

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XXXI/XXXII, 27

SECTIO AA

1976/1977

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

Tadeusz BANY, Maria SANTUS

Badania w dziedzinie 3-alkilo-4- α -pirydylo-1,2,4-triazolotiolu-5

Исследования в области 3-алкил-4- α -пиридил-1,2,4-триазола-5

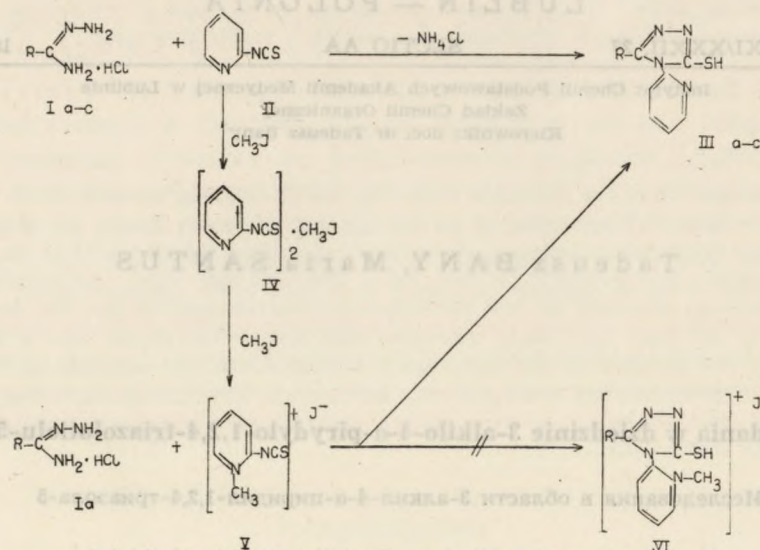
Investigation of 3-Alkyl-4- α -Pyridil-1,2,4-Triazolothiol-5

W oparciu o nową metodę syntezy pochodnych układu 1,2,4-triazolu, polegającą na reakcji soli amidrazonów z izotiocyjanianami alifatycznymi i aro.natycznymi [1], otrzymaliśmy nowe, nie opisane dotąd 3,4-dwupodstawione pochodne 1,2,4-triazolotiolu-5, zawierające w pozycji 4 rodnik α -pirydylowy. Jak wynika ze wzoru otrzymanych związków, reakcje z jodem metylu mogą zachodzić zarówno na atomach azotu pierścienia triazolowego, jak też przy azocie podstawnika α -pirydylowego. Mogą również powstawać S-metylowe pochodne.

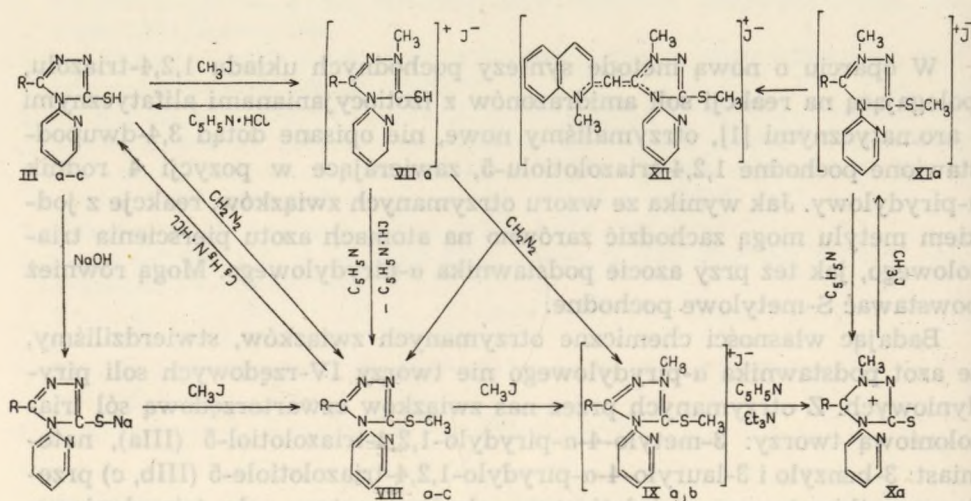
Badając własności chemiczne otrzymanych związków, stwierdziliśmy, że azot podstawnika α -pirydylowego nie tworzy IV-rzędowych soli pirydyniowych. Z otrzymanych przez nas związków czwartorzędową sól triazoloniową tworzy: 3-metylo-4- α -pirydylo-1,2,4-triazolotiol-5 (IIIa), natomiast: 3-benzylo i 3-laurylo-4- α -pirydylo-1,2,4-triazolotiole-5 (IIIb, c) przede wszystkim tworzą metylotioetery, dopiero potem sole triazoloniowe. Reakcje soli amidrazonów z izotiocyjanianem α -pirydylowym oraz całokształt przeprowadzonych badań obrazują załączone schematy 1 i 2.

Chlorowodorki amidrazonów [2, 3] i izotiocyjanian α -pirydylowy [4] otrzymaliśmy według metod podanych w literaturze. Reakcję prowadziliśmy ogrzewając 10 godz. molowe ilości soli amidrazonów z izotiocyjanianem α -pirydylowym w temp. 100—105°C. Otrzymane produkty reakcji scharakteryzowaliśmy jako pochodne S-2,4-dwunitrofenylowe i za pomocą krzywych spektrofotometrycznych w ultrafiolecie. Widma pochłaniania

Schemat 1



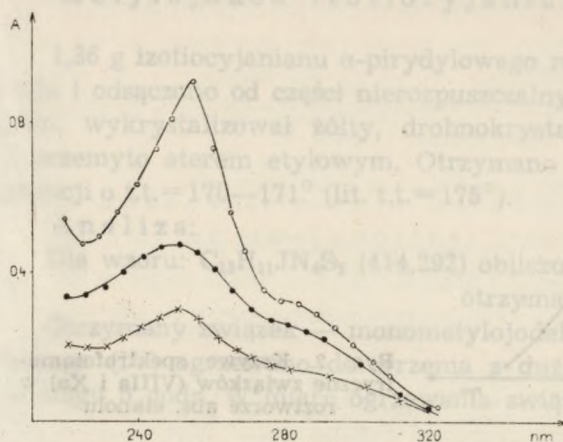
Schemat 2



a = $-\text{CH}_3$
 b = $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 c = $-\text{n-C}_{12}\text{H}_{25}$

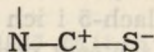
w zakresie nadfioletu alkoholowych roztworów wszystkich trzech związków są bardzo podobne z pasmem w zakresie krótkofalowym $\lambda_{\text{max}} = 250-255$ nm. Zmiana rodnika powoduje jedynie zmniejszenie absorpcji w tym przedziale.

Związki (IIIa-c) poddaliśmy reakcji z jodkiem metylu według ogół-



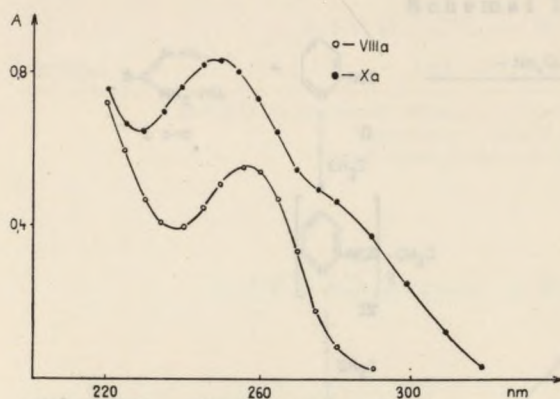
Ryc. 1. Krzywe spektrofotometryczne związków (IIIa—c), $c = 5 \cdot 10^{-5}$ M w abs. etanolu

nego przepisu na otrzymywanie czwartorzędowych soli amoniowych. Stwierdziliśmy, że związki (IIIb, c) na zimno z jodkiem metylu nie reagują, ogrzewane zaś przechodzą w odpowiednie tioetery (VIIIa—c), których budowę ustaliliśmy, przeprowadzając proces odmetylowania za pomocą suchego chlorowodoru pirydyny. Związki (VIIIa—c) otrzymaliśmy również w reakcji tioli (IIIa—c) z dwuazometanem i w reakcji soli sodowych tioli z jodkiem metylu. Na zimno w eterowym roztworze bardzo łatwo reaguje z jodkiem metylu tylko związek (IIIa), tworząc rozpuszczalne w wodzie połączenie (VIIa). Analiza widma IR dla związku (VIIa) wskazuje na obecność ugrupowania: $\text{N} \quad 1590 \text{ cm}^{-1}$ i $\text{—N}^+ \text{—} 3170 \text{ cm}^{-1}$.



Aby odpowiedzieć na pytanie, czy reakcji z jodkiem metylu uległ azot z podstawnika α -pirydylowego, czy z pierścienia triazolu, przeprowadziliśmy w czwartorzędową sól pirydyniową izotiocyanian α -pirydylowy (V) i poddaliśmy ją kondensacji z chlorowodorkiem acetamidrazonu. W wyniku reakcji nie otrzymaliśmy spodziewanego związku (VI) lecz (IIIa).

Związek (VIIa) stapiany z suchym chlorowodorkiem pirydyny przechodzi w związek macierzysty (IIIa), ogrzewany zaś z suchą pirydyną przegrupowuje się do tioeteru (VIIIa). W reakcji dwuazometanu z połączeniem (VIIa) otrzymaliśmy dwa produkty, główny produkt reakcji (60% wyd. teoret.) okazał się identyczny ze związkiem (VIIIa), drugi (30% wyd. teoret.) zidentyfikowaliśmy jako jodek 1,3-dwumetylo-4- α -pirydylo-5-metylotio-1,2,4-triazoloniowy (IXa). Ten sam związek otrzymaliśmy w reakcji tioeterów (VIIIa, b) z jodkiem metylu. Połączenie (IXa) ogrzewane z suchą pirydyną w obecności trójetiloaminy tworzy związek o charakterze



Ryc. 2. Krzywe spektrofotometryczne związków (VIIIa i Xa) w roztworze abs. etanolu

mezojonowym (Xa). Maksimum absorpcji tego związku (Xa) przypada w rejonie 2500 Å (ryc. 2), co jest zgodne z danymi literaturowymi [5]. Ten związek (Xa) reaguje gwałtownie z jodkiem metylu, dając jodek 2,3-dwumetylo-4- α -pirydylo-5-metylotio-1,2,4-triazoloniowy (XIa), który ogrzewany z pirydyną przechodzi znów w związek mezojonowy (Xa). Zgodnie z tym, że czwartorzędowe sole tworzone przez pochodne triazoli uaktywniają sąsiednią grupę C—CH₃, związek (XIa) powinien tworzyć z heterocyklicznymi czwartorzędowymi solami barwniki typu cyjanin. Rzeczywiście związek (XIa) w odróżnieniu od związków (VIIa i IXa) z metyljodkiem chinaldyny daje brązowoczerwony barwnik (XII).

Cykl przemian przedstawiony na schemacie 2 pozwala twierdzić, że reakcje tworzenia czwartorzędowych soli w badanych związkach: 3-alkilo-4- α -pirydylo-1,2,4-triazolotiolach-5 i ich pochodnych zachodzą na pierścieniu triazolu, nie tworzy zaś ich azot podstawnika α -pirydylowego.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

3-alkilo-4- α -pirydylo-1,2,4-triazolotiol-5 (IIIa—c)

Przepis ogólny. Mieszaninę molarnych ilości chlorowodorków amidrazonów (Ia—c) i izotiocyjanianu α -pirydylowego (II), ogrzewano 10 godz. w łaźni olejowej w temp. 105°C. Ostygły stop ekstrahowano gorącym suchym acetonem. Po odsączeniu salmiaku (produkt uboczny reakcji), przesącz odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość rozpuszczano w 2% roztworze NaOH. Przesącz alkaliczny zakwaszano 50% kwasem octowym, a wytrącony osad przekrystalizowano z metanolu.

Metylojodek izotiocyjanianu α -pirydylowego

1,36 g izotiocyjanianu α -pirydylowego rozpuszczono w 3 ml jodku metylu i odsączono od części nierozpuszczalnych (ślady). W przesączu po 10 min. wykrył się żółty, drobnokrystaliczny osad, który odsączono i przemyto eterem etylowym. Otrzymano 2,5 g (90% wyd. teoret.) substancji o t.t. = 170—171° (lit. t.t. = 175°).

Analiza:

Dla wzoru: $C_{13}H_{11}N_4S_2$ (414,292) obliczono: 13,52% N;

otrzymano: 13,32% N.

Otrzymany związek — monometylojodek bis-izotiocyjanianu α -pirydylowego (IV) ogrzewano do wrzenia z dużym nadmiarem jodku metylu w ciągu 5 godz. W miarę ogrzewania związek przybierał barwę ceglastą

Tabela 1

Związek	Wyd. %	T.t. °C	Analizy %						Uwagi
			obliczono			otrzymano			
			C	H	N	C	H	N	
IIIa	70	201—202	49,97	4,19	29,14	49,76	4,04	29,60	pochodna 2,4-dwunitro-fenyłowa t.t.=153—154°, %N=23,83 (23,46)
IIIb	35	247—248	62,66	4,51	20,90	62,91	4,32	20,99	pochodna 2,4-dwunitro-fenyłowa t.t.=167—168°, %N=19,17 (19,34)
IIIc	80	119—120	65,85	8,72	16,17	66,11	8,71	15,84	pochodna 2,4-dwunitro-fenyłowa t.t.=111—112°, %N=16,08 (16,39)
VIIa	95	169—170	32,35	3,02	16,76	32,72	2,95	16,75	połączenie z kwasem pikrynowym t.t.=150—151°, %N=22,24 (22,52)
VIIIa	65	109—110	—	—	27,16	—	—	26,89	—
VIIIb	90	111—112	—	—	19,84	—	—	19,95	związek otrzymano w reakcji związku IIIb z dwuazometanem
VIIIc	80	73—74	—	—	15,54	—	—	15,53	związek otrzymano w reakcji związku IIIb z dwuazometanem
IXa	85	151—152	—	—	16,09	—	—	16,29	—
IXb	50	165—166	—	—	13,20	—	—	12,98	—
Xa	40	131—132	—	—	27,16	—	—	26,89	—
XIa	95	128—129	—	—	16,09	—	—	15,97	—
XII	5	155—157	—	—	14,31	—	—	13,80	—

Osad odsączono (V) i przemyto małą ilością eteru etylowego. T.t.=150—151°.

Analiza:

Dla wzoru: $C_7H_7N_2S$ (278,116) obliczono: 10,07% N;

otrzymano: 10,50% N.

Kondensacja chlorowodorku acet-amidrazonu (Ia) z metylojodkiem izotiocyanianu α -pirydylowego (V)

1,4 g (5 mM) świeżo otrzymanego związku (V) dokładnie wymieszano z 0,55 g (5 mM) związku (Ia) i ogrzewano w temp. 100° przez 1 godz., a następnie 2 godz. w temp. 85—90°. Żywicowatą masę ekstrahowano suchym acetonem. Ekstrakt acetonowy zagęszczono i dodano wody. Wytrącony osad odsączono i przekrystalizowano z metanolu. Związek okazał się substancją (IIIa), zmieszany bowiem z nią nie dawał depresji temperatury topnienia.

Jodek 1,3-dwumetylo-4- α -pirydylo-5-tio- -1,2,4-triazoloniowy (VIIa)

0,96 g (5 mM) związku (IIIa) rozpuszczono w absolutnym eterze i zadano 2,8 g jodku metylu. Po 24 godz. utworzony biały osad o t.t.=169—170° (1,59 g=95,4% wyd. teoret.), odsączono i przemyto suchym eterem.

Analiza:

Dla wzoru: $C_9H_{11}N_4S$ (334,183)

obliczono: 32,35% C, 3,010% H, 16,76% N;

otrzymano: 32,72% C, 2,951% H, 16,75% N.

3-alkilo-4- α -pirydylo-5-metylotio-1,2,4-triazol (VIIIa—c)

Przepis ogólny. Do 0,4 g NaOH rozpuszczonego w 20 ml absolutnego etanolu dodano 0,96 g (5 mM) związku (IIIa—c). Do otrzymanego roztworu dodano porcjami, mieszając 1,4 g jodku metylu. Po 1 godz. roztwór zagęszczono, dodano 30 ml wody i wydzielony, bezpostaciowy związek wyekstrahowano eterem. Z roztworu eterowego, wysuszonego bezw. $MgSO_4$, oddestylowano eter, pozostałość krystalizowano z mieszaniny eteru etylowego i naftowego (1+1).

Odmetylowanie tioeterów (VIIIa—c)

Tioetery (0,1 g) mieszano z suchym chlorowodorkiem pirydyny (0,6 g) i ogrzewano w temp. 180° do pierwszej zmiany barwy. Stop o barwie lek-

ko brunatnej rozpuszczono w wodzie, doprowadzono do $pH=6$ za pomocą 50% kwasu octowego. Wytrącony osad krystalizowano z metanolu. Na podstawie t.t. i mieszanych punktów topnienia stwierdzono, że otrzymane związki są identyczne ze związkami (IIIa—c).

Reakcja związku (VIIa) z pirydyną

0,4 g związku (VIIa) rozpuszczono w 1 ml suchej pirydyny i ogrzewano na wrzącej łaźni wodnej 1 godz. Oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem pirydynę, suchą pozostałość rozpuszczono w kilku kroplach abs. etanolu i dodano 20 ml eteru etylowego, odsączono wytrącony osad (jodowodorek pirydyny). Przesącz eterowy zagęszczono do 1/4 objętości i dodano 5 ml eteru naftowego. Otrzymany związek zidentyfikowano na podstawie t.t. i mieszanego punktu topnienia jako tioeter (VIIIa).

Reakcja związku (VIIa) z chlorowodorkiem pirydyny

0,5 g związku (VIIa) stapiano z 1 g suchego chlorowodoru pirydyny w temp. 150° przez 15 min., a następnie ogrzewano jeszcze 3 godz. w temp. 120° . Po ostudzeniu do stopu dodano wody, wytrącony osad odsączono i przekrystalizowano z metanolu. Otrzymany związek okazał się identyczny ze związkiem (IIIa).

Reakcja związku (VIIa) z dwuazometanem

0,8 g związku (VIIa) zadano ostrożnie roztworem eterowym dwuazometanu (otrzymanym z 1 g nitrozometylomocznika). Reakcja zachodzi bardzo gwałtownie. Po 24 godz. stania w temp. pokojowej odsączono nierozpuszczony osad i oczyszczono przez krystalizację z bardzo małej ilości abs. etanolu. Otrzymano 0,27 g (=30% wyd. teoret.) związku o t.t. $151-152^{\circ}$ (IXa). Przesącz eterowy odparowano do sucha na łaźni wodnej i pozostałość (białe igły) krystalizowano z mieszaniny eteru naftowego i etylowego (1+1). Otrzymano 0,34 g (=68% wyd. teoret.) związku (VIIIa).

Jodek 1-metylo-3-R-4- α -pirydylo-5- -metylotio-1,2,4-triazoloniowy (IXa, b)

0,5 g związku (VIIIa, b) rozpuszczono w 3 ml jodku metylu i pozostawiono na 12 godz. w temp. pokojowej (w przypadku związku VIIIb roztwór należy ogrzewać do wrzenia przez 8 godz.). Wytrącony osad (IXa, b) odsączono i przemyto suchym eterem etylowym.

Otrzymywanie związku mezojonowego (Xa)

1 g związku (Xa) rozpuszczono w 10 ml suchej pirydyny i dodano 5 kropli trójetiloaminy. Roztwór ogrzewano do wrzenia przez 7 godz. Oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem pirydynę, a do pozostałości dodano wody. Osad odsączono i krystalizowano z eteru etylowego. Białe igły o t.t. = 131—132° z wydajnością 40%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_9H_{10}N_4S$ (206,269) obliczono: 27,16% N;

otrzymano: 26,89% N.

Jodek 2,3-dwumetylo-4- α -pirydylo-5- -metylotio-1,2,4-triazoloniowy (XIa)

0,5 g związku (Xa) rozpuszczono w 1 ml jodku metylu. Po 15 min. z roztworu wykrystalizowuje biały, lśniący osad związku (XIa). T.t. = 128—129°.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{10}H_{13}N_4S$ (348,21) obliczono: 16,09% N;

otrzymano: 15,97% N.

Reakcja związku (XIa) z pirydyną

0,5 g związku (XIa) rozpuszczono w 3 ml suchej pirydyny i ogrzewano do wrzenia 1 godz. Oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem pirydynę. Pozostałość przekrystalizowano z eteru etylowego. Otrzymany związek okazał się identyczny ze związkiem (Xa) (na podstawie temp. topnienia, mieszanego punktu topn. i widma w zakresie ultrafioletu).

Reakcja związku (XIa) z metylojodkiem chinaldyny

0,5 g związku (XIa) i 0,3 g metylojodku 2-metylochinoliny rozpuszczono na ciepło w 10 ml abs. etanolu. Do roztworu dodano 1 ml trójetiloaminy i 1 ml pirydyny. Roztwór stopniowo przybierał barwę czerwono-brązową. Całość pozostawiono w temperaturze pokojowej na okres 5 dni, następnie zawartość kolbki wlało do 4% roztworu jodku potasu i przesączono. Przesącz czerwono-brązowy wyekstrahowano $CHCl_3$. Ekstrakt chloroformowy wysuszono węglanem potasu i oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość przekrystalizowano z abs. etanolu. W celu lepszej krystalizacji dodawano kilka kropel eteru etylowego. Po oziębieniu wydzielił się osad barwnika w postaci drobnych, czarnych kryształków. Ich roztwór alkoholowy ma barwę czerwono-brązową.

PIŚMIENNICTWO

1. Bany T.: *Roczniki Chem.* **42**, 247 (1968).
2. Oberhummer W.: *Monatsh.* **63**, 285 (1933).
3. Kauffmann T., Spaude S., Wolf D.: *Ber.* **97**, 3433 (1964).
4. Fairfull A. E. S., Peak D. A.: *J. Chem. Soc.* 796—802 (1955).
5. Duffin G. F., Waddington E.: *J. Chem. Soc.* 3799 (1959).

РЕЗЮМЕ

В реакции солянокислых солей амидразонов (I) с α -пиридиловым изорода-новоаллиловым эфиром (II) получено 3-R-4- α -пиридил-1,2,4-триазолтиол-5 (III a—c) (a) $R = -CH_3$, 70% вых., т.пл. 201—202°; (б) $R = CH_2C_6H_5$, 35% вых., т.пл. 247—248°; (в) $R = n-C_{12}H_{25}$, 80% вых., т.пл. 119—120°.

Полученные соединения (III a—c) при помощи реакций с йодометаном и диазометаном переведены в метилтиозфиры (VIII): (a) $R = CH_3$, 65% вых., т.пл. 109—110°; (б) $R = -CH_2C_6H_5$, 90% вых., т.пл. 111—112°; $R = n-C_{12}H_{25}$, 80% вых., т.пл. 73—74°; а также триазолониевые соли (VII a): (a) $R = -CH_3$, 95% вых., т.пл. 169—170°, (IX a, 1): (a) $R = CH_3$, 85% вых., т.пл. 151—152°; (б) $R = CH_2C_6H_5$, 50% вых., т.пл. 165—166°. Соединения (VIIa) и (VIIIa), сплавленные с сухой солянокислой солью пиридина, перешли в соединение (IIIa). Соединение (VIIa) при подогреве с пиридином переходило в соединение (VIIIa), а в реакции с диазометаном дало смесь соединений (VIIIa), 60% вых. и (IX), 30% вых. Соединение (IXa) при подогреве со смесью пиридина и триэтиламина дало соединение (Xa), 40% вых., т.пл. 131—132°, которое вступает в реакцию с йодистым метилом и дает триазолониевую соль (XIa), 95% вых., т.пл. 128—129°. При подогреве этой соли (XIa) с пиридином получено снова соединение (Xa), а с йодометаном хинальдина она дала красно-коричневый цианиновый краситель (XII), 5% вых., т.пл. 155—157°.

SUMMARY

In the reaction of amidrazones hydrochlorides (I) with α -pyridil isothiocyanate (II) the following compounds were obtained: 3-R-4- α -pyridil-1,2,4-triazolthiol-5 (III a—c) (a) $R = CH_3$, yield 70%, m.p. 201—202°; (b) $R = CH_2C_6H_5$ (35%) m.p. 247—248°; (c) $R = n-C_{12}H_{25}$ (80%) m.p. 119—120°.

Thus obtained compounds (III a—c) were in the reaction with methyl iodide and with diazomethane transferred into methylthioethers (VIII a—c): (a) $R = CH_3$ (65%) m.p. 109—110°; (b) $R = CH_2C_6H_5$ (90%) m.p. 111—112°; (c) $R = n-C_{12}H_{25}$ (80%) m.p. 73—74°; and triazononium salts (VII a): (a) $R = CH_3$ (95%) m.p. 169—170° and (IX a, b): (a) $R = CH_3$ (85%) m.p. 151—152°; (b) $R = CH_2C_6H_5$ (50%) m.p. 165—166°. Compounds (VII a) and (VIII a) sintered with dry pyridine hydrochloride are transferred into compound (III a). (VII a) heated with pyridine gave (VIII a) and in the reaction with diazomethane forms a mixture of (VIII a) (60%) and (IX a) (30%). (IX a) heated with a mixture of pyridine and triethylamine is transferred into mezoionic compound (Xa) (40%) m.p. 131—132°, which reacts rapidly with methyl iodide forming triazononium salt (XI a) (95%) m.p. 128—129°. This salt (XI a) heated with pyridine is transferred back again into compound (X a), whereas with quinaldinium methyl iodide it forms a red-brown cyanine dye (XII) (5%) m.p. 155—157°.

