

УДК 547.792.

СИНТЕЗ АМІНОПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ

Хрипак С.М. , Сливка М.В., Надь Н.Е.

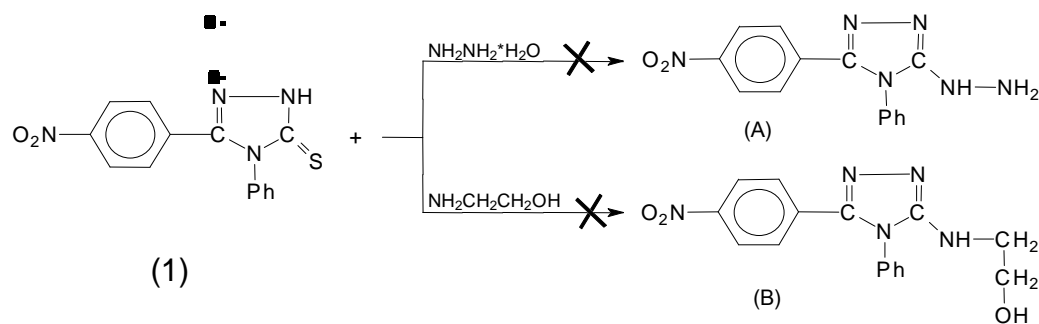
Ужгородський національний університет, 88000, м. Ужгород, вул О. Фединця 53/1

Перспектива застосування [1-3] функціональних гетероциклічних систем на основі 1,2,4-триазол-3-тіонів дає поштовх до пошуку і розробки нових шляхів їх синтезу.

З метою пошуку нових шляхів функціоналізації триазольної системи нами було досліджено дію нуклеофільних реагентів на 1,2,4-триазол-3-тіони.

Так, на основі триазолу (1), синтезованого по описаній методиці [4], нами було проведено спробу нуклеофільного заміщення екзоциклічно атому Сульфуру в

третьому положенні триазольного циклу. Так, було проведено реакцію триазолу (1) із гідразингідратом та аміноетанолом. Після проведення елементного аналізу на Нітроген, тонкошарової хроматографії та фіксуванні точки топлення нами було зроблено висновок, що дана реакція (схема 1) не проходить – фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів (А, В) відповідають фізико-хімічним характеристикам вихідного триазолу (1).



Імовірно, що π -електронна донорна система 1,2,4-триазолу не сприяє проходженню такого роду реакції нуклеофільного заміщення атому Сульфуру. Для проходження даної реакції необхідно збільшити полярність зв'язку між екзоциклічним замісником та атомом Карбону (C^3) триазольного циклу. Квантово-хімічні розрахунки* 1,2,4-триазольної системи вказують на те, що вихідними сполуками в такого роду реакціях можуть виступати 3-хлорозаміщенні чи 3-сульфозаміщенні 1,2,4-триазоли (рисунки 1-3).

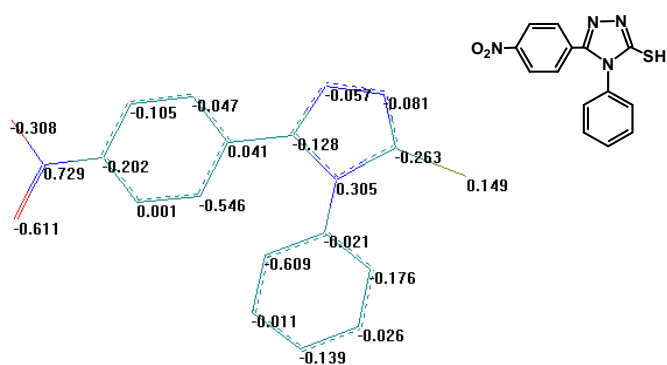


Рисунок 1. Розрахунок точкових зарядів в 5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіолі

*Примітка. Квантово-хімічні розрахунки виконані напівемпіричним методом PM3.

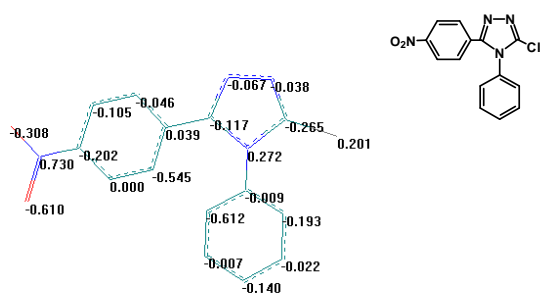


Рисунок 2. Розрахунок точкових зарядів в 3-хлоро-5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-триазолі

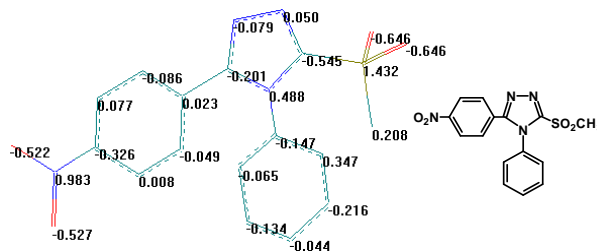
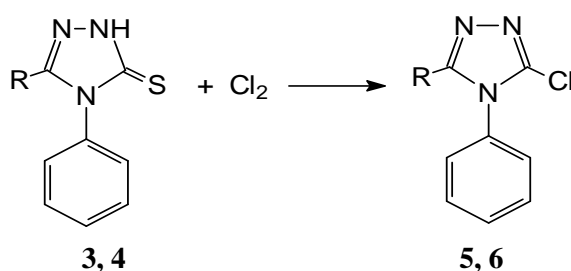


Рисунок 3. Розрахунок точкових зарядів в 3-метилсульфо-5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-триазолі.

Схема 2



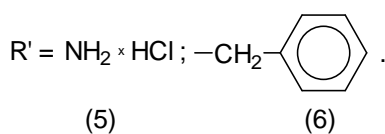
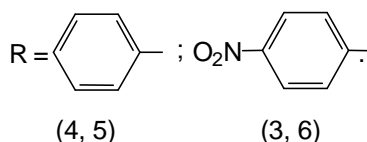
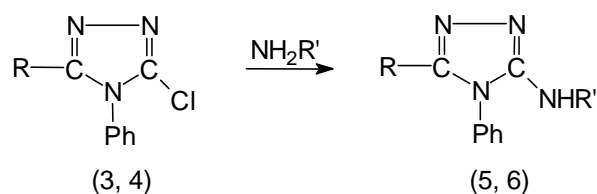
R = 4-O₂NC₆H₄ (3, 5); C₆H₅ (4, 6).

Так, реакція нуклеофільного заміщення сульфотриазолів уже є описана у літературі [5, 6]. Тому ми спробували дослідити реакції нуклеофільного заміщення 3-хлор-1,2,4-триазолів. Хлоротриазоли (3, 4) нами були синтезовані по описаній методиці [7] шляхом хлорування триазолтійонів (1, 2) в середовищі хлороформу (схема 3). Цільові продукти (3, 4) нами були виділені після випаровування розчинника.

Потім було проведено реакцію хлоротриазолів (3, 4) із бензиламіном та гідразин гідратом. В результаті – було отримано амінопохідні (5, 6) (схема 3).

Тобто, було відмічено, що при дії сильних первинних амінів та гідразин гідрату відбувається утворення (5, 6), але низькі виходи не дозволяють використовувати даний метод, як препаративний для отримання сполук (5, 6).

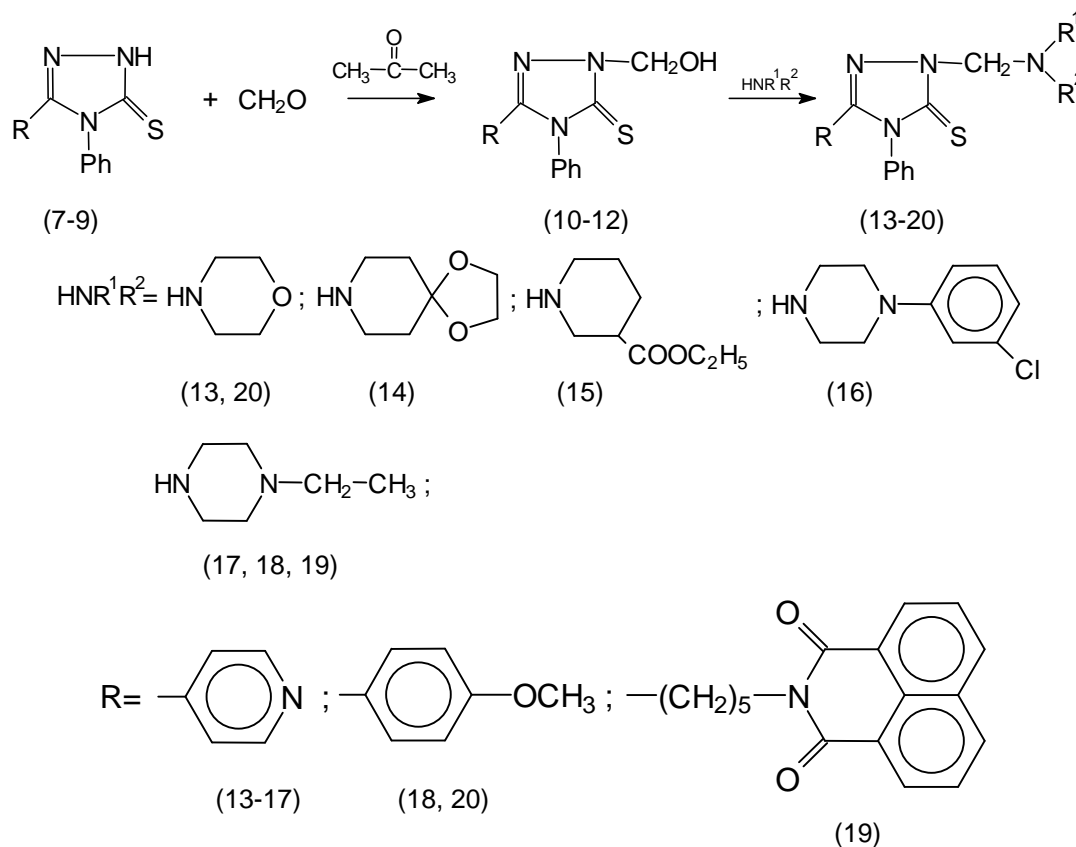
Схема 3



По цій причині нами було досліджено непряме амінування 1,2,4-триазол-3-тіонів, а саме дію на першій стадії електрофільного реагенту з наступним амінуванням на другій стадії утвореної сполуки.

Так, синтез амінопохідних симетричних триазолів (13-20) було здійснено за класичною реакцією Манніха (схема 4).

Схема 4



Зокрема, було встановлено, що реакція Манніха проходить з максимальними виходами кінцевих амінопохідних (13-20) у випадку використання в якості розчинника

нижчих кетонів (ацетон, бутанон), а при використанні циклогексанону, ацетонітрилу і етанолу вихід знижується практично удвічі (таблиця 1).

Таблиця 1

Вихід 2-морфолінометил-4-феніл-5-(4-піридил)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-тіону (13) в різних розчинниках

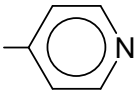
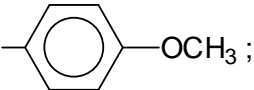
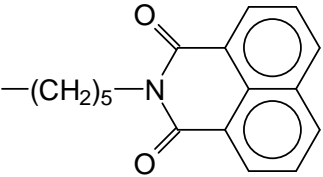
Розчинник	Ацетон	Бутанон	Циклогексанон	Ацетонітрил	Етанол
Вихід, %	89	84	64	52	49

З іншого боку, було встановлено, що природа радикалу в 5-ому положенні триазольного циклу практично не

впливає на вихід кінцевих продуктів (таблиця 2).

Таблиця 2

Залежність виходів 2-(4-етилпіперазінометил)-4-феніл-5-*R*-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів (**17-19**) від природи замісника (*R*)

Замісник, <i>R</i>			
Вихід, %	76	80	77

Склад та будову отриманих продуктів (**1-20**) підтверджено елементним аналізом, даними спектрів ПМР та ІЧ спектрів, а також хімічними перетвореннями; індивідуальність доведено даними тонкошарової хроматографії.

Так, в спектрах ПМР 1,2,4-триазол-3-тіонів (**1, 2, 7-9**) спостерігається сигнал тіоамідного протону в області 13.55-14.31 м.ч., що свідчить про проходження гетероциклізації відповідних. Зникнення ж цих сигналів в продуктах хлорування (**3, 4**) підтверджує проходження заміни екзоциклічного атому Сульфуру та атом Хлору. Про утворення на проміжній стадії триазолікарбінолів (**10-12**) свідчить наявність при 3420 см⁻¹ в ІЧ спектрі сильної смуги поглинання валентних коливань гідроксильної групи. Наявність в спектрах ПМР сполук (**13-17**) синглету метиленових протонів в області 5.19-5.28 м.ч. та сигналів в сильній області спектру фрагментів амінів – свідчить про проходження амінометилювання триазолів (**7-9**).

Експериментальна частина

ІЧ-спектри записані на приладі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ПМР зняті на приладі “Varian VXR-300” (300 МГц) в ДМСО-d₆ з внутрішнім стандартом ТМС. Тонкошарова хроматографія проводилась на пластинках “Sorbfil” при 20 °С в системі розчинників: етанол : гексан : діетиловий етер = 1 : 2 : 2.

Вихідні триазоли (**1, 2, 7-9**) синтезовані згідно описаній методиці [4].

5-(4-Нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіон (1).

Вихід: 82 %. T_{топл} 258 °С (257-259 °С розклад [4]).

Знайдено, %: N 18.90. C₁₄H₁₀N₄O₂S.

Вирахувано, %: N 1879.

Спектр ПМР в ДМСО-d₆ (δ, м.ч., j, Гц): 7.41, 7.51 2 м (5H, C₆H₅); 7.57, 8.18 2д (4H, 4-O₂NC₆H₄, 8.7, 8.7); 14.31 пош. с (1H, NH).

4,5-Дифеніл-1,2,4-триазол-3-тіон (2).

Вихід: 92 %. T_{топл} 274-276 °С (CH₃COOH-ДМФА) (275 °С [4]).

Знайдено, %: N 16.54. C₁₄H₁₁N₃S.

Вирахувано, %: N 16.60.

Спектр ПМР в ДМСО-d₆ (δ, м.ч., j, Гц): 7.29-7.41, 7.46-7.52 2 м (10H, C₆H₅), 14.11 пош. с (1H, NH).

5-(4-Піридил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіон (7).

Вихід 89 %. T_{топл} 279 °С (оцтова кислота) (277-279 °С [4]).

Знайдено, %: N 22.31. C₁₃H₁₀N₄S.

Вирахувано, %: N 22.05.

5-(4-Метоксифеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіон (8).

Вихід 77 %. T_{топл} 271 °С (CH₃COOH). (270-271 °С [4])

Знайдено, %: N 14.79. C₁₅H₁₃N₃OS.

Вирахувано, %: N 14.84.

5-(1,3-Діоксо-1,3-Н-бенз[de]ізохіноін-2-пентил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіон (9).

Вихід 70 %. T_{топл} 194-195 °С (CH₃COOH). (195 °С [4]).

Знайдено, %: N 12.81. C₂₅H₂₂N₄O₂S.

Вирахувано, %: N 12.67.

Спектр ПМР в ДМСО-d₆ (δ, м.ч., j, Гц): 1.28, 1.52 2м (6H, 3CH₂); 2.43 т (2H, CH₂, 7.2); 3.97 т (2H, CH₂, 7.2); 7.42 , 7.52 2м (5H, C₆H₅); 7.85, 8.46 2м (6H, C₁₀H₆); 13.55 пош.с (1H, NH).

Хлоротриазоли (**3, 4**) синтезовані згідно описаній методиці [7].

5-(4-Нітрофеніл)-4-феніл-3-хлор-1,2,4-триазол (3).

Вихід 45 %. $T_{\text{топл}}$ 104-105 °C (етанол) (105 °C [7]).

Знайдено, %: N 18.63. $C_{14}H_9ClN_4O_2$.

Вирахувано, %: N 18.54.

Спектр ПМР в ДМСО- d_6 (δ , м.ч., j, Гц): 7.60 м (5H, 2H, C_6H_5 , 4- $O_2NC_6H_4$); 8.23 д (2H, 4- $O_2NC_6H_4$, 7.8).

4,5-Дифеніл-3-хлор-1,2,4-триазол (4).

Вихід 42 %. $T_{\text{топл}}$ 154-156 °C (етанол) (154-155 °C [7]).

Знайдено, %: N 16.64. $C_{14}H_{10}ClN_3$.

Вирахувано, %: N 16.44.

Спектр ПМР в ДМСО- d_6 (δ , м.ч., j, Гц): 7.33-7.44, 7.48-7.53, 7.54-7.60 3м (10H, C_6H_5).

Синтез 3-амінопохідних-5-заміщених-1,2,4-триазолів (5, 6)

(3 ммоль) Триазолу (3, 4) розчиняють 30 мл етанолу і додають 5 мл бензиламіну (гідразин гідрату). Реакційну суміш гріють на водяній бані протягом однієї години. Кінцевий продукт виділяють після випаровування розчинника.

3-Гідразино-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолу гідрохлорид (5).

Вихід 32 %. $T_{\text{топл}}$ 210 °C (етанол).

Знайдено, %: N 26.31. $C_{14}H_{14}ClN_5$.

Вирахувано, %: N 26.02.

3-Бензиламіно-5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол (6).

Вихід 40 %. $T_{\text{топл}}$ 81-84 °C (етанол).

Знайдено, %: N 20,91. $C_{21}H_{17}N_5O_2$.

Вирахувано, %: N 20,53.

Синтез 2-гідроксиметил 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіонів (10-12)

До суспензії 5 ммоль відповідного 1,2,4-триазол-3-тіону (1, 2, 7-9) в 30 мл гарячого ацетону (бутанону) доливають чотирьохкратний надлишок 30 % водного розчину формальдегіду. Суміш інтенсивно перемішують і залишають на 2 години до повного розчинення осаду. Розчинник випаровують. Твердий залишок кілька раз промивають діетиловим етером і далі використовують без попередньої очистки.

2-Гідроксиметил-4-феніл-5-(4-піридил)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-тіон (10).

Вихід 85 %. $T_{\text{топл}}$ 281 °C.

Знайдено, %: N 19.82. $C_{14}H_{12}N_4OS$.

Вирахувано, %: N 19.72.

ІЧ спектр (γ , cm^{-1}): с 3420 (CH_2OH).

Rf = 0.76.

2-Гідроксиметил-3-(4-метоксифеніл)-4-феніл-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-5-тіон(11)

Вихід 67 %. $T_{\text{топл}}$ 291 °C.

Знайдено, %: N 13.94. $C_{16}H_{15}N_3O_2S$.

Вирахувано, %: N 13.42.

ІЧ спектр (γ , cm^{-1}): с 3420 (CH_2OH).

Rf = 0.80.

2-[5-(1-Гідроксиметил-4-феніл-5-тіоно-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)пен-тил]-2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон (12).

Вихід 63 %. $T_{\text{топл}}$ 176 °C.

Знайдено, %: N 12.33. $C_{26}H_{24}N_4O_3S$.

Вирахувано, %: N 11.84.

ІЧ спектр (γ , cm^{-1}): с 3420 (CH_2OH).

Rf = 0.79.

Синтез 2-амінометил-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіонів (13-20)

Триазоли (10-12) (3 ммоль) розчиняють в 55 мл ацетону (бутанону) при перемішуванні та нагріванні; до утвореного розчину додають відповідний амін (30 ммоль). Перемішування проводять протягом 2 годин або до випадання в осад цільового продукту, який відфільтровують і перекристалізують із етанолу.

2-Морфолінометил-4-феніл-5-(4-піридил)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-тіон (13)

Вихід 89 %. $T_{\text{топл}}$ 200-201 °C (етанол).

Знайдено, %: N 20.27. $C_{18}H_{19}N_5OS$.

Вирахувано, %: N 20.33.

Rf = 0.66.

Спектр ПМР в ДМСО- d_6 (δ , м.ч., j, Гц): 2.81 т (4H, N(CH_2)₂, 4.4); 3.60 т (4H, O(CH_2)₂, 4.4); 5.19 с (2H, CH_2); 7.26, 8.59 2д (4H, C_5H_4N , 6.0); 7.46, 7.54 2м (5H, C_6H_5).

2-(1,4-Діоксо-8-азаспіро[4,5]дец-8-іл-метил)-4-феніл-5-(4-піридил)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-тіон (14).

Вихід 71 %. $T_{\text{топл}}$ 153 °C (етанол).

Знайдено, %: N 17.28. $C_{21}H_{23}N_5O_2S$.

Вирахувано, %: N 17.11.

Rf = 0.85.

Спектр ПМР в ДМСО- d_6 (δ , м.ч., j, Гц): 1.65 т (4H, $>C(CH_2)_2$, 4.0); 2.89 т (4H, N(CH_2)₂, 4.0); 3.84 с (4H, O- CH_2CH_2 -O); 5.21 с (2H, CH_2); 7.26, 8.58 2д (4H, C_5H_4N , 6.0); 7.46, 7.53 2м (5H, C_6H_5).

Етил 2-[4-феніл-3-(4-піридил)-3-тіоно-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ілметил]-3-піперидинокарбоксилат (15).

Вихід 79 %. $T_{\text{топл}}$ 124 °C (етанол).

Знайдено, %: N 16.84. $C_{22}H_{25}N_5O_2S$.

Вирахувано, %: N 16.55.

Rf = 0.86.

Спектр ПМР в ДМСО-d₆ (δ, м.ч., j, Гц): 1.18 т (3Н, СН₃, 7.2); 1.45, 1.72, 2.58, 2.73, 2.95, 3.22, 6м (9Н, (СН₂)₄СН-*piperid*); 4.06 к (2Н, СН₂, 7.2); 5.20 м (2Н, СН₂); 7.25, 8.59 2д (4Н, С₅Н₄Н, 6.0); 7.45, 7.54 2м (5Н, С₆Н₅).

2-[4-(3-Хлорофеніл)піперазінометил]-4-феніл-5-(4-піридил)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-тіон (16).

Вихід 68 %. T_{топл} 142-145 °С (етанол).

Знайдено, %: N 17.36. C₂₄H₂₃ClN₆S.

Вирахувано, %: N 17.15.

Rf = 0.72.

Спектр ПМР в ДМСО-d₆ (δ, м.ч., j, Гц): 2.96, 3.20 2м (8Н, 4СН₂-*piperaz*); 5.28 с (2Н, СН₂); 6.77 д (1Н, С₆Н₄Cl, 6.8); 6.93 д (1Н, С₆Н₄Cl, 6.8); 6.95 с (1Н, С₆Н₄Cl); 7.41 т (1Н, С₆Н₄Cl, 6.8); 7.26, 8.58 2д (4Н, С₅Н₄Н, 6.0); 7.44, 7.54 2м (5Н, С₆Н₅).

2-(4-Етилпіперазінометил)-4-феніл-5-(4-піридил)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-тіон (17).

Вихід 76 %. T_{топл} 148-150 °С (етанол).

Знайдено, %: N 22.14. C₂₀H₂₄N₆S.

Вирахувано, %: N 22.09.

Rf = 0.66.

Спектр ПМР в ДМСО-d₆ (δ, м.ч., j, Гц): 0.96 т (3Н, СН₃, 7.6); 2.30 к (2Н, СН₂, 7.6); 2.38, 2.82 2м (8Н, 4СН₂-*piperaz*); 5.20 с (2Н, СН₂); 7.26, 8.58 2д (4Н, С₅Н₄Н, 6.0); 7.45, 7.55 2м (2Н, С₆Н₅).

2-(4-Етилпіперазінометил)-5-(4-метоксіфеніл)-4-феніл-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-тіон (18).

Вихід 80 %. T_{топл} 285 °С (етанол).

Знайдено, %: N 17.37. C₂₂H₂₇N₅OS.

Вирахувано, %: N 17.11.

Rf = 0.88.

2-[5-[2-(4-Етилпіперазінометил)-4-феніл-3-тіо]-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-5-

іл]пентил-2,3-дигідро-1Н-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон (19).

Вихід 69 %. T_{топл} 167-170 °С (етанол).

Знайдено, %: N 13.79. C₃₂H₃₆N₆O₂S.

Вирахувано, %: N 13.60.

Rf = 0.82.

2-(4-Морфолінометил)-5-(4-метоксіфеніл)-4-феніл-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-тіон (20).

Вихід 77 %. T_{топл} 153-155 °С (етанол).

Знайдено, %: N 14.78. C₂₀H₂₂N₄O₂S.

Вирахувано, %: N 14.65.

Rf = 0.89.

Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. – Изд. 13-е, новое. – Харьков: Торсинг, 1998.
2. Сухарев С. Н., Чундак С. Ю., Сухарева О. Ю., Сливка М. В. Экстракционно-фотометрическое определение кадмия и ртути в водах. // Химия и технология воды. - 1997. - т. 19, № 5, - С. 474-480.
3. Ю. Л. Зборовський, М. В. Сливка, С. М. Хрипак, В. І. Станінець, М. В. Дубачич. Синтез і гербіцидна активність похідних 2-[3-(3Н-3-тіо-1,2,4-триазол-5-іл) пропіл]-1Н-бенз[de]ізохінолін-1,3(2Н)-тіонів. // Збірник "Фізіологічно-активні речовини". - 2000. - т. 30, № 2. - С. 19-23.
4. Сливка М. В. Синтез конденсованих та функціональних похідних 2Н-1,2,4-триазол-3-тіону: Дис.....канд.хім.наук: 02.00.03. - Ужгород, 2001. - 110с.
5. И. Я. Постовский, И. Л. Шегал. Исследование в ряду 1,2,4-триазола. Получение и свойства 4-(α-пиридил)-1,2,4-триазолинтиона-3. // ХГС. - 1966. - № 3. - С. 443-447.
6. И. Л. Шегал, И. Я. Постовский. Исследование в ряду 1,2,4-триазола. V*. О продуктах алкилирования 4- феніл-1,2,4-триазолинтиона-3. // ХГС. - 1965. - № 3, - С. 449-455.
7. D. S. Deshpande. Oxidative chlorination of aza-heterocyclic thiols - an efficient route to some chloroaza-heterocycles. // Indian J. Chem. - 1975. - V. 13. - P. 851-852.

SYNTHESIS AMINODERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZOLES

Khripak S.M., Slivka M.V., Nad N.E.

Interaction between 4-phenyl-1,2,4-triazol-3-thione and nucleophilic reagents had been studied. It was determined, that assumed products of nucleophile's substitution not had been received in result of immediately action of nucleophiles on triazol-3-thiones, but on 3-chlorotriazoles – the target products had been received with small yields. The products of aminomethylation had been received with large yields under not directly action of N-nucleophiles on 4-phenyl-triazol-3-thiones – as result, preparative methodic of above mentioned aminoderivatives s-triazole's receiving had been elaborated.