

УДК 547.79+542.959+543.422

ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

III.* РЕАКЦИИ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ 4-ФЕНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛИНТИОНА-3

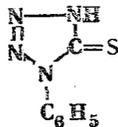
И. Л. Шегал, И. Я. Постовский

Уральский политехнический институт им. С. М. Кирова, Свердловск

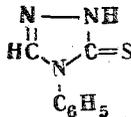
Поступило 29 XII 1963

При изучении аминометилирования 4-фенил-1,2,4-триазолинтiona-3 (ТРИТ) выяснено, что реакция идет по азоту тиоамидной группы. Получены соли ТРИТ с вторичными аминами. Показано, что при замене N (2) в 1-фенил-тетразолинтione-5 на =СН— в ТРИТ приводит к уменьшению кислотности тиона и увеличению устойчивости оксиметильного хлорметильного производных.

Ранее нами была описана реакция аминометилирования 1-арилтетразолинтione-5 (ТЕТТ) и показано, что эта реакция осуществляется по азоту тиоамидной группы³. В продолжение работы мы изучили аминометилирование соединения, содержащего на один атом азота в цикле меньше, чем ТЕТТ, а именно — 4-фенил-1,2,4-триазолинтiona-3 (ТРИТ).



ТЕТТ



ТРИТ

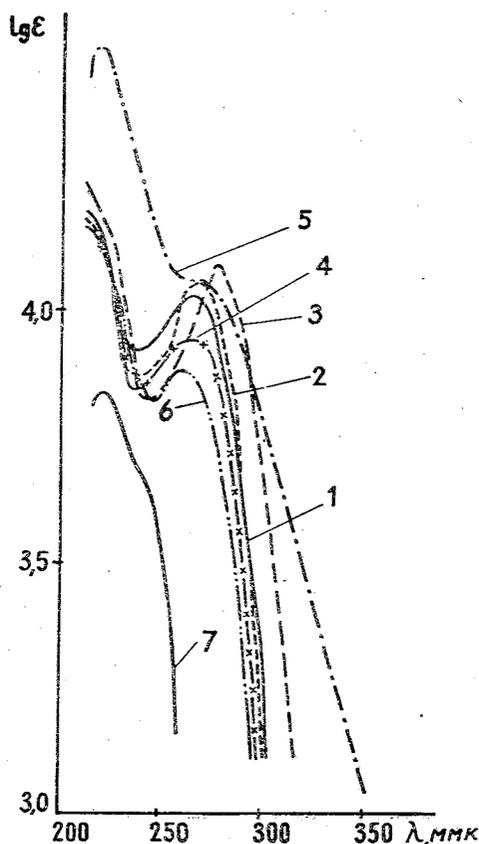
Уменьшение количества атомов азота в цикле приводит к снижению кислотности тионов (k_a для ТЕТТ $5,9 \cdot 10^{-4}$, k_a для ТРИТ $7,6 \cdot 10^{-8}$ ** (ср.⁴). Представляло интерес проверить, насколько это отразится на ходе реакции и свойствах продуктов аминометилирования.

Мы получили продукты аминометилирования (основания Манниха) 4-фенил-, *n*-хлорфенил-, *n*-этоксифенил-1,2,4-триазолинтiona-3 в виде хорошо кристаллизующихся веществ. Исходные 4-замещенные триазолинтione-3 (I) были синтезированы по⁵. ТРИТ имеет, подобно ТЕТТ, тионное, а не тиольное строение, на что указывают данные ИК спектра вещества в кристаллическом состоянии и в растворе хлороформа: отсутствие SH-полосы поглощения в области $2500\text{--}2600\text{ см}^{-1}$, наличие полосы 3116 см^{-1} , принадлежащей валентному колебанию группы NH, и полосы 1332 см^{-1} , соответствующей колебанию группы C=S в тиоамиде⁶. Учитывая эти данные и данные предыдущей работы по ТЕТТ, следовало предполагать, что в реакции аминометилирования ТРИТ будет реагировать не по сере в тиольной форме, а в тионной форме по NH тиоамидной группы II. Это предположение, как будет показано ниже, подтвердилось.

При нагревании с 10% уксусной кислотой основания Манниха гидролизуются на амин и оксиметильное производное III, которое оказа-

* Предыдущие сообщения см.^{1,2}.** Величины K_a получены В. Ф. Дегтяревым (филиал ВНИХФИ).

лось тождественным продукту реакции ТРИТ с формальдегидом. При взаимодействии III с хлористым тиоилом образуется хлорметильное соединение IV, которое при восстановлении цинковой пылью дает метильное производное V. Это соединение по температуре плавления (110—111°) и по УФ спектру (λ_{max} 265 мк) отлично от описанного⁹ 4-фенил-3-метилтио-1, 2, 4-триазола (VI). (Т. пл. 76° и λ_{max} 220 мк). Сопоставляя спектры двух метильных соединений, можно видеть (рис. 1), что соединение, полученное из хлорметильного производного IV, имеет более длинноволновый максимум и, следовательно, тионное строение. УФ спектр метильного производного полностью совпадает со спектром исходного ТРИТ, тионное строение которого не вызывает сомнения. Отсюда можно сделать вывод, что хлорметильное, оксиметильное производные, а следовательно, и основания Манниха имеют тионное строение II, III, IV, V. Таким образом, в реакции аминотетирования наблюдается полная аналогия между ТЕТТ и ТРИТ; в то же время замена одного атома азота кольца в ТЕТТ на группу СН в ТРИТ



УФ спектры (в этаноле), концентрация 10^{-3} мол/л; прибор СФ-4:

1 — 4-фенил-1, 2, 4-триазолинттион-3 (Ia); 2 — 2-оксиметил-4-фенил-1, 2, 4-триазолинттион-3 (III); 3 — 2-хлорметил-4-фенил-1, 2, 4-триазолинттион-3 (IV); 4 — 2-метил-4-фенил-1, 2, 4-триазолинттион-3 (V); 5 — 2-N-диэтиламинотетил-4-л-хлорфенил-1, 2, 4-триазолинттион-3 (IIIg); 6 — соль пиперидия-4-фенил-1, 2, 4-триазолинттион-3 (VIIIa); 7 — 3-метилтио-4-фенил-1, 2, 4-триазол (VI).

сказывается не только на уменьшении кислотности соединения, но и на свойствах полученных соединений. Так, оксиметильное соединение III является вполне устойчивым, в то время как соответствующий 4-оксиметил-ТЕТТ на воздухе постепенно разлагается, отщепляя формальдегид. Устойчивым соединением является также и хлорметильное производное ТРИТ IV, а соответствующее хлорметильное соединение ТЕТТ крайне неустойчиво и не может быть выделено в чистом виде.

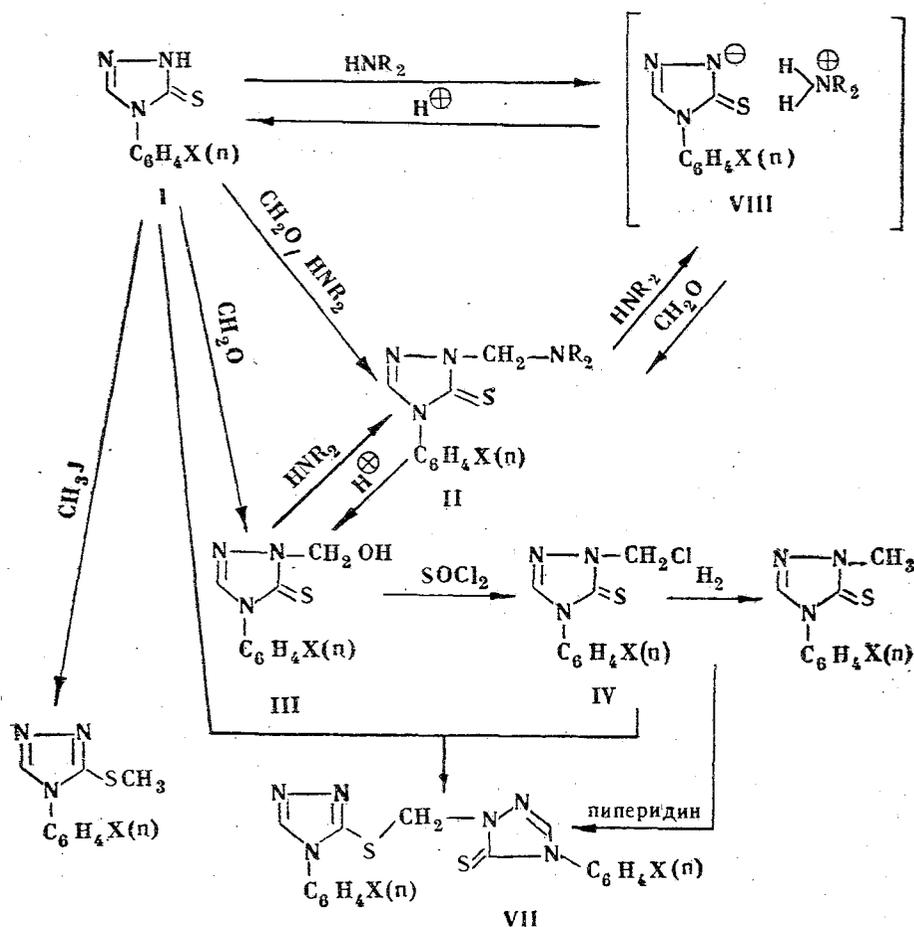
Мы имели в виду получить основание Манниха IIa и IIб также взаимодействием хлорметильного производного IV с пиперидином или морфолином. Однако в результате реакции в обоих случаях было получено одно и то же вещество. Оно же образуется при взаимодействии ТРИТ с хлорметильным производным IV. Эти данные, а также результаты анализов позволили придать полученному соединению строение сульфида VII. Подобную реакцию хлорметильного производного с тионом впервые наблюдали в ряду бензтиазолинттиона-27.

При аминотетировании избытком вторичных аминов образуются соединения, которые по своим свойствам и составу надо рассматривать как соли ТРИТ с основаниями или комплексы соле-

вого типа VIII. Эти же соли образуются, если на основание Манниха действовать избытком амина; их можно получить также смешением эквимолекулярных количеств оснований с ТРИТ. При взаимодействии с формальдегидом соли снова дают основания Манниха. Соли хорошо растворимы в воде и уже на холоду разлагаются 3% уксусной кислотой с выделением ТРИТ. УФ спектр солей совпадает по положению λ_{max} и λ_{min} со спектром ТРИТ. Все это свидетельствует о том, что и при солеобразовании ТРИТ реагирует в тионной форме по NH тиоамидной группы, а не в тиольной форме — по группе SH. Обращает на себя внимание низкая температура плавления солей, а также их хорошая растворимость в бензоле при нагревании. Для более полного освещения вопроса о строении солей потребуется дополнительное исследование.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4-Арил-1, 2, 4-триазолинтхионы-3 получены из соответствующих тиосемикарбазидов, замещенных в положении 4, конденсацией с муравьино-



I: а X=H, б X=Cl (n), в X=OC₂H₅ (n). II: а X=H, NR₂=пиперидино; б X=H, NR₂=морфолино; в X=Cl (n), NR₂=пиперидино; г X=Cl (n); NR₂=диэтиламино; д X=Cl (n), NR₂=пирролидино; е X=OC₂H₅ (n), NR₂=пиперидино; ж X=OC₂H₅ (n), NR₂=морфолино. III, IV, V, VI, VII: X=H. VIII: а X=H; NR₂=пиперидино; б X=H, NR₂=морфолино; в X=H, NR₂=диэтиламино; г X=Cl (n), NR₂=пиперидино.

этиловым эфиром в присутствии метилата натрия⁵. Все эти тионы хорошо кристаллизуются из воды. 4-Фенил-1,2,4-триазолинтион-3 (Ia), т. пл. 169—170°, иглы. 4-*n*-Хлорфенил-1,2,4-триазолинтион-3 (Iб), т. пл. 213—214°, призмы. 4-*n*-Этоксифенил-1,2,4-триазолинтион-3 (Iв), т. пл. 184—185°, иглы. Продукты нерастворимы в бензоле, растворяются в спирте, эфире и хлороформе при нагревании. ИК спектр тиона Ia, см^{-1} : 1332 с. (C=S); 1496 с. (N—C=S); 2748 сл.; 2832 сл.; 2912 с. (CH); 3001 с. (CH); 3074 с. (CH); 3116 с. (NH).

Аминометилирование. 0,005 мол 4-фенил-1,2,4-триазолинтиона-3 (ТРИТ) растворяют в 5 мл метанола и смешивают с 0,006 мол вторичного амина, затем по каплям приливают 0,008 мол формалина. Образование раствора сопровождается выделением тепла. После трехчасового стояния раствора отгоняют метанол в вакууме и выпавший осадок отфильтровывают. Продукты растворяются в спирте, бензоле, эфире, хлороформе и четыреххлористом углероде на холоду; они нерастворимы в воде, плохо растворимы в петролейном эфире, однако хорошо из него кристаллизуются (табл. 1).

Таблица 1

Продукты аминметилирования

Соединение	Название	Т. пл., °С	Брутто-формула	N, %		Выход, %
				найдено	вычислено	
Па	2-N-Пиперидинометил-4-фенил-1,2,4-триазолинтион-3	97—98*	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$	20,30	20,42	91
Пб	2-N-Морфолинометил-4-фенил-1,2,4-триазолинтион-3	141—142	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$	20,49	20,30	99
Пв	2-N-Пиперидинометил-4- <i>n</i> -хлорфенил-1,2,4-триазолинтион-3	134—135 (пл.)	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{S}$	17,76	18,13	77
Пг	2-N-Диэтиламинметил-4- <i>n</i> -хлорфенил-1,2,4-триазолинтион-3	72—73*	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{S}$	18,47	18,90	91
Пд	2-N-Пирролидинометил-4- <i>n</i> -хлорфенил-1,2,4-триазолинтион-3	91—92*	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{S}$	18,67	19,00	96
Пе	2-N-Пиперидинометил-4- <i>n</i> -хлорфенил-1,2,4-триазолинтион-3	72—73	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$	17,89	17,63	31
Пж	2-N-Морфолинометил-4- <i>n</i> -хлорфенил-1,2,4-триазолинтион-3	100—101	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	17,43**	17,50	80

* Иглы, в остальных случаях — пластинки.

** Найдено: С 56,63; Н 6,37%. Вычислено: С 56,20; Н 6,25%.

2-Оксиметил-4-фенил-1,2,4-триазолинтион-3 (III). 4,5 г ТРИТ растворяют при нагревании в 30 мл этанола и добавляют 4,5 мл формалина. Кипятят 20 минут и после частичного упаривания этанола отфильтровывают выпавший осадок. Бесцветные иглы. Выход 3,84 г (73%). Т. пл. 103—104° (из эфира). Хорошо растворим в спирте и хлороформе, не растворим в бензоле и петролейном эфире. Найдено: N 20,56%. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено: N 20,28%.

2-Хлорметил-4-фенил-1, 2, 4-триазолинтион-3 (IV). Раствор 1,04 г (0,005 мол) III в 25 мл безводного хлороформа и 3,6 мл (0,05 мол) тионилхлорида нагревают 1 час при 60°. Затем растворитель и избыток тионилхлорида удаляют в вакууме, к остатку дважды приливают по 15 мл безводного бензола, который также отгоняют в вакууме. Выход 0,5 г (44%). Бесцветные иглы с т. пл. 131—132° (из бензола); растворимы в хлороформе и метаноле и нерастворимы в эфире и петролейном эфире. Найдено: С 47,75; Н 3,49; Cl 15,46; N 18,40; S 14,48%. $C_9H_8ClN_3S$. Вычислено: С 47,89; Н 3,55; Cl 15,75; N 18,63; S 14,18%.

2-Метил-4-фенил-1, 2, 4-триазолинтион-3 (V). 0,45 г (0,002 мол) хлорметильного производного IV растворяют в смеси 13 мл ледяной уксусной кислоты и 13 мл бензола и при энергичном перемешивании прибавляют в течение 20 минут 2 г цинковой пыли при температуре, не превышающей 30°. Затем массу перемешивают еще 15 минут, отфильтровывают и осадок промывают водой. Бензольный слой отделяют, водный слой экстрагируют бензолом. Объединенную вытяжку промывают водой и сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют. Выход 0,3 г (78%). Т. пл. 110—111° (из воды). Продукт реакции растворяется в метаноле, бензоле, хлороформе и эфире. Найдено: N 22,02%. $C_9H_9N_3S$. Вычислено: N 22,00%.

Гидролиз 2-N-морфолинометил-4-фенил-1, 2, 4-триазолинтиона-3 (IIб). 0,3 г основания IIб перемешивают 30 минут при нагревании до 50° с 10 мл 10% уксусной кислоты. Смесь фильтруют. После стояния из фильтрата выпадают иглы оксиметильного производного III с т. пл. 103—104°. Выход 0,2 г (89%).

Аминолиз 2-N-пиперидинометил-4-фенил-1,2,4-триазолинтиона-3 (IIа). 0,27 г основания IIа нагревают до кипения с 1 мл пиперидина. После охлаждения из раствора выпадает кристаллический осадок соли пиперидина с ТРИТ (VIIIа). Соль отфильтровывают и промывают эфиром. Выход 0,1 г (40%). Т. пл. 131—132° (призмы, из бензола).

Соль пиперидина с ТРИТ (VIII а). 0,885 г ТРИТ смешивают в 10 мл бензола с 0,52 мл пиперидина. После нагревания до полного растворения в течение нескольких минут раствор охлаждают, отфильтровывают кристаллический осадок, промывают эфиром и кристаллизуют из бензола. Выход 1,15 г или 88% (табл. 2).

(3-Тион-4-фенил-1, 2, 4-триазолинил-2)метил(4-фенил-1, 2, 4-триазолин-3)сульфид (VII).

а) 0,22 г хлорметильного производного IV и 0,18 г ТРИТ растворяют

Таблица 2

Соли 4-фенил-1, 2, 4-триазолинтиона-3 с аминами

Соединение	Амин	Т. пл., °С	Брутто-формула	N, %		Выход, %
				найдено	вычислено	
VIIIa	Пиперидин	131—132, пр*	$C_{13}H_{18}N_4S$	21,82**	21,40	88
VIIIб	Морфолин	121—122, пл	$C_{12}H_{16}N_4OS$	21,21	21,20	70
VIIIв	Диэтиламин	131—132, и	$C_{12}H_{18}N_4S$	22,60	22,40	72
VIIIг	Пиперидин	142—143, пр	$C_{13}H_{17}ClN_4S$	18,61	18,88	71

* пр — призмы; пл — пластинки; и — иглы.

** Найдено: С 59,87; Н 6,71%. Вычислено: С 59,53; Н 6,87%.

при нагревании в 5 мл этанола и 0,5 мл 2 N щелочи. Раствор кипятят 10 минут. После охлаждения и добавления 20 мл воды VII выпадает в осадок. Выход 0,32 г (89%). Т. пл. 166—167° (призмы, из бензола).

б) 0,45 г хлорметильного производного IV и 0,4 мл пиперидина нагревают до кипения в 4 мл этанола. После кипячения в течение 5 минут раствор охлаждают и добавляют 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают. Выход 0,27 г (74%). Т. пл. 166—167°. Найдено: N 22,95; S 17,49%. $C_{17}H_{14}N_6S_2$. Вычислено: N 22,84; S 17,00%.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Я. Постовский, Н. Н. Верещагина, ЖОХ, 1959, 29, 2139.
2. Н. Н. Верещагина, И. Я. Постовский, Научн. докл. ВШ, 1959, 341.
3. И. Я. Постовский, В. Л. Ниренбург, ЖОХ, 1964, 34, 2517.
4. A. V. Willi, M. Meier, Helv. Chim. Acta, 1956, 39, 54.
5. M. Pesson, G. Polmans, S. Dupin, C. r., 1959, 248, 1677.
6. R. E. Orth, J. Am. Pharm. Soc., 1963, 52, 910.
7. М. О. Колосова, В. И. Ставровская, ЖОХ, 1963, 33, 955.

1, 2, 4-TRIAZOLES

III. AMINOMETHYLATION OF 4-PHENYL-1, 2, 4-TRIAZOLINETHIONE-3

I. L. Shegal, I. Ja. Postovskii

S. M. Kirov Ural Polytechnical Institute, Sverdlovsk

Received December 29, 1963

The Mannich reaction of 4-phenyl-1, 2, 4-triazolinethione-3 yielded the N-derivatives. The title compounds gave salts with secondary amines. The comparison of 4-phenyl-1, 2, 4-triazolinethione-3 with 1-phenyl-tetrazolinethione-5 showed that the substitution of N(2) in the tetrazole ring by =CH— in the triazole ring resulted in acidity decrease of the thione and in an increase of stability of N-oxymethyl and N-chlormethyl derivatives.