowy, użyty do reakcji, otrzymaliśmy przez termiczny rozpad kwasu N-karboetoksymetylodwutiokarbaminowego [3]. Sole amidrazonów zaś — użyte w doświadczeniach (Ia—c) — uzyskane zostały metodami podanymi w piśmiennictwie [4, 5].

Reakcje soli amidrazonów (Ia—c) z izotiocyanianem karboetoksymetylowym przeprowadziliśmy ogrzewając na łaźni olejnej przez 20 godz. w temp. 100—115° oba dobrze wymieszane reagensy, wzięte w stosunku molowym 1 : 1. Powstałe N_3 -karboetoksymetylopochodne (IIa—e) wyekstrahowaliśmy benzenem z ostyłego stopu. Reakcja soli amidrazonów

z izotiocyanianem karboetoksymetylowym jest jednokierunkowa i prowadzi do powstania jedno- i dwupodstawionych pochodnych N₃-karboetoksymetylo-1,2,4-triazolotionu-5 (IIa—c).

Schemat



W przypadku acetamidrazonu (Ic) produktem reakcji z izotiocyanianem karboetoksymetylowym okazał się 3-metylo-4-karboetoksymetylo-1,2,4-triazolotiol-5 (IIc), w którego strukturze udowodniliśmy obecność grupy tiolowej (osad z HgCl₂ i Pb(NO₃)₂, pochodna 2,4-dwunitrofenylowa). Odsiarkowany więc niklem Raneya (IIc) został przeprowadzony w 3-metylo-4-karboetoksymetylo-1,2,4-triazol (VIIIc), który scharakteryzowaliśmy przez połączenie z kwasem pikrynowym.

Obecność w otrzymanych związkach (IIa—c) grupy karboetoksymetylowej pozwala na przeprowadzenie podstawowych reakcji estrów kwasów karboksylowych, jak: amonoliza, hydroliza i redukcja.

Związki te (IIa—c) poddane działaniu hydrazyny z dobrą wydajnością (76—90%) przeprowadzone zostały w odpowiednie hydrazydy kwasowe (IIIa—c).

Pod wpływem amoniaku związki (IIa—c) przeprowadziliśmy w odpowiednie amidy kwasowe (IVa—c). Jeden z nich (IVa) poddaliśmy przegrupowaniu Hofmanna. Pod wpływem podbrominu sodowego w środowisku

alkalicznym udało się przegrupować (IVa) do odpowiedniej N_3 -aminometylopochothanej 1-metylo-3-fenyl-1,2,4-triazolotanu-5 (Va), którego to związku nie mogliśmy wyodrębnić w stanie czystym, natomiast otrzymaliśmy go pod postacią połączenia z kwasem pikrynowym.

Hydroliza (IIa—c) prowadzi do otrzymania N_3 -karboksymetylopochothanej podstawionego 1,2,4-triazolotanu-5 (VIa—c), które to kwasy scharakteryzowaliśmy jako estry p-bromofenacylowe. Dla związku (VIc), który jest γ -tiolokwasem ogrzewanie z bezwodnym kwaśnym siarczanem potasu prowadzi do tiolaktonu (IXc), którego strukturę udowodniliśmy na podstawie analizy elementarnej.

Wreszcie na dwóch podstawowych związkach (IIa, b) przeprowadziliśmy za pomocą $LiAlH_4$ redukcję grupy karboetoksymetylowej. Otrzymane w wyniku redukcji N_3 - β -hydroksymetylopochothane dwupodstawionego 1,2,4-triazolotanu-5 (VIIa, b) scharakteryzowaliśmy jako estry kwasu 3,5-dwunitrobenzoesowego.

Dane eksperymentalne, jak: wydajności poszczególnych reakcji, temperatury topnienia otrzymanych związków, wyniki analiz i inne, podaliśmy w tab. 1.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

W części doświadczalnej podano ogólne przepisy otrzymywania związków (IIa—c), (IIIa—c), (IVa—c), (VIa—c), (VIIa—b) oraz szczegółowe pozostałych.

Temperatury topnienia poszczególnych związków oznaczono w bloku Fishera-Johnsa termometrami skróconymi. Poprawek nie wprowadzono.

N_3 -karboetoksymetylopochothane (IIa—c)

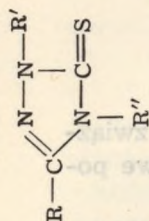
Przepis ogólny

Molarne ilości chlorowodorków amidrazonów i izotiocyanianu karboetoksymetylu, dokładnie wymieszane, ogrzewano w kolbie na łaźni olejnej w temp.: (Ia, b) 100—110°, (Ic) 110—115°. Zawartość kolbki po ostudzeniu traktowano suchym, gorącym benzenem przez kilkuminutowe ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Odsączono powstały w reakcji salmiak, przemywając go gorącym benzenem. Z połączonych przesączów oddestylowano benzen w próżni. Pozostałość krystalizowano z etanolu (IIa—c).

3-metylo-4-karboetoksymetylo-1,2,4-triazol (VIIIc)

Do 3 g (IIc) dodano 6 g niklu Raneya w 30 ml bezwodnego etanolu i mieszając ogrzewano zawartość kolbki 4 godz. do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po odsączeniu i przemyciu niklu gorącym etanolem z połączo-

Tabela 1



Nr	R	R'	R''	Wy- daj- ność %	T. t.°	Analizy						Uwagi
						obliczono			otrzymano			
						% C	% H	% N	% C	% H	% N	
Ila	Ph	CH ₃	—CH ₂ COOC ₂ H ₅	53	80,5—81,5	56,29	5,45	15,15	56,49	5,65	15,65	
I Ib	Ph	Ph	—CH ₂ COOC ₂ H ₅	53	112,5—113,5	63,69	5,05	12,38	63,59	5,04	12,25	
I Ic	CH ₃	H	—CH ₂ COOC ₂ H ₅	70	178—178,5	41,77	5,51	20,88	41,40	5,34	20,89	Osad z HgCl ₂ i Pb(NO ₃) ₂ . Pochodna 2,4-dwunitrofeny- lowa ma t. t. 121—122° %C = 41,98 (42,50) %H = 3,38 (3,57) %N = 13,83 (13,95) * Odsiarkowanie → (VIIIc) o t. 78,5—79°
IIIa	Ph	CH ₃	—CH ₂ CONH—NH ₂	80	149,5—150	50,17	4,98	26,61	50,33	5,37	26,89	
IIIb	Ph	Ph	—CH ₂ CONH—NH ₂	76	165—166	59,06	4,66	21,53	59,40	4,62	21,80	
IIIc	CH ₃	H	—CH ₂ CONH—NH ₂	90	220—221	31,73	4,79	37,01	31,86	4,49	36,90	
IVa	Ph	CH ₃	—CH ₂ CONH ₂	86	229—230	53,25	4,88	28,41	53,21	4,98	28,13	
IVb	Ph	Ph	—CH ₂ CONH ₂	94	209—210	61,91	4,55	18,05	62,22	4,71	17,85	
IVc	CH ₃	H	—CH ₂ CONH ₂	94	241—242	34,87	4,68	32,54	34,56	4,77	32,11	
Va	Ph	CH ₃	—CH ₂ NH ₂ (pikrynian)		176	42,77	3,36	21,82	42,98	3,51	21,69	
VIa	Ph	CH ₃	—CH ₂ COOH	90	166—166,5	53,01	4,45	16,86	53,40	4,28	17,05	Pochodna p-bromofenacylo- wa ma t. t. 135° %C = 51,33 (51,59) %H = 2,51 (2,73) %N = 9,81 (9,50) *

VIIb	Ph	Ph	—CH ₂ COOH	95	197,5—198,5	61,73	4,21	13,50	61,57	4,53	13,45	Pochodna p-bromofenacylo- wa ma t. 83° %C = 56,42 (56,70) %H = 3,48 (3,57) %N = 7,98 (8,27) *
VIIc	CH ₃	H	—CH ₂ COOH	90	246—247	34,77	4,07	24,26	35,06	4,15	23,96	Pochodna p-bromofenacylo- wa ma t. 202—203° %C = 42,49 (42,17) %H = 3,29 (3,27) %N = 11,53 (11,35) * ton (IXc) o t. 110—111° (VIC z KHSO ₄) → tiolak-
VIIa	Ph	CH ₃	—CH ₂ CH ₂ OH	82	59—59,5	56,14	5,57	17,86	56,67	5,63	18,09	Pochodna 3,5-dwunitroben- zoesowa ma t. 163—164° %C = 50,62 (50,34) %H = 3,23 (3,52) %N = 16,65 (16,31) *
VIIb	Ph	Ph	—CH ₂ CH ₂ OH	78	93,8—94,3	64,64	5,05	15,47	64,40	5,08	15,04	Pochodna p-nitrobenzoesowa ma t. 135° %C = 61,85 (62,15) %H = 4,09 (4,08) %N = 12,76 (12,61) * Pochodna 3,5-dwunitroben- zoesowa ma t. 157—158° %C = 55,90 (56,21) %H = 3,29 (3,49) %N = 14,38 (14,25) *
VIIIc	CH ₃	—	—CH ₂ COOC ₂ H ₅	85	73,5—79	49,69	6,55	24,84	50,01	6,57	24,56	Połączenie z kwasem pikry- nowym ma t. 109—110° %C = 38,88 (39,21) %H = 3,41 (3,54) %N = 21,22 (21,10) *

* W nawiasach podano obliczoną procentową zawartość pierwiastków.

nych przesączów oddestylowano etanol w próżni. Pozostałość krystalizowano z bezwodnego benzenu. Otrzymano 2 g (=85% wydajności teoret.) związku o t.t. 78,5—79°. Połączenie z kwasem pikrynowym (otrzymane zwykłym sposobem) miało t.t. 109—110°.

N₃-karbonhydrazidometylopochodne (IIIa—c)

Przepis ogólny

Równomiarne ilości (IIa—c) i bezwodnego wodzianu hydrazyny w bezwodnym etanolu ogrzewano przez 3 godz. do wrzenia w kolbce pod chłodnicą zwrotną. Oddestylowano etanol w próżni do 1/3 objętości. Wypadły po oziębieniu osad odsączono i krystalizowano z etanolu.

N₃-karbonamidometylopochodne (IVa—c)

Przepis ogólny

0,5 g (IIa—c) w 10 ml 28% alkoholowego roztworu amoniaku ogrzewano w zatopionej rurze przez 10 godz. w temp. 80—90°. Po oziębieniu wypadły osad odsączono i krystalizowano z etanolu.

1-metylo-3-fenyl-4-aminometylo- -1,2,4-triazol-5 (Va)

Do 6 g (IVa) umieszczonego w kolbie stożkowej dodano 4 g (=1,3 ml) bromu, a następnie do ochłodzonego ciemnoczerwonego roztworu dodano małymi porcjami przy energicznym wstrząsaniu 50 ml 10% roztworu ługu sodowego do uzyskania jasnożółtego, trwałego zabarwienia roztworu. Tak otrzymany roztwór bromoamidu wkroplono do roztworu 15 g ługu sodowego w 50 ml wody w temperaturze nie wyższej niż 70°. Po dodaniu całej ilości bromoamidu całość ogrzewano 15 min. w temp. 65—70°, a następnie poddano destylacji z parą wodną. Destylat wysolono i wyeterowano. Z roztworu eterowego wysuszonego bezwodnym siarczanem sodu oddestylowano eter. Oleistą pozostałość przeprowadzono zwykłym sposobem w połączenie z kwasem pikrynowym, które przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano produkt o t.t. 176°.

N₃-karboksymetylopochodne (VIa—c)

Przepis ogólny

1 g (IIa—c) w 10 ml 10% roztworu ługu sodowego ogrzewano przez 2 godz. w kolbce pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu roztwór zakwaszo-

no rozcieńczonym kwasem solnym na papierek Kongo. Wypadły osad odsączono i krystalizowano z rozcieńczonego etanolu (1:1). Otrzymane związki scharakteryzowano przeprowadzając je zwykłym sposobem w estry p-bromofenacylowe (VIa—c).

Tiolakton 3-metylo-4-karboetoksymetylo-
-1,2,4-triazolotiolu-5 (IXc)

1 g (VIc) i 1 g kwaśnego siarczanu potasu dokładnie roztarto w moździerzu, wymieszano i ogrzewano na łaźni olejnej w kolbce pod chłodnicą zwrotną, podnosząc stopniowo przez 1 godz. temp. do 202°, a następnie przez 8 godz. — w temp ok. 200°. Produkt reakcji ekstrahowano gorącym bezwodnym etanolem. Odsączono kwaśny siarczan potasu. Roztwór alkoholowy dwukrotnie odbarwiono węglem i oddestylowano etanol w próżni. Z pozostałego gęstego oleju wysublimowano w próżni (pompa wodna) w temp. 60—70° przez 8 godz. właściwy produkt (IXc). Otrzymano 0,4 g = 50% wyd. teoret. krystalicznej substancji o t.t. 110—111°. Związek okazał się higroskopijny.

N₃-β-hydroksyetylopochodne (VIIa, b)

Przepis ogólny

W kolbce trójszyjnej z chłodnicą zwrotną, mieszadłem i wkraplaczem do 0,01M+10% nadmiaru wodorku glinowo-litowego, przykrytego 10 ml bezwodnego eteru dwuetylowego, wkroplono podczas mieszania 0,01M (IIa, b) częściowo rozpuszczonego w ok. 100 ml bezwodnego eteru dwuetylowego. Następnie zawartość kolbki, mieszając, ogrzewano przez 9 godz. do wrzenia. Ostudzoną zawartość kolbki zadano następnie po kropli wodą, potem rozcieńczonym kwasem siarkowym aż do rozpuszczenia osadu. Warstwę eterową oddzielono, wodną wyeterowano. Z połączonych roztworów eterowych, wysuszonych bezwodnym siarczanem sodu, oddestylowano eter. Pozostałość krystalizowano z rozcieńczonego etanolu (1:1). Otrzymane związki scharakteryzowano przeprowadzając je zwykłym sposobem w estry 3,5-dwunitrobenzoesowe.

PIŚMIENNICTWO

1. Bany T.: Roczn. Chem. **42**, 247 (1968).
2. Bany T., Dobosz M.: Roczn. Chem. **46**, 1123 (1972).
3. Johnson T. B., Rentrew H. W.: J. Am. Chem. Soc. **47**, 242 (1925).
4. Pinner A.: Ber. **27**, 997 (1894).
5. Oberhummer W.: Monatsh. **63**, 285 (1933).

РЕЗЮМЕ

Исследовали реакцию солянокислых солей амидразонов (Ia-c) с изороданом карбэтоксиметила. Эту последнюю субстанцию, хорошо смешанную с (Ia-c), нагревали в течение 20 часов при температуре 100—115°. Остывший продукт реакции экстрагировали бензолом; из высушенного безводным сульфатом натрия бензолового раствора отогнали растворитель, а остатки кристаллизировали без этанола. Полученные продукты являются N₃-карбэтоксиметилопроизводными одно- и двузамещенного 1,2,4-триазолтиона-5 (IIa-c). С полученными соединениями провели реакции эфиров карбоновой кислоты.

Подробное описание вышеуказанных реакций: солянокислая соль 1-метил-бензамидразона (Ia), конденсированная изороданом карбэтоксиметила, дала с 53% выходом 1-метило-3-фенило-4-карбэтоксиметило-1,2,4-триазолтион-5 (IIa) с т. пл. 80,5—81,5°. Солянокислая соль 1-фенилбензамидразона (Ib) в этих самых условиях дала с 53% выходом 1,3-дифенило-4-карбэтоксиметило-1,2,4-триазолтион-5 (IIb) с т. пл. 112,5—113,5°, а солянокислая соль ацетамидразона (Ic) с изороданом карбэтоксиметила дала с 70% выходом 3-метило-4-карбэтоксиметило-1,2,4-триазолтион-5 (IIc) с т. пл. 178—178,5°.

(IIa-c) с 100% безводным гидратом гидразина были переведены в N₃-карбонгидразидометилопроизводные (IIIa-c) и для: (IIIa) т. пл. 149,5—150° (80% выхода), (IIIb) т. пл. 165—166° (76% выхода), (IIIc) т. пл. 220—221° (90% выхода).

(IIa-c), подогреваемые в затопленной трубе со спиртовым раствором аммиака, дали N₃-карбонамидометилопроизводные (IVa-c): (IVa) с т. пл. 229—230° (86% выхода), (IVb) с т. пл. 209—210° (94% выхода), (IVc) с т. пл. 241—242° (94% выхода).

(IVc) под влиянием брома и натрового щелока был переведен (перегруппировка Гофмана) в N₃-аминометилопроизводную 1-метило-3-фенило-1,2,4-триазолтиона-5 (Va), который был в форме соединения прикриновой кислотой, с т. пл. 176°.

(IIa-c), гидролизованные в щелочной среде, дали N₃-карбоксиметилопроизводные 1,2,4-триазолтиона-5 (VIa-c): 1-метило-3-фенило-4-карбоксиметило-1,2,4-триазолтион-5 (VIa) с т. пл. 166—166,5° (90% выхода) (p-бромфенациловый эфир имеет т. пл. 135°), 1,3-дифенило-4-карбоксиметило-1,2,4-триазолтион-5 (VIb) с т. пл. 197,5—198,5° (95% выхода) (p-бромфенациловой эфир имеет т. пл. 83°) и 3-метило-4-карбоксиметило-1,2,4-триазолтиол-5 (VIc) с т. пл. 246—247° (90% выхода) (p-бромфенациловый эфир имеет т. пл. 202—203°).

Последнюю субстанцию нагревали в течение 8 часов с KHSO₄ при температуре 200°, потом обрабатывали безводным этанолом; после

отфильтровывания нерастворимых элементов и отгонки этанола в вакууме из маслянистого остатка высублимовали в вакууме (10 мм Hg) соединение (IXc), т. пл. 110—111°, которое является тиолактионом (VIc). Соединение является гигроскопичным.

(IIa), восстановленный LiAlH_4 , дал 1-метило-3-фенило-4-бета-гидроксиэтило-1,2,4-триазолтион-5 (VIIa) с т. пл. 59—59,5° (82% выхода) (3,5-динитробензоэсан имеет т. пл. 163—164°), а (IIb) в этих условиях дал 1,3-дифенило-4-бета-гидроксиэтило-1,2,4-триазолтион-5 (VIIb) с т. пл. 93,8—94,3° (78% выхода) (p-нитробензоэсан имеет т. пл. 135°, а 3,5-динитробензоэсан — 157—158°).

(IIa), десульфурированный никелем Raney, дал 3-метило-4-карбэтоксиметило-1,2,4-триазол (VIIIa) с т. пл. 78,5—79° (85% выхода). Соединение с пикриновой кислотой имеет т. пл. 109—110°.

SUMMARY

The reaction of amidrazones hydrochlorides (Ia—c) and carbethoxymethylisothiocyanate was investigated. The latter substance mixed well with (Ia—c) was heated at 100—115° during 20 hours. The cold solid was extracted with hot benzene, the extracts were then dried with anhydrous sodium sulfate, the benzene was removed and the residue crystallized from ethanol. The products obtained (IIa—c) were N_3 -carbethoxymethyl derivatives of one- and two-substituted 1,2,4-triazolethion-5. The main reactions of carboxylic acid were made, namely:

1-methyl-benzamidrazone hydrochloride (Ia) condensed with carbethoxymethylisothiocyanate gave 1-methyl-3-phenyl-4-carbethoxymethyl-1,2,4-triazolethion-5 (IIa), m.p. 80.5—81.5° (53% yield). 1-phenyl-benzamidrazone hydrochloride (Ib) gave, in the same way, 1,3-diphenyl-4-carbethoxymethyl-1,2,4-triazolethion-5 (IIb) m.p. 112.5—113.5° (53% yield) and acetamidrazone hydrochloride (Ic) with carbethoxymethylisothiocyanate gave 3-methyl-4-carbethoxymethyl-1,2,4-triazolethiol-5 (IIc) m.p. 178—178.5° (70% yield).

(IIa—c) treated with 100% hydrazine hydrate gave N_3 -carbethoxymethyl hydrazines (IIIa—c): (IIIa) m.p. 149.5—150° (80% yield), (IIIb) m.p. 165—166° (76% yield), and (IIIc) m.p. 220—221° (90% yield).

(IIa—c) treated with ethanolic ammonia in a sealed tube gave N_3 -carbethoxymethyl amides (IVa—c): (IVa) m.p. 229—230° (86% yield), (IVb) m.p. 209—210° (94% yield), and (IVc) m.p. 241—242° (94% yield).

(IVc) treated with bromine in alkaline medium (Hofmann rearrangement) gave N_3 -aminomethyl derivative of 1-methyl-3-phenyl-1,2,4-triazolethion-5 (Va), isolated as picrate, m.p. 176°.

(IIa—c) after alkaline hydrolysis gave N_3 -carboxymethyl derivatives

of 1,2,4-triazolethion-5 (VIa—c): 1-methyl-3-phenyl-4-carboxymethyl-1,2,4-triazolethion-5 (VIa) m.p. 166—166.5° (90% yield) (p-bromophenacyl ester m.p. 135°), 1,3-diphenyl-4-carboxymethyl-1,2,4-triazolethion-5 (VIb) m.p. 197.5—198.5° (95% yield) (p-bromophenacyl ester m.p. 83°) and 3-methyl-4-carboxymethyl-1,2,4-triazolethiol-5 (VIc) m.p. 246—247° (90% yield) (p-bromophenacyl ester m.p. 202—203°). The latter substance (VIc) heated with KHSO_4 at 200° for 8 hours was then treated with super dry ethanol. After removing the insoluble solid and evaporating ethanol in the vacuum, the sublimate (IXc) m.p. 110—111° was obtained from the oily residue in the vacuum (10 mm Hg), which was the thiolacton of (VIc) and which appeared to be very hygroscopic.

(IIa) treated with LiAlH_4 in ether gave 1-methyl-3-phenyl-4-beta-hydroxyethyl-1,2,4-triazolethion-5 (VIIa) m.p. 59—59.5° (82% yield) (3,5-dinitrobenzoic acid ester m.p. 163—164°), and (IIb) gave, in the same way, 1,3-diphenyl-4-beta-hydroxyethyl-1,2,4-triazolethion-5 (VIIb) m.p. 93.8—94.3° (78% yield) (p-nitrobenzoic acid ester m.p. 135° and 3,5-dinitrobenzoic acid ester m.p. 157—158°).

(IIa) desulphurized with Raney nickel gave 3-methyl-4-carbethoxymethyl-1,2,4-triazole (VIIIa) m.p. 78.5—79° (85% yield), picrate m.p. 109—110°.