

Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Akademii Medycznej w Lublinie

Bożena MODZELEWSKA

**Reakcja N³-podstawionych amidrazonów z estrem dietylowym
kwasu etoksymetylenomalonowego (DEEM)**

**The Reaction of N³-Substituted Amidrazone with Diethyl Ethoxymethylenemalonate
(DEEM)**

Od kilku lat obserwujemy wzrost zainteresowania otrzymywaniem estru dietylowego kwasu etoksymetylenomalonowego (DEEM), co spowodowane jest dużą łatwością, z jaką ten związek tworzy addukty z zachowaniem podwójnego wiązania po odszczepieniu grupy etoksylowej (łącznie z wolną parą elektronów). Duża reaktywność sprzężonego wiązania metylenowego umożliwiła tej pochodnej nukleofilową substytucję elektronodorowych atomów, takich jak: azot, tlen, siarka czy fosfor. Opublikowano dotąd wiele prac na temat reakcji cyklizacji z nukleofilowym atomem azotu, z uwagi na jego największą zasadowość oraz ze względów praktycznych (z tej grupy związków wywodzi się najczęściej substancji aktywnych farmakologicznie).

Kondensacja DEEM z aminoheterocyklami (azolami, azynami, imidazolami) zachodzi w zróżnicowanych warunkach. Szybkość addycji i cyklizacji zależy od nukleofilowości azotu pierścieniowego i pozapierścieniowego, a więc od ilości i rodzaju heteroatomów w cząsteczce. Istotny wpływ ma tu również charakter podstawników, a przede wszystkim ich efekt indukcyjny (dodatni lub ujemny).

Bardzo rzadko enaminy były końcowymi produktami syntezy. Najczęściej reakcji Michaela towarzyszyła amonoliza grupy estrowej z utworzeniem pierścienia pirymidynowego. Zarówno reakcja addycji, jak i cyklizacji, prowadzone były w

zróżnicowanych warunkach, takich jak wysoka temperatura, podwyższone ciśnienie lub wysoko wrzące rozpuszczalniki [1–4].

Kontynuując badania nad reaktywnością N³-podstawionych amidrazonów, podjęto prace nad reakcją z DEEM [5].

Amidrazony, posiadające strukturę liniową, przypominają swoją budową przebadane związki pierścieniowe, w których azot jest trudniej dostępny ze względu na zawadę przestrzenną. W szeregu obejmującym aminooksazol, aminotriazol, aminoimidazol i amidrazon ten ostatni wykazuje największą zasadowość. Stąd spodziewano się największej szybkości reakcji. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły te przypuszczenia.

Do badań wybrano: N³-fenylo-2-pikolinamidrazon (Ia), N³-fenylo-4-pikolinamidrazon (Ib), N³-*p*-tolilo-4-pikolinamidrazon (Ic) i *p*-fenyleno-bis-N³-2-pikolinamidrazon (Id). DEEM jest dostępny w handlu detalicznym.

Poszczególne reakcje addycji związku (Ia–d) z DEEM prowadzono w eterze etylowym, w temperaturze pokojowej, z udziałem stechiometrycznych ilości obu reagentów. Otrzymano: N¹-(2,2-dietoksykarbonyloetyleno)-N³-fenylo-2-pikolinamidrazon (IIa), N¹-(2,2-dietoksykarbonylo-etyleno)-N³-fenylo-4-pikolinamidrazon (IIb), N¹-(2,2-dietoksykarbonylo-etyleno)-N³-*p*-tolilo-pikolinamidrazon (IIc) oraz *p*-fenyleno-bis-N¹-(2,2-dietoksykarbonylo-etyleno)-N³-2-pikolinamidrazon (IIId).

Cyklizacja enaminowych pochodnych zachodziła w środowisku kwasu octowego. Wynik reakcji zaskoczył badaczy, ponieważ powstałe związki okazały się triazolami. Otrzymano: 3-(2-pirydylo)-4-fenylo-1,2,4-triazol (IIIa), 3-(4-pirydylo)-4-fenylo-1,2,4-triazol (IIIb), 3-(2-pirydylo)-4-*p*-tolilo-1,2,3-triazol (IIIc) oraz *p*-fenyleno-bis-3-(2-pirydylo)-1,2,3-triazol (IIIId).

Widma ¹H NMR związków cyklicznych wykazały brak sygnałów dwóch protonów dla grup NH, które w związkach liniowych występowały w zakresie 11,55–11,63 ppm.

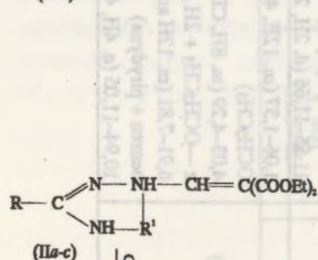
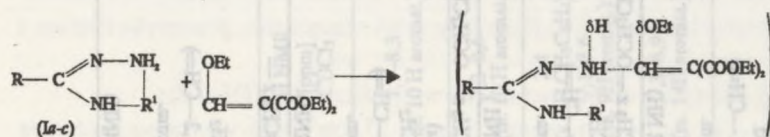
Związek (IIIa) okazał się identyczny (na podstawie mieszanego punktu topnienia) ze związkiem opisanym w artykule [6] i oznaczonym jako (VI), a związek (IIIId) – ze związkiem otrzymanym w pracy [7] i oznaczonym jako (III).

Wzory sumaryczne i bliższą charakterystykę nowo otrzymanych połączeń podano w tabelach 1 i 2. Przebieg reakcji przedstawiono na schemacie (s. 69).

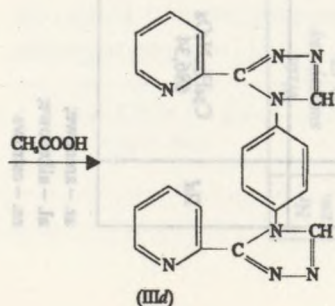
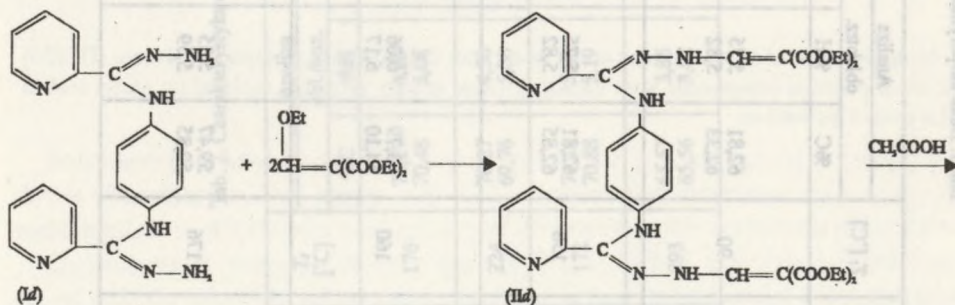
CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Widma IR wykonano spektrofotometrem UR-20 Zeiss. Widma ¹H NMR wykonano aparatem firmy Tesla BS 67 A (100 MHz z T.F.), w temperaturze pokojowej, w DMSO.

Schemat



II	R	R'
a	2-pirydyli	fenyli
b	4-pirydyli	fenyli
c	2-pirydyli	p-tolili



Tab. 1. Dane eksperymentalne dotyczące związków (IIa-IIIId)

Nr zw.	Wzór sumaryczny m. cz.	Wyd. [%]	T _f [°C]	Analiza obl./otrz.			IR [cm ⁻¹] KBr	¹ H NMR [ppm] CDCl ₃
				%C	%H	%N		
IIa	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ 382,20	90	90	62,81 62,33	5,75 5,82	14,65 14,46	3260 NH 3049 CH ar. 2933,1431 CH al. 3092 CH al. 1698 C=O es.	1,08-1,38 (m. 6H, CH ₃ z —OCH ₂ CH ₃) 4,06-4,31 (m. 4H CH ₂ z —OCH ₂ CH ₃ + 1 H —CH=) 6,88-7,79 (m. 9H arom. benzen + pirydyna) 10,87-10,98 (d. 2H, 2 NH)
IIb	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ 382,20	90	158	62,81 62,85	5,75 5,82	14,65 14,41	3251 NH 3099 CH ar. 3063 CH al. 2984,1419 CH al. 1700 C=O es.	1,15-1,36 (m. 6H, 2CH ₃ z —OCH ₂ CH ₃) 4,06-4,31 (m. 4H, 2CH ₂ z —OCH ₂ CH ₃ + 1H —CH=) 6,70-7,53 (m. 9H arom. benzen + pirydyna) 11,54-11,69 (d. 2H, 2NH)
IIc	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₄ 396,21	80	160	63,79 64,10	6,06 6,17	14,12 13,79	3250 NH 3079 CH ar. 3029 CH al. 2983,1473 CH al. 1697 C=O es. 1616 —CH=N	1,13-1,36 (m. 6H, 2CH ₃ z —OCH ₂ CH ₃) 2,32 (s. 3H, CH ₃ C ₆ H ₄) 4,01-4,30 (m. 4H, 2CH ₂ z —OCH ₂ CH ₃ + 1H —CH=) 6,60-7,50 (m. 8H arom. benzen + pirydyna) 11,55-11,66 (d. 2H, 2NH)
IIId	C ₃₄ H ₃₈ N ₆ O ₈ 686,34	90	176	59,47 59,85	5,35 5,39	16,32 15,84	3308 NH 3000 CH ar. 2976, 1412 CH al. 1714 C=O es. 1523 —CH=N —	1,06-1,37 (m. 12H, 4CH ₃ z — OCH ₂ CH ₃) 4,03-4,29 (m. 8H, CH ₂ z —OCH ₂ CH ₃ + 2H, 2 —CH=) 6,91-7,81 (m. 12H arom. benzen + pirydyna) 10,94-11,05 (g. 4H, 4NH)

ar. - arenowe;

al. - alkenowe;

es. - estrowe

Tab. 2. Charakterystyka otrzymanych związków (IIIa-IIIc)

Nr zw.	Wzór sumaryczny m. cz.	Wyd. [%]	T _f [°C]	Analiza			Połączenie z kwasem pikrynowym	IR (KBr) [cm ⁻¹]	¹ H NMR [ppm] CDCl ₃
				%C	%H	%N			
IIIa	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ 222,13	40	176	70,27 70,48	4,50 5,08	25,12 25,30	T _f 140°C %N 20,59 (obl. %N 20,86) [6]	3051 CH aromat. 1598 CH=N	7,1-8,3 (m. 10 H aromat.)
IIIb	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ 222,13	50	224	70,27 69,76	4,50 5,00	25,12 25,43	T _f 236°C %N 20,79 (obl. %N 20,86)	3053 CH aromat. 1589 CH=N	7,2-8,6 (m. 10 H aromat.)
IIIc	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ 236,14	40	172	71,18 70,88	5,48 5,19	23,72 24,02	T _f 160°C %N 20,17 (obl. %N 19,89)	3053 CH aromat. 1522 CH=N	^{2,4} (s. 3H CH ₃ CdH ₄) 7,1-8,6 (m. 9H aromat.)
IIIc	C ₂₀ H ₁₄ N ₆ 366,38	30	293	65,57 65,56	3,85 3,82	30,58 30,60	T _f 222°C %N 23,42 (obl. %N 23,78) [7]	3077 CH aromat. 1569 CH=N	7,3-8,9 (m. 14H aromat.)

ar. - arenowe

Przepis ogólny otrzymywania produktów liniowych (IIa-d):

Stechiometryczne ilości amidrazonów (Ia-d) i DEEM zawieszano w bezwodnym eterze i pozostawiano na 12 h. Powstały osad odsączono, przemyto eterem i krystalizowano z etanolu.

Przepis ogólny otrzymywania produktów cyklicznych (IIIa-d):

0,004 mola (IIa-d) ogrzewano przez 5 min w 15 cm³ 50% wodnego roztworu kwasu octowego. Nadmiar kwasu oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zobojętniano nasyconym wodnym roztworem węgla potasu. Otrzymane związki oczyszczano przez krystalizację z wody.

LITERATURA

- [1] Koekoesi J.: *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 909 (1982).
- [2] Allen H.: *J. Org. Chem.*, **24**, 779 (1954).
- [3] Heinbach N., Kelly W.: pat. USA 2449226; C.A. 43, 52.
- [4] Mazur A. I.: *Usp. Chim.*, **46**, 1233 (1977).
- [5] Modzelewska B.: *Ann. UMCS, Sec. AA*, XLII/XLIII, 205 (1987/1988).
- [6] Bany T., Modzelewska B.: *Ann. UMCS, Sec. AA*, XXIX/XXX, 157 (1974/1975).
- [7] Modzelewska B.: art. nr 10 w niniejszym tomie.

SUMMARY

In the reaction of N³-substituted-amidrazone with diethyl ethoxymethylenemalonate (DEEM) the linear enamine compounds were obtained. These compounds were cyclized by acetic acid to 1,2,4-triazol derivatives.