

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

Tadeusz BANY, Teresa OTTO

O reakcji bezpośredniego bromowania rdzenia 1,2,4-triazolu. Część I

On the Reaction of Direct Bromination of the Ring of 1,2,4-triazole. Part I

О реакции непосредственного бромирования корня 1,2,4-триазола. Часть I

Reakcja bezpośredniego halogenowania rdzenia 1,2,4-triazolu do roku 1965 była nieznaną. Próby bezpośredniego bromowania 3-chlorowcopochodnych 1,2,4-triazolu nie dały pozytywnego rezultatu [1]. Chlorowcopochodne 1,2,4-triazolu otrzymywano na drodze wymiany grupy aminowej poprzez sole dwuazoniowe. Jednak w 1965 r. K r o g e r i M i e t h c h e n działając bromem w wodno-alkalicznym roztworze na 1,2,4-triazol lub jego C-alkilowe i aryłowe pochodne przeprowadzili z dobrą wydajnością podstawienie bromem wodorów przy atomach węgla [2]. Reakcja ta możliwa była tylko dla pochodnych 1,2,4-triazolu niepodstawionych przy azocie, ponieważ tylko wówczas 1,2,4-triazol występuje w postaci ujemnego jonu, co zdaniem autorów warunkuje przebieg reakcji elektrofilnej substytucji bromem, ponieważ zagęszczenie chmury elektronowej na atomach węgla jest większe aniżeli w obojętnej cząsteczce.

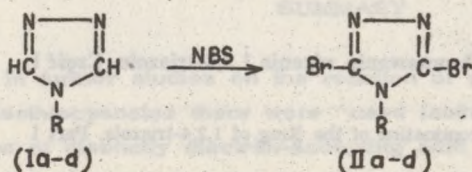
Prowadząc poszukiwania w innym kierunku przypadkowo stwierdziliśmy, że rdzeń 1,2,4-triazolu ulega bromowaniu przy użyciu N-bromoimidu kwasu bursztynowego (NBS).

W niniejszej pracy przedstawiamy wyniki badań reakcji bromowania 1,2,4-triazolu oraz jego 4H-jedno i dwupodstawionych pochodnych używając NBS jako czynnika bromującego. Z przeprowadzonych przez

nas doświadczeń wynika, że 1,2,4-triazol jest bardzo podatny na działanie NBS, bromowanie przebiega bowiem bez użycia katalizatora, dodatek zaś tego ostatniego (nitrylu kwasu azo-bis-izomastowego względnie nadtlenu benzoilu) nie wpływa ani na wydajność ani na kierunek reakcji.

Reakcję bromowania przeprowadziliśmy według ogólnie znanego przepisu, ogrzewając w dobranym rozpuszczalniku 1 mol 1,2,4-triazolu lub jego 4H-jedno lub dwupodstawionej pochodnej z odpowiednią ilością NBS.

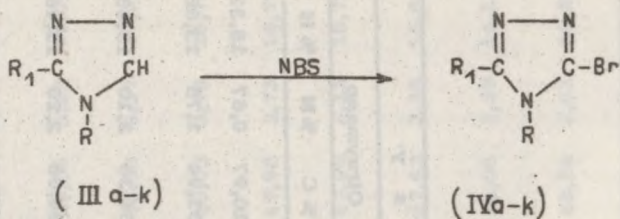
Reakcję bromowania 1,2,4-triazolu oraz jego 4H-jednopa-dawionych pochodnych obrazuje poniższy schemat:



I/II	R
a	H
b	C ₆ H ₅ -
c	o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -
d	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -

Większość związków wyjściowych otrzymaliśmy jak w danych literaturowych [3,4,5,6], dla niektórych nie opisanych w literaturze zastosowaliśmy znane metody. Bez względu na ilość użytego NBS bromowanie 1,2,4-triazolu prowadzi wyłącznie do powstania 3,5-dwubromopochodnych. Zwiększenie ilości użytego NBS nie miało wpływu na wydajność reakcji.

Dalszymi badaniami objęliśmy 3-podstawione pochodne oraz 3,4-dwupodstawione pochodne 1,2,4-triazolu, przeprowadzając bromowanie tych związków przy użyciu 1 mola NBS na 1 mol substratu. Przebieg reakcji prowadzącej do powstania jednobromopochodnych obrazuje poniższy schemat:



III/IV	R	R ₁
a	H-	CH ₃ -
b	H-	C ₆ H ₅ -
c	CH ₃ -	CH ₃ -
d	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -
e	o-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃ -
f	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ -
g	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -
h	C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
i	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -
k	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -

Jeden z otrzymanych produktów bromowania, a mianowicie 3-metylo-4-fenilo-5-bromo-1,2,4-triazol (IVd), posłużył nam do otrzymania jednobromopochodnej 4H-jednopolpodstawionego 1,2,4-triazolu oraz do dalszych badań. Wodny roztwór nadmanganianu potasu działając na grupę metylową utleniająco i dekarboksylująco uwalniał pozycję 3, dając jednobromopochodną (IVm), która mogła być następnie bromowana NBS do 3,5-dwubromo-4-fenilo-1,2,4-triazolu (IIb).

Przebieg wyżej opisanych reakcji świadczy, że NBS jest specyficznym odczynnikiem bromującym rdzeń 1,2,4-triazolu.

Dane fizyczne otrzymanych związków, wydajności reakcji, wyniki analiz i inne ujęliśmy w tabeli.

6	IVb	H-	C_6H_5-	a	6	186-187° Etanol+Woda	71	42,88	2,70	18,76	43,25	2,65	18,96
7	IVc	CH ₃ -	CH ₃ -	e	1	157-158° Ksylen	45	29,30	3,43	23,87	29,36	3,23	24,01
8	IVd	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	b	1	222-223° Etanol	63	45,40	3,39	17,65	45,33	3,17	17,91
9	IVe	o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	d	1	180-181° Etanol	38	47,64	4,00	16,66	48,03	3,78	16,76
10	IVf	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	b	1	215-216° Etanol	64	47,64	4,00	16,66	47,98	3,73	16,78
11	IVg	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	d	1	182-183° Etanol	40	47,64	4,00	16,66	47,90	4,11	16,75
12	IVh	C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	d	1	86-87° Woda	50	47,64	4,00	16,66	47,63	3,38	16,50
13	IVi	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	e	2	151-152° Etanol	66	56,03	3,35	14,01	56,08	3,29	14,14
14	IVk	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₄ -	b	2	171-172°	55	49,72	2,62	16,24	48,58	2,61	16,22

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Bezpośrednie bromowanie rdzenia 1,2,4-triazolu

Przepis ogólny: 10 mM 1,2,4-triazolu względnie jego jedno- lub dwu-podstawionej pochodnej w 25-50 ml rozpuszczalnika ogrzewano do wrzenia w ciągu 1-2 h. pod chłodnicą zwrotną z odpowiednią ilością NBS. Powstałą bromopochodną odpowiedniego triazolu wyodrębniono według jednego z następujących sposobów:

1. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem bromową pochodną wyekstrahowano eterem.

2. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem bromową pochodną wyodrębniono jako związek nierozpuszczalny w wodzie.

3. Powstały osad odsączono, rozpuszczono w wodzie i po zalizowaniu amoniakiem oddestylowano w próżni wodę do sucha. Z suchej pozostałości ekstrahowano bromową pochodną gorącym czterochlorkiem węgla.

4. Osad odsączono, z przesączu oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość krystalizowano z odpowiedniego rozpuszczalnika.

5. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem suchą pozostałość zadano wodą i ekstrahowano bromową pochodną benzenem.

Otrzymywanie 3-metylo-4-o-tolilo-1,2,4-triazolotolu-5 (Va)

Związek ten otrzymany został z wydajnością 85,3 % metodą opisaną dla syntezy 3-metylo-1,2,4-triazolotolu-5 [3]. Do cyklizacji 4-o-tolilotiosemikarbazylu użyto chlorku acetyl. Lekko żółte igły (z etanolu). Temperatura topnienia 209-210°.

A n a l i z a dla $C_{10}H_{11}N_3S$ (c.cz. 205,28).

Obliczono: % C = 58,53, % H = 5,403, % N = 20,48.

Otrzymano: % C = 58,35, % H = 5,20, % N = 20,67.

Otrzymywanie 3-metylo-4-p-tolilo-1,2,4-triazolotolu-5 (Vb)

Związek ten otrzymany został metodą jak dla (Va). Wydajność 85,3 %. Białe igły (z etanolu). Temperatura topnienia 242-243°.

Analiza dla $C_{10}H_{11}N_3S$ (c.cz. 205,28)

Obliczono: % C = 58,53, % H = 5,403, % N = 20,48

Otrzymano: % C = 58,61, % H = 5,43, % N = 20,51.

Otrzymywanie 3-metylo-4-o-tolilo-1,2,4-triazolu (IIIe)

Związek ten otrzymany został przez odsiarkowanie (Va) według metody opisanej dla otrzymywania 3-metylo-1,2,4-triazolu [3]. Wydajność 86,7 %. Białe igły (z ligroiny 95-100°). Temperatura topnienia 101-102°.

Analiza dla $C_{10}H_{11}N_3$ (c.cz. 173,212)

Obliczono: % C = 69,34, % H = 6,40, % N = 24,26

Otrzymano: % C = 69,72, % H = 6,13, % N = 24,28.

Krystalizowany z wody tworzy monohydrat o temperaturze topnienia 71-72°.

Analiza dla monohydratu $C_{10}H_{13}N_3O$ (c.cz. 191,228)

Obliczono: % C = 62,81, % H = 6,85, % N = 21,98

Otrzymano: % C = 63,24, % H = 6,53, % N = 21,90.

Pikrynian 3-metylo-4-o-tolilo-1,2,4-triazolu. Temperatura topnienia 149-150° (z etanolu).

Analiza dla $C_{16}H_{14}N_6O_7$ (c.cz. 462,320)

Obliczono: % N = 21,43

Otrzymano: % N = 21,51.

Otrzymywanie 3-metylo-4-p-tolilo-1,2,4-triazolu (IIIf)

Związek ten otrzymano identycznie jak (IIIe). Wydajność 86,7 %. Bezbarwne igły. Temperatura topnienia 94,5-95,5° (z ligroiny 80-90°).

Analiza dla $C_{10}H_{11}N_3$ (c.cz. 173,212).

Obliczono: % C = 69,34, % H = 6,40, % N = 24,26

Otrzymano: % C = 69,17, % H = 6,38, % N = 24,65.

Pikrynian 4-p-tolilo-1,2,4-triazolu. Temperatura topnienia 165-166° (z etanolu).

Analiza dla $C_{16}H_{14}N_6O_7$ (c.cz. 462,32)

Obliczono: % N = 21,43,

Otrzymano: % N = 21,45,

Otrzymywanie 3-bromo-4-fenyl-1,2,4-triazolu (IV m)

Do roztworu 1,2 g KMnO_4 w 90 ml wody dodano 0,71 g (3 mM) 3-bromo-4-fenyl-5-metylo-1,2,4-triazolu (IVd) i całość ogrzewano w $100-110^\circ$ do odbarwienia roztworu, co trwało 3 dni. Powstały MnO_2 odsączono, przemyto gorącą wodą i z połączonych przesączów oddestylowano wodę w próżni do sucha. Suchą pozostałość rozpuszczono w małej ilości wody, zadano HCl i powstały osad odsączono. Po krystalizacji z wody otrzymano 0,4 g (59,5 % wyd.) produktu jako białe igły. Temperatura topnienia $130,5-131,5^\circ$.

Analiza dla $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}_3$ (c.c. 224,068)

Obliczono: % C = 42,88, % H = 2,70, % N = 18,76.

Otrzymano: % C = 42,23, % H = 2,55, % N = 18,69.

PIŚMIENNICTWO

1. E t e i n n e A., G r i g n a r d V.: *Traite de Chimie Org.*, 21, 896, Masson Paris 1953.
2. K r ö g e r C. F., M i e t h c h e n R.: *Ber.*, 100, 2250 (1967).
3. J o n e s G., A i n s w o r t h C.: *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1538 (1955).
4. H o g g a r t h E.: *J. Chem. Soc.* 1960 (1949).
5. F r e u n d M., S c h w a r z H. P.: *Ber.* 29, 2486 (1896).
6. Z o t t a V., G a s m e t A.: *Farmacia* (Bucharest) 11/12, 731 (1963).

SUMMARY

The reaction of direct bromination was carried out with the use of N-bromimide of succinic acid of unsubstituted 1,2,4-triazole, C-one-substituted and 4 H-one- and two-substituted 1,2,4-triazole. The ring nature of bromination has been proved. One- and two-bromo-derivatives of 1,2,4-triazole used for the reaction were respectively obtained.

Проведено реакции непосредственного бромирования, употребляя N-бромимид янтарной кислоты незамещенного 1,2,4-триазола, C-однозамещенного и 4H-одно и двузамещенных 1,2,4-триазола. Определено ядерный характер бромирования. Получено соответственно одно и двубромпроизводные употребленных в реакции 1,2,4-триазола.

O reakcj bezpośredniego bromowania triazolu 1,2,4-triazolu. Część II

On the Reaction of Direct Bromination of the Ring of 1,2,4-triazole. Part II

O reakcj bezpośredniego bromowania triazolu 1,2,4-triazolu. Część II

W pracy przedstawiono reakcje bezpośredniego bromowania triazolu 1,2,4-triazolu oraz jego 4H-odno i dwuзамещенных pochodnych przy użyciu N-bromimidu kwasu jantarnego (NBI). Wstępne badania nad tą reakcją w pracy dotychczasowej miały charakter ogólny, natomiast w niniejszej pracy przedstawiono wyniki badań nad reakcją bromowania triazolu 1,2,4-triazolu z NBI w celu wyznaczenia warunków reakcji. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 1. Wyniki badań nad reakcją bromowania triazolu 1,2,4-triazolu z NBI w celu wyznaczenia warunków reakcji przedstawiono w tabeli 2. Wyniki badań nad reakcją bromowania triazolu 1,2,4-triazolu z NBI w celu wyznaczenia warunków reakcji przedstawiono w tabeli 3.

Przedstawiono wyniki badań nad reakcją bromowania triazolu 1,2,4-triazolu z NBI w celu wyznaczenia warunków reakcji.

