

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ МЕТИЛИРОВАНИЯ 3-(4-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)-5-МЕРКАПТО-1,2,4-ТРИАЗОЛА

Т. Р. ОВСЕПЯН, А. Х. АВЕТИСЯН и А. П. ЕНГОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
АН Армянской ССР, Ереван

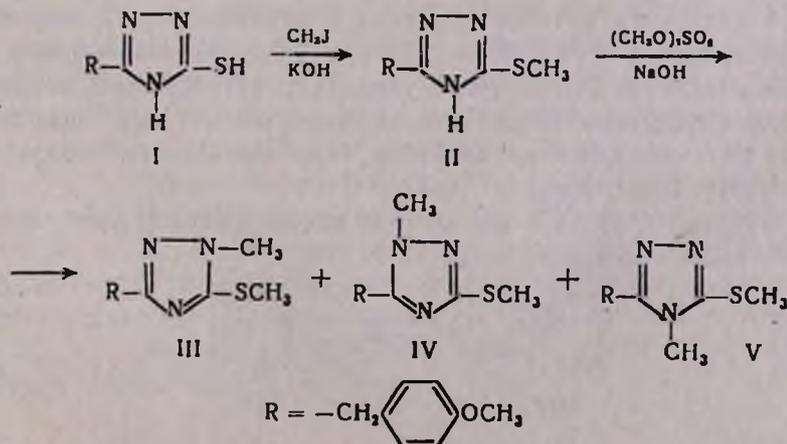
Поступило 29 XII 1981

Изучена реакция метилирования 3-(4-метоксибензил)-5-меркапто-1,2,4-триазола. Методами препаративного деления, встречного синтеза и ПМР установлено, что при этом образуется смесь возможных изомерных 1-, 2- и 4-метилтриазолов в приблизительном соотношении 4 : 5 : 1.

Табл. 1, библиограф. ссылок 7.

В продолжение исследований превращений 3-(4-алкоксибензил)-5-меркапто-1,2,4-триазолов [1—3] нам представлялось интересным изучение реакции метилирования этих соединений. В литературе известны исследования по алкилированию 5-меркапто-1,2,4-триазолов, содержащих в третьем положении метильный [4], пиридинильный [5] и нитрофурильный [6] заместители. Однако результаты этих исследований несколько противоречивы в отношении точного определения состава изомеров и их количественного соотношения. Вместе с тем нас интересовало также влияние заместителя в положении 3 триазола на реакционную способность атомов азота. Для выяснения этих вопросов первоначально нами было изучено метилирование 3-(4-метоксибензил)-5-меркапто-1,2,4-триазола I [1]. Было установлено, что при действии 1,5-кратного избытка йодистого метила на соединение I в присутствии едкого кали в метаноле с 85% выходом образуется S-метилированный продукт II. При этом кислотной обработкой остаточных продуктов реакции можно выделить также непрореагировавший триазол I.

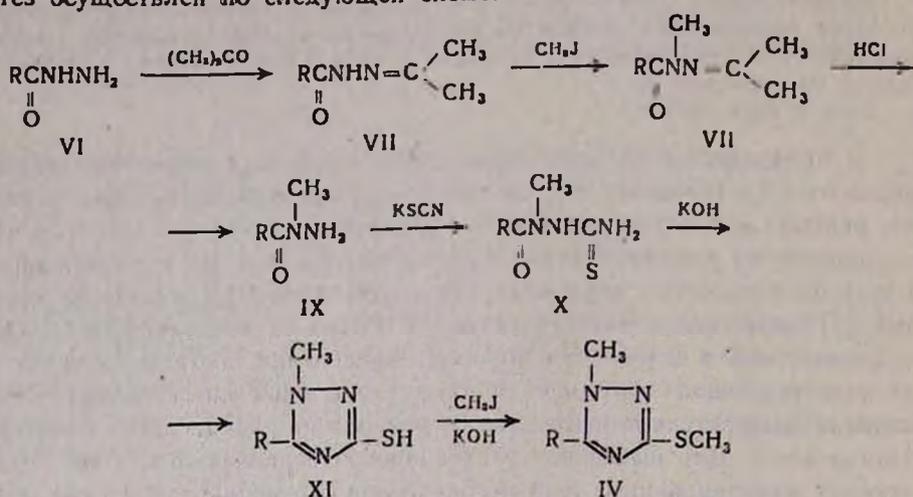
Действие диметилсульфата на триазол II в щелочной среде привело к образованию маслообразной смеси, по всей вероятности, метилированных продуктов III—V, проявляющихся на хроматограмме в виде трех близко расположенных пятен.



В спектре ПМР смеси наблюдались утроенные сигналы протонов CH_2 , NCH_3 и SCH_3 групп (табл.). Хроматографическое и масс-спектрометрическое изучение смеси соединений III—V не дало достаточной информации для идентификации и отнесения изомеров. Незначительные отличия заключались лишь в разной интенсивности пиков некоторых фрагментов.

Для однозначного доказательства структур и отнесения изомеров было необходимо синтезировать хотя бы два из них.

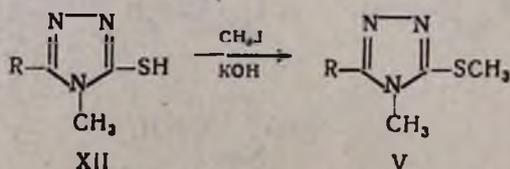
В синтезе изомерного триазола IV в качестве исходного соединения был использован гидразид 4-метоксифенилуксусной кислоты VI [7]. Синтез осуществлен по следующей схеме:



Конденсацией гидразида VI с ацетоном с высоким выходом было получено соответствующее основание Шиффа VII, метилированием которого йодистым метилом в присутствии едкого кали был синтезирован 1-ацил-1-метилгидразон ацетона VIII. Сырой продукт VIII гидролизуеться разбавленной соляной кислотой по двум направлениям, а именно, образуются гидразид IX и 4-метоксифенилуксусная кислота. Соединение IX представляет собой белое кристаллическое вещество, идентифицированное методами масс-спектрометрии и элементного анализа.

Взаимодействие гидразида IX с роданистым калием в присутствии соляной кислоты в метаноле привело к образованию 1,1-замещенного тиосемикарбазида X [7]. Последний при 1-часовом кипячении в слабощелочном растворе циклизуется в триазол XI [1]. Наконец, метилированием меркаптогруппы соединения XI йодистым метилом был получен триазол IV—маслообразное вещество, структура которого доказана методом ПМР спектроскопии (табл.).

Изомерный триазол V был получен метилированием синтезированного нами ранее триазола XII [2].



Соединение V—бесцветное маслообразное вещество, идентифицированное элементным анализом и спектром ПМР (табл.).

Отнесение изомеров проводилось на основании сравнения данных хроматографического анализа и спектров ПМР смеси и триазолов IV и V. В спектре ПМР смеси синглетные сигналы (*м. д.*) при 4,05 ($-\text{CH}_2-$), 3,40 (NCH_3), 2,63 (SCH_3) соответствуют сигналам тех же групп триазола V, а сигналы при 4,0 (CH_2), 3,60 (NCH_3), 2,53 (SCH_3)—триазола IV. Группу же синглетных сигналов (*м. д.*) при 3,91 (CH_2), 3,63 (NCH_3) и 2,60 (SCH_3) следует, по-видимому, отнести к триазолу III. На химический сдвиг протонов фенильной и метоксильной групп положение метильной группы в кольце триазола не оказывает заметного влияния. Слабопольное смещение химических сдвигов протонов NCH_3 группы триазолов III и IV по сравнению с V объясняется влиянием соседних атомов азота.

Сравнением интенсивностей пиков в спектре смеси можно сделать вывод как с приблизительном количественном соотношении изомеров, так и о реакционной способности атомов азота триазольного кольца. Оказалось что, вопреки литературным данным [4—6], метилирование 5-меркапто-1,2,4-триазола, содержащего в положении 3,4-метоксibenзильную группу, приводит к трем возможным изомерам III, IV, V, которые содержатся в смеси в соотношении 4 : 5 : 1. Следовательно, можно считать, что атом азота в положении 2 более реакционноспособен, чем в положении 1, а наименьшую активность имеет атом азота в положении 4.

Таблица

Соединение	$\delta_{1-\text{NCH}_3}$	$\delta_{2-\text{NCH}_3}$	$\delta_{4-\text{NCH}_3}$	δ_{SCH_3}	$\delta_{-\text{CH}_2-}$
II	—	—	—	2,50	3,91
IV	—	3,58	—	2,51	3,96
V	—	—	3,38	2,63	4,12
смесь III, IV, V	3,63	3,60	3,40	2,60; 2,53; 2,63	3,90; 4,0; 4,05

Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты на спектрометре «ЯМР Т-60» (60 МГц) фирмы «Вариан», в качестве растворителя был использован дейтерохлороформ, внутренним стандартом служил ТМС. ТСХ проведена на пластинках силуфол УФ 254, проявление йодом и ультрамикроскопом. Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в область ионизации при энергии ионизирующих электронов 30 эВ.

3-(4-Метоксibenзил)-5-метилмеркапто-1,2,4-триазол II. Смесь 2,21 г (0,01 моля) I, 0,56 г (0,01 моля) едкого кали, 2,13 г (0,015 моля) йодистого метила и 50 мл метанола кипятят 1 ч. Упаривают метанол и к остатку добавляют 30 мл воды, отстаивают 4—5 ч и фильтруют образовавшиеся кристаллы. Перекристаллизацию проводят из 80% метанола. Выход 2,0 г (85,1%), т. пл. 137—139°. Найдено %: N 11,71; S 13,79. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено %: N 17,85; S 13,62.

Метилирование II. Раствор 2,0 г (85 ммоль) II, 1,07 г (85 ммоль) диметилсульфата и 0,34 г (85 ммоль) едкого кали в 8 мл воды нагревают на кипящей водяной бане 3 ч. Маслянистый слой экстрагируют бензолом, сушат над серноокислым натрием и после отгонки растворителя выделяют маслообразный продукт. Выход 1,65 г (78,3%). Найдено %: N 16,48; S 12,70. $C_{12}H_{15}N_3OS$. Вычислено %: N 16,85; S 12,86. ТСХ, система ацетон—хлороформ—метанол—эфир, 2 : 3 : 1 : 2. R_f 0,83; 0,76; 0,72. M^+ 249; 234, 176, 162, 147, 146, 121.

Изопропилиденгидразид 4-метоксифенилуксусной кислоты VII. Раствор 5,4 г (0,03 моля) гидразида VI в 15 мл этилового спирта и 5 мл ацетона кипятят на водяной бане 2 ч. После охлаждения выпавший белый кристаллический осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Выход 5,9 г (90,7%), т. пл. 149—150°. Найдено %: C 65,66; H 7,38; N 12,52. $C_{12}H_{16}N_2O_2$. Вычислено %: C 65,43; H 7,32; N 12,71.

1-N-Метилгидразид 4-метоксифенилуксусной кислоты IX. Растворяют 5,9 г (21,7 ммоль) VII в 100 мл ацетона и прибавляют 6 г тонкоизмельченного едкого натра. Смесь нагревают до умеренного кипения и добавляют раствор 6 г йодистого метила в 15 мл ацетона. Через минуту осадок фильтруют, фильтрат упаривают, остаток промывают водой и декантируют. Добавляют 10 мл 5% соляной кислоты и оставляют стоять 22—24 ч при комнатной температуре. К смеси приливают 40% раствор едкого натра до pH 9. Маслообразный продукт экстрагируют эфиром и сушат над серноокислым натрием. Упаривают эфир, остаток при стоянии кристаллизуется. Выход 1,3 г (30,9%), т. пл. 89—91°. Найдено %: C 61,65; H 7,38; N 14,55. $C_{10}H_{14}N_2O_2$. Вычислено %: C 61,83; H 7,26; N 14,42. Маасспектр: M^+ 194; m/e 179, 149, 148, 121.

1-(4-Метоксифенилацето)-1-метилтиосемикарбазид X. Получен по способу, описанному в [7], из 1,3 г (6,7 ммоль) IX, 0,88 г (9 ммоль) роданистого калия, 0,75 мл соляной кислоты (d 1,198) и 13 мл метанола. Выход 0,92 г (54,4%), т. пл. 218—219°. Найдено %: N 16,70; S 12,45. $C_{11}H_{15}N_3O_2S$. Вычислено %: N 16,58; S 12,66.

3-(4-Метоксибензил)-2-метил-5-меркапто-1,2,4-триазол XI. Получен по способу, описанному в [2], из 0,92 г (3,6 ммоль) X, 0,31 г (3,6 ммоль) едкого кали и 7,2 мл воды. Выход 0,62 г (72,9%), т. пл. 210—211°. Найдено %: N 17,68; S 13,71. $C_{11}H_{13}N_3OS$. Вычислено %: N 17,85; S 13,62.

3-(4-Метоксибензил)-2-метил-5-метилтио-1,2,4-триазол IV. Получен аналогично триазолу II из 0,62 г (2,6 ммоль) XI, 0,15 г (2,6 ммоль) едкого кали, 3,2 г (3,25 ммоль) йодистого метила и 5 мл метанола. Выход 0,45 г (69,2%). Маслообразное вещество. Найдено %: N 16,58; S 12,71. $C_{12}H_{15}N_3OS$. Вычислено %: N 16,85; S 12,86. ТСХ, система ацетон—хлороформ—метанол—эфир 2 : 3 : 1 : 2. R_f 0,76.

3-(4-Метоксибензил)-5-метилтио-4-метил-1,2,4-триазол V. К раствору 1,17 г (5 ммоль) триазола XII, 0,28 г (5 ммоль) едкого кали в 10 мл метанола добавляют 0,92 г (6,5 ммоль) йодистого метила и кипятят смесь 1 ч. Отгоняют растворитель, остаток промывают водой, экстрагируют бензолом и сушат над серноокислым натрием. После отгонки растворителя выход маслообразного продукта составляет 1,02 г (80,1%). Най-

дено %: N 17,02; S 12,77. C₁₂H₁₅N₃OS. Вычислено %: N 16,85; S 12,86.
ТСХ, система ац.-хл.-мет.-эф. 2:3:1:2, R_f 0,84.

3-(4-ՄԵԹՈՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)-5-ՄԵՐԿԱՊՏՈՒ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՒԻ
ՄԵԹԻԼԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Բ. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ, Ա. Խ. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ և Ա. Փ. ԵՆԿՈՅԱՆ

Ուսումնասիրված է 3-(4-մեթոքսիբենզիլ)-5-մերկապտո-1,2,4-տրիազոլի մեթիլման ռեակցիան: Նրբաշերտ թրմատոգրաֆիայի, հանդիպակաց սինթեզի և ՊՄՌ մեթոդներով հաստատված է, որ ռեակցիայի պայմաններում առաջանում է հնարավոր իզոմերային 1-, 2- և 4-մեթիլտեղակալված տրիազոլների խառնուրդ՝ 4:5:1 մոտավոր քանակական հարաբերությամբ:

INVESTIGATIONS OF THE METHYLATION REACTION OF
3-(4-METHOXYBENZYL)-5-MERCAPTO-1,2,4-TRIAZOLE

T. R. OVSEPIAN, A. Kh. AVETISSIAN and A. P. YENGOYAN

By means of thin-layer chromatography, authenticity and PMR spectra it has been demonstrated that a mixture of possible 1-, 2- and 4-methyl substituted isomers is obtained in the ratio of 4:5:1 under the reaction conditions.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Т. Р. Овсепян, А. Х. Аветисян, А. А. Ароян, Р. В. Пароникян, Арм. хим. ж., 30, 70 (1977).
2. А. Х. Аветисян, Т. Р. Овсепян, И. А. Джагацпаян, Н. Е. Акопян, А. Г. Акопян, Л. Г. Сапонджян, Р. В. Пароникян, Хим.-фарм. ж., 1978, 40.
3. А. Х. Аветисян, Т. Р. Овсепян, А. П. Енгоян, Т. Р. Григорян, Арм. хим. ж., 34, 703 (1981).
4. G. F. Duffin, J. D. Kendall, H. R. J. Waddington, J. Chem. Soc., 1959, 3799.
5. S. Kubota, M. Uda, M. Ohtsuka, Chem. Pharm. Bull., 19, 233 (1971).
6. L. E. Benjamlin, H. R. Snyder, J. Het. Chem., 13, 1115 (1976).
7. Т. Р. Овсепян, А. Х. Аветисян, А. А. Ароян, С. Г. Карагезян, В. Г. Сарафян, Арм. хим. ж., 29, 700 (1976).

Армянский химический журнал, т. 36, № 5, стр. 313—317 (1983 г.)

УДК 547.75.93

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

ДХ. 11-МЕТОКСИ-12с-МЕТИЛ-1,2,3,4,6,7,7а,8,12b,12-ДЕКАГИДРОИНДОЛО-
(3,2-а)ХИНОЛИЗИН

Р. К. ШАХАТУНИ и Ф. Р. ШИРОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 29 XII 1981

Изучено восстановление связи С-7а-С-12b в основании I и показано, что в зависимости от природы восстанавливающего реагента получают декагидроиндоло(3,2-а)-хинолизины цис- и транс-строения (II, III) или же их смесь (II+III).

Библ. ссылок 9.