

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

Tadeusz BANY, Maria DOBOSZ

**Badania w dziedzinie pochodnych 1,2,4-triazolotionu-5.
VII. Aminometylowanie pochodnych 1,2,4-triazolotionu-5**

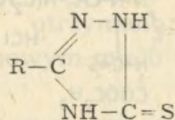
Исследование в области производных 1,2,4-триазолтиона-5.
VII. Аминометилование производных 1,2,4-триазолтиона-5

Studies on the Derivatives of 1,2,4-Triazolethion-5. VII. Aminomethylation Reaction of 1,2,4-Triazolethion-5 Derivatives.

Reakcja Mannicha znalazła szerokie zastosowanie w syntezie organicznej [1, 2, 3]. W wyniku tej reakcji następuje elektrofilowe podstawienie ruchliwego atomu wodoru związanego z atomem węgla lub azotu N-podstawioną resztą aminometylową. Wiele związków organicznych przeprowadzonych w zasady Mannicha daje korzystny efekt farmakologiczny. W lecznictwie znalazły zastosowanie zasady Mannicha jako pochodne tetracyklin [4], teofiliny [5], amidu kwasu pirazynokarboksyłowego [6].

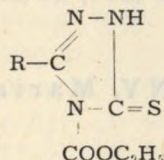
Zasadę Mannicha można otrzymać tylko wtedy, gdy użyta amina ma charakter bardziej nukleofilowy niż związek posiadający ruchliwy atom wodoru. W innym wypadku następuje tylko reakcja z aldehydem mrówkowym. Stosunki te zależą w dużej mierze od kwasowości środowiska reakcji, ponieważ składnik zawierający ruchliwy atom wodoru i amina wykazują różną zależność charakteru nukleofilowego od wartości *pH*. Dla każdej reakcji Mannicha istnieje optymalna wartość *pH*.

W poprzedniej pracy [7], badając własności pochodnych 1,2,4-triazolotionu-5 o wzorze:



gdzie $\text{R}=\text{CH}_3, \text{Ph}$

poddaliśmy te związki reakcji aminometylowania, używając różnych amin drugorzędowych i zmieniając warunki reakcji. W każdym przypadku otrzymaliśmy te same pochodne N_1, N_3 -dwohydroksymetylowe. Ponieważ więc na tych związkach nie udało się przeprowadzić reakcji aminometylowania, celowe wydaje się sprawdzenie możliwości tworzenia zasad Manicha na ich produktach wyjściowych o wzorze:

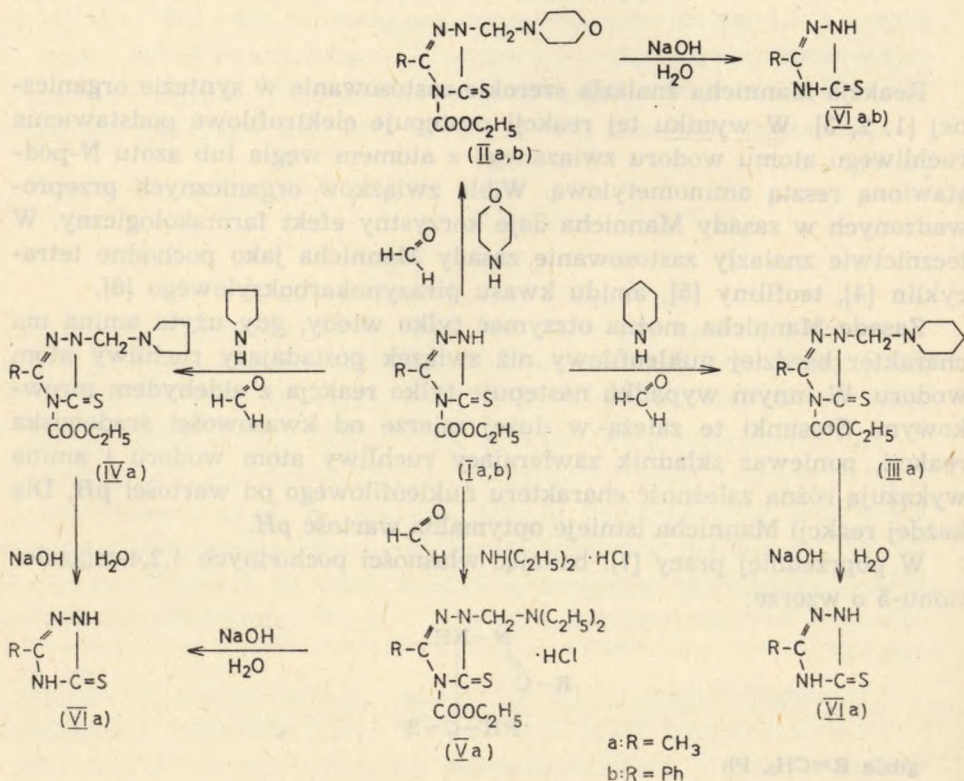


gdzie $R = \text{CH}_3, \text{Ph}$

W poprzednich pracach [8] udowodniliśmy na podstawie reakcji chemicznych i analizy widmowej w podczerwieni, że związki te występowały wyłącznie w formie tionowej.

W niniejszej pracy przeprowadziliśmy aminometylowanie tych związków, stosując następujące aminy: morfolina, piperodyna, pirolidyna i chlo-

Schemat



a: $R = \text{CH}_3$
b: $R = \text{Ph}$

rowoderek dwuetyloaminy. Wszystkie reakcje umieszczone zostały na schemacie.

Pochodne 4-karboetoksy-1,2,4-triazolotionu-5 (Ia, b) otrzymaliśmy metodą opisaną w literaturze [8] przez kondensację chlorowodorku acetamidrazonu [9] i chlorowodorku benzamidrazonu [10] z izotiocyanomrówczanem etylu [11].

Produkty potrzebne do reakcji aminometylowania braliśmy w stosunku 1 : 1 : 1.

Reakcje z morfoliną, piperydyną i pirolidyną przebiegały w temperaturze pokojowej. Otrzymane zasady Mannicha scharakteryzowaliśmy przeprowadzając je w połączenia z kwasem pikrynowym. W tych samych warunkach nie poszła reakcja z dwuetyloaminą. Otrzymaliśmy produkty wyjściowe. Udało się natomiast przeprowadzić reakcję z chlorowodorkiem dwuetyloaminy przez ogrzewanie substratów w etanolu.

Widma w podczerwieni otrzymanych zasad Mannicha wykazywały pasma absorpcji dla grupy $C=S$ 1320 cm^{-1} , ugrupowania $=N-C=S$ 1550 cm^{-1} , brak natomiast pasma absorpcji dla ugrupowania tioeterowego, co świadczyłoby o tym, że reakcja aminometylowania zachodziła przy azocie.

Hydroliza alkaliczna otrzymanych pochodnych aminometylowych prowadziła odpowiednio do 3-metylo-1,2,4-triazolotionu-5 (VIa) i 3-fenyl-1,2,4-triazolotionu-5 (VIb) [8].

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1-morfolinometylo-3-metylo- -4-karboetoksy-1,2,4-triazolotion-5 (IIa)

Do 1,87 g (=0,01 mola) (Ia) dodano 0,8 g (=0,01 mola) 37% roztworu formaldehydu, a następnie 0,87 g (=0,01 mola) morfoliny. Dobrze wymieszano i pozostawiono w temperaturze pokojowej na 12 godzin. Odsączony produkt krystalizowano z acetonu. Otrzymano 2,6 g (=92%) związku (IIa) o t.t. $96-7^{\circ}$.

Analiza:

Dla wzoru $C_{11}H_{18}N_4O_3S$ (286,352)

obliczono: 46,14% C, 6,336% H, 19,56% N;

otrzymano: 45,85% C, 6,127% H, 19,04% N.

Połączenie z kwasem pikrynowym miało t.t. $105-6^{\circ}$.

Analiza:

Dla wzoru $C_{17}H_{21}N_7O_{10}S$ (515,460) obliczono: 19,02% N;

otrzymano: 18,90% N.

1-morfolinometylo-3-fenyl-
-4-karboetoksy-1,2,4-triazolotion-5 (IIb)

Postępując jak w syntezie (IIa) z 2,49 g (=0,01 mola) (Ib) otrzymano 2,9 g (=83%) związku (IIb) o t.t. 115—6°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{16}H_{20}N_4O_3S$ (348, 418)

obliczono: 55,15% C, 55,786% H, 16,08% N;

otrzymano: 55,23% C, 5,322% H, 16,06% N.

Połączenie z kwasem pikrynowym miało t.t. 162—3°.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{22}H_{23}N_7O_{10}S$ (577,526) obliczono: 16,98% N;

otrzymano: 17,02% N.

1-piperydynometylo-3-metylo-
-4-karboetoksy-1,2,4-triazolotion-5 (IIIa)

Postępując jak w syntezie (IIa) do reakcji wzięto: 1,87 g (=0,01 mola) (Ia), 0,95 g (=0,01 mola) piperydyny i 0,8 g (=0,01 mola) 37% roztworu formaldehydu. Otrzymano 2,5 g (=89%) związku (IIIa) o t.t. 93—4°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{12}H_{20}N_4O_2S$ (284,378)

obliczono: 50,67% C, 7,09% H, 19,71% N;

otrzymano: 49,97% C, 6,83% H, 20,36% N.

Połączenie z kwasem pikrynowym miało t.t. 149—150°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{18}H_{23}N_7O_9S$ (513,486) obliczono: 19,11% N;

otrzymano: 19,74% N.

1-pirolidynometylo-3-metylo-
-4-karboetoksy-1,2,4-triazolotion-5 (IVa)

Postępując jak w syntezie (IIa) do reakcji wzięto: 1,87 g (=0,01 mola) (Ia), 0,71 g (=0,01 mola) pirolidyny i 0,8 g (=0,01 mola) 37% roztworu formaldehydu.

Otrzymano 2,2 g (=81%) związku (IVa) o t.t. 72—3°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{11}H_{18}N_4O_2S$ (270,352)

obliczono: 48,87% C, 6,712% H, 20,72% N;

otrzymano: 48,15% C, 6,54% H, 21,16% N.

Połączenie z kwasem pikrynowym miało t.t. 136—7°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{17}H_{21}N_7O_9S$ (499,460) obliczono: 19,63% N;
otrzymano: 19,49% N.

Chlorowodorek 1-dwuetyloamino-metylo-
3-metylo-4-karboetoksy-1,2,4-triazolotion-5 (Va)

1,87 g (=0,01 mola) (Ia) rozpuszczono w 20 ml etanolu. Dodano 1,09 g (=0,01 mola) chlorowodoru dwuetyloaminy i 0,8 g (=0,01 mola) 37% roztworu formaldehydu. Ogrzewano przez 3 godziny do wrzenia. Pozostawiono w temperaturze pokojowej na 12 godzin. Odsączono bardzo małą ilość nieprzereagowanego produktu wyjściowego. Z roztworu oddestylowano etanol do połowy objętości. Strącony po oziębieniu produkt krystalizowano z etanolu. Otrzymano 2,7 g (90%) związku (Va) o t.t. 164—5°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{11}H_{21}ClN_4O_2S$ (308, 833)
obliczono: 42,78% C, 6,854% H, 18,14% N;
otrzymano: 42,41% C, 6,673% H, 18,30% N.

Hydrolyza (IIa, b) (IIIa), (IVa), (Va)

0,01 mola związku (IIa, b), (IIIa), (IVa), (Va) w 15 ml 10% roztworu NaOH ogrzewano przez 5 godzin pod chłodnicą zwrotną; produkt krystalizowano z etanolu. Otrzymano odpowiednio związki (VIa, b) [8].

PIŚMIENNICTWO

1. Blicka F. F.: *Org. Reactions* **1**, 301 (1947).
2. Hellmann H., Opitz G.: *α-Aminoalkylierung*. Veiheim 1960.
3. Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*. Berlin 1966, **6**, 16.
4. Seidel W., Soder A., Lindner F.: *Munch. Med. Wschr.* **100**, 661 (1958).
Gottstein W. I., Minor W. F., Cheney L. C.: *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 1198 (1959).
5. Burckhalter I. H., Dill D. R.: *J. Org. Chem.* **24**, 562 (1958).
6. Felder E., Tiepalo U.: *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 1125 (1964).
7. Bany T., Dobosz M.: *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, sectio AA* **29/30**, 67 (1974/1975).
8. Bany T., Dobosz M.: *Roczniki Chem.* **46**, 1123 (1972).
9. Oberhammer W.: *Monatsh. d. Chemie* **63**, 285 (1933).
10. Kauffmann T., Spaude S., Wolf D.: *Ber.* **97**, 3436 (1964).
11. Dixon A. E., Taylor J.: *J. Chem. Soc.* **93**, 684 (1908).

РЕЗЮМЕ

Проведены реакции аминометилирования однозамещенных 4-карбэтокси-1,2,4-триазолтиона-5 (Ia, в) с применением следующих аминов: морфолина, пиперидина, пирролидина и хлористоводородной соли диэтиламина.

Реакции с морфолином, пиперидином и пирролидином протекали при комнатной температуре и дали следующие основы Манниха с 81—92% выхода: 1-морфолинэтил-3-метил-4-карбэтокси-1,2,4-триазолтион-5 (IIa) с темп. пл. 96—97°; пикрат с темп. пл. 105—106°; 1-морфолинэтил-3-фенил-4-карбэтокси-1,2,4-триазолтион-5 (IIb) с темп. пл. 115—116°; пикрат с темп. 161—163°; 1-пиперидинметил-3-метил-4-карбэтокси-1,2,4-триазолтион-5 (IIIa) с темп. пл. 93—94°; пикрат с темп. пл. 149—150°; 1-пирролидинметил-3-метил-4-карбэтокси-1,2,4-триазолтион-5; (IVa) с темп. пл. 72—73°; пикрат с темп. пл. 136—137°.

При подогреве (Ia) этанол с хлористоводородной солью диэтиламина получили хлористоводородную соль 1-диэтиламинметил-3-метил-4-карбэтокси-1,2,4-триазолтион-5 (Va) с темп. пл. 164—165° с 90% выходом.

Щелочный гидролиз полученных оснований манниха дал исходные соединения (VIa, в) [8].

SUMMARY

In the following paper the aminomethylation of one substituted 4-carbethoxy-1,2,4-triazolethion-5 (Ia, b) was studied using the following amines: morpholine, pyrrolidine, piperidine and diethylamine hydrochloride.

The reactions with morpholine, piperidine and pyrrolidine were carried out at room temperature. The following Mannich bases were obtained with 81—92% yields: 1-morpholine-methyl-3-methyl-1,2,4-triazolethion-5 (IIa) with m.p. 96—97°, picrate m.p. 105—106°, 1-morpholine-methyl-3-phenyl-4-carbethoxy-1,2,4-triazolethion-5 (IIb) m.p. 115—116°, picrate m.p. 162—163°, 1-piperidinemethyl-3-methyl-4-carbethoxy-1,2,4-triazolethion-5 (IIIa) m.p. 93—94°, picrate m.p. 149—150°, 1-pyrrolidinemethyl-3-methyl-4-carbethoxy-1,2,4-triazolethion-5 (IV a) m.p. 72—73°, picrate 136—137°.

When (Ia) was heated with diethylamine hydrochloride in ethanol, 1-diethylaminemethyl-3-methyl-4-carbethoxy-1,2,4-triazolethion-5 hydrochloride (Va) was obtained with m.p. 164—165° (yield 90%).

The alkaline hydrolysis of the obtained Mannich bases gave the products (VIa, b) [8].