

Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Akademii Medycznej w Lublinie

Alicja MALISZEWSKA-GUZ, Maria DOBOSZ

**Badania w dziedzinie pochodnych hydroksylowych 1,2,4-triazolu.
III*. Reakcja pochodnych hydroksylowych 1,2,4-triazolu z
chlorohydryną etylenową**

Studies of the Derivatives of Hydroxy-1,2,4-Triazole. Part III**. Reaction of Derivatives
of Hydroxy-1,2,4-Triazole with Ethylene Chlorohydrine

Kontynuując badania [1, 2] nad właściwościami 1-fenyl-3-hydroksy-1,2,4-triazolu (*Ia*) i 3- α -pirydylo-4-fenyl-5-hydroksy-1,2,4-triazolu (*Ib*), w niniejszej pracy zajęto się analizą reakcji tych związków z chlorohydryną etylenową; produkty reakcji poddano dalszym przemianom w celu otrzymania związków farmakologicznie czynnych.

Biorąc pod uwagę możliwość występowania tautomerii w związkach (*Ia, b*), w poprzednich pracach [1,2] stwierdzono, że w reakcjach podstawienia nukleofilowego otrzymano O- lub N-pochodne 1,2,4-triazolu. Pod tym kątem należało zbadać również przebieg reakcji tych związków z chlorohydryną etylenową. W tym celu poddano analizie widmowej w podczerwieni produkty wyjściowe (*Ia, b*) oraz produkty reakcji z chlorohydryną etylenową (*IIa, b*). W widmach związków (*Ia, b*) występują charakterystyczne pasma absorpcji dla grupy C=O około 1710 cm^{-1} oraz NH – 3200 cm^{-1} . Te pasma nie występują w związku (*IIa*); pasmo absorpcji ok. 1710 cm^{-1} pozostaje w widmie (*IIb*), brakuje pasma absorpcji ok. 3200 cm^{-1} .

* Część II: artykuł nr 5 w niniejszym tomie.

** Part II: the paper no. 5 is inside the present volume.

W kolbie trój szyjnej zaopatrzonej w miernik, wkręcanej chlorohydryną zwrócić
umieszczono 0,01 mola związku (*Ia*) lub (*Ib*) rozpuszczonego w 25 cm^3 benz-

Z tego wynika, że ze związku (Ia) otrzymano O-pochodną, a ze związku (Ib) N-pochodną 1,2,4-triazolu.

Otrzymane pochodne β -hydroksyetylowe 1,2,4-triazolu (IIa,b) poddano reakcji z chlorkiem tionyłu, a następnie z aminami II-rzędowymi otrzymano odpowiednie pochodne β -aminoetylowe (IVa,b), (Va,b). Związki (Va,b) można uważać za pochodne etylenodiaminy z azotem wbudowanym w układ 1,2,4-triazolu, z czego wynika, że powinny wykazywać hamujące działanie na ośrodkowy układ nerwowy [3].

Reakcje przeprowadzono według schematu (s. 36).

1-Fenylo-3-hydroksy-1,2,4-triazol (Ia) otrzymano w reakcji 1-fenylosemikarbazydu z kwasem mrówkowym [4], a 3- α -pirydylo-4-fenylo-5-hydroksy-1,2,4-triazol (Ib) w reakcji kondensacji N³-fenylo- α -pikolinamidrazonu z mocznikiem [5]. Reakcję związku (Ia) z chlorohydryną etylenową przeprowadzono przez wielogodzinne ogrzewanie we wrzącej łaźni wodnej w N,N-dimetyloacetamidzie z K₂CO₃, a reakcję związku (Ib) – analogicznie w bezwodnym etanolu.

Związki (IIa,b) przeprowadzono w odpowiednie chlorki (IIIa,b) przez ogrzewanie z chlorkiem tionyłu w bezwodnym chloroformie. Otrzymane chlorki (IIIa,b) poddano reakcji z piperydyną i piperidyną przez ogrzewanie w bezwodnym etanolu w obecności K₂CO₃, otrzymując odpowiednie β -aminoetylowe pochodne (IVa,b), (Va,b).

Dane dotyczące wydajności poszczególnych reakcji, temperatury topnienia, wyniki analiz elementarnej i spektralnej (IR) związków (IIa–Va) zestawiono w tabeli 1, a związków (IIb–Vb) – w tabeli 2.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Temperatury topnienia oznaczono w bloku Fishera-Johnsa i podano bez korekty. Widma IR wykonano spektrofotometrem Specord IR-75 w KBr.

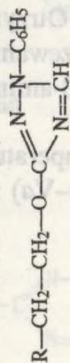
Otrzymywanie związków (IIa,b)



1,61 g (0,01 mola) związku (Ia), 3 g bezwodnej K₂CO₃, 1 cm³ chlorohydryny etylenowej w 10 cm³ N,N-dimetyloacetamidu ogrzewano we wrzącej łaźni wodnej przez 15 h. Następnie odsączono związki nieorganiczne. Rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddano krystalizacji z etanolu. Analogicznie otrzymano związek (IIb), stosując jako rozpuszczalnik bezwodny etanol.

Otrzymywanie związków (IIIa,b)

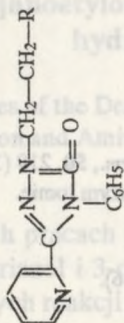
W kolbie trój szyjnej zaopatrzonej w mieszałko, wkraplacz i chłodnicę zwrotną umieszczono 0,01 mola związku (IIa) lub (IIb) rozpuszczonego w 25 cm³ bez-

Tab. 1. Dane eksperymentalne dotyczące związków (IIa—Va)



Nr zw.	R	Wzór sumaryczny m. cz.	Wyd. [%]	T _i [°C]	Analiza			Charakterystyczne pasma absorpcji IR [cm ⁻¹]
					obl./otr.	%H	%N	
		%C						
IIa	OH	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ 205,21	74	125–126	58,52 58,80	5,40 5,38	20,48 20,09	3290 OH, 3150 CH aromat. 2950, 1430 CH alifat. 1570 CH=N—[6] 1260, 1100 C—O—C
IIIa	Cl	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ OCl 223,66	78	55–56	53,68 54,03	4,51 4,25	18,79 18,57	3150 CH aromat., 3080, 1470 CH alifat. 1560 CH=N— 1250, 1100 C—O—C
IVa		C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O 272,34	67	53–54	66,15 65,85	7,40 7,44	20,57 20,38	3110 CH aromat. 2940, 1440 CH alifat. 1560 CH=N— 1250, 1100 C—O—C
Va		C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O 258,31	69	65–66	65,09 64,78	7,02 7,17	21,69 21,46	3100 CH aromat. 2980, 1430 CH alifat. 1550 CH=N— 1250, 1090 C—O—C

Tab. 2. Dane eksperymentalne dotyczące związków (IIb-Vb)



Nr zw.	R	Wzór sumaryczny m. cz.	Wyd. [%]	T _f [°C]	Analiza obl./otr.			Charakterystyczne pasma absorpcji IR [cm ⁻¹]
					%C	%H	%N	
IIb	OH	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ 282,29	76	140-141	63,82 63,66	5,00 5,31	19,85 19,61	3290 OH, 3050 CH aromat. 2940,1470 CH alifat. 1700 C=O
IIIb	Cl	C ₁₅ H ₁₃ N ₄ OCl 300,74	83	115-116	59,90 60,28	4,36 4,41	18,63 18,42	3040 CH aromat., 2960,1430 CH alifat. 1710 C=O
IVb		C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O 349,45	68	104-105	68,74 68,63	6,63 6,67	20,04 19,81	3080 CH aromat. 2950,1470 CH alifat. 1710 C=O
Vb		C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O 335,42	71	84-85	68,04 67,74	6,31 6,31	20,88 20,89	3070 CH aromat. 2940,1470 CH alifat. 1710 C=O

wodnego chloroformu, a następnie – chłodząc z zewnątrz ($-5-0^{\circ}\text{C}$) i mieszając zawartość kolby – wkroplono powoli 4,8 g (0,04 mola) świeżo destylowanego chlorku tionylu. Potem mieszaninę reakcyjną utrzymywano w łagodnym wrzeniu przez 4 h. Gdy oddestylowano rozpuszczalnik i nieprzereagowany pod zmniejszonym ciśnieniem chlorek tionylu, pozostałość oziębiono i przemyto wodą. Strącone związki odsączono i krystalizowano z etanolu.

Otrzymywanie związków (IVa,b) i (Va,b)

Do roztworu 0,005 mola związku (IIIa) lub (IIIb) w 20 cm³ bezwodnego etanolu dodano 0,05 mola odpowiedniej aminy oraz 2 g bezwodnego K₂CO₃, po czym ogrzewano we wrzeniu przez 40 h. Następnie odsączono sole nieorganiczne, a przesącz zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahowano wrzącym heptanem. Po oziębieniu odsączono wydzielone związki i oczyszczono przez krystalizację z heptanu.

LITERATURA

- [1] Maliszewska-Guz A., Dobosz M.: *Acta Polon. Pharm.*, **50**, 219 (1993).
- [2] Maliszewska-Guz A., Dobosz M.: art. nr 5 w niniejszym tomie.
- [3] Dobosz M.: *Acta Polon. Pharm.*, **41**, 43 (1984).
- [4] Widman O.: *Chem. Ber.*, **26**, 2612 (1893).
- [5] Maliszewska-Guz: *Ann. UMCS, Sec. AA*, **XLI**, 63 (1986).
- [6] Doyle M., Kurzer F.: *Tetrahedron*, **32**, 2343 (1976).

SUMMARY

The reaction 1-phenyl-3-hydroxy-1,2,4-triazole and 3- α -pyridyl-4-phenyl-5-hydroxy-1,2,4-triazole with ethylene chlorohydrine are described.

The obtained compounds were converted into respective α -chloroethyl-1,2,4-triazole derivatives. Their reaction with amines gave corresponding β -aminoethyl-1,2,4-triazole derivatives.