

Synthèse et structure de triazoline-1,2,4 thiones-5 possédant en 3 ou 4 un substituant dialkylaminoéthyle.

Jean-Pierre Hénichart (1), Raymond Houssin et Brigitte Lablanche

Institut de Chimie Pharmaceutique, Directeur Charles Lespagnol, Rue du Professeur Laguesse, 59045 Lille Cedex, France

Reçu le 24 novembre 1976

L'addition d'un hydrazide sur un isothiocyanate conduit à la formation d'un acylthiosemicarbazide. Lorsque l'un des composés de départ possède une chaîne dialkylaminoéthyle, une hétérocyclisation en triazolinethione s'effectue d'emblée.

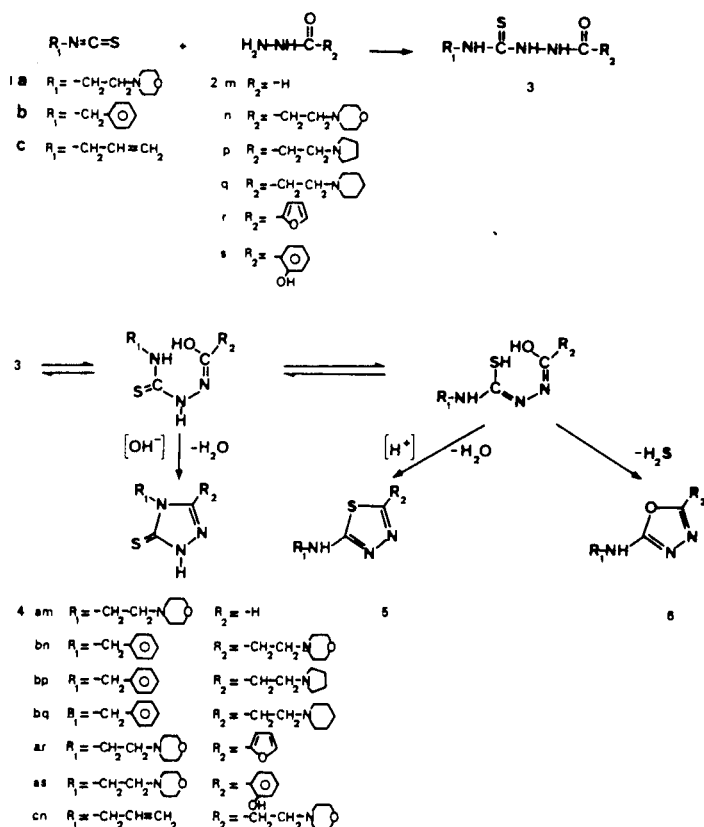
Une étude physicochimique de quelques-uns de ces composés de cyclisation est reportée et un mécanisme permettant d'interpréter leur fragmentation en spectrographie de masse est proposé.

J. Heterocyclic Chem., 14, 615 (1977).

La réaction d'addition des isothiocyanates **1** avec les hydrazides **2** donne lieu classiquement à la formation d'acylthiosemicarbazides **3** (2 à 5).

En milieu basique, ces acylthiosemicarbazides se cyclisent en triazolinethiones **4** (2,3,6,7); par contre, en milieu acide, leur déshydratation intramoléculaire conduit à une hétérocyclisation soit en aminothiadiazoles **5** (2,8,9) soit, dans certaines conditions, en aminooxadiazoles **6** (8) (Schéma 1).

Schéma I

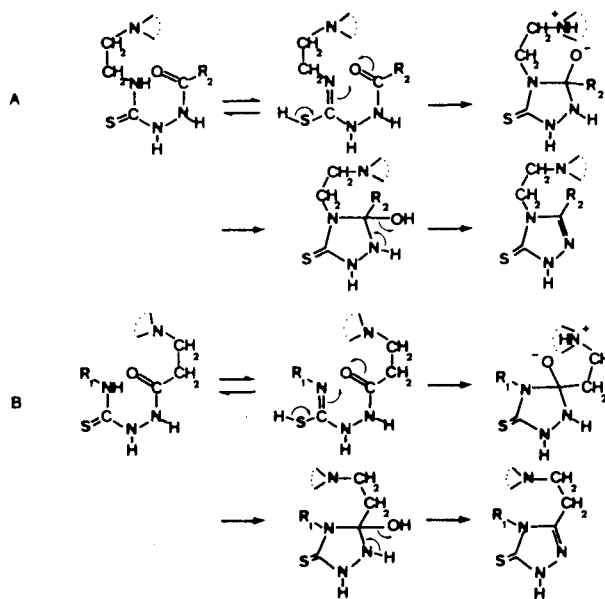


Il nous a paru intéressant d'étudier cette réaction d'addition entre un isothiocyanate et un hydrazide

lorsque l'un au moins de ces composés de départ comportait un groupement fonctionnel à caractère basique marqué, afin de savoir si la déshydratation cyclisante en triazolinethione de l'acylthiosemicarbazide ne pouvait pas se réaliser dès la formation de cet intermédiaire, sans addition d'un catalyseur alcalin. C'est en effet ce que nous avons constaté lorsque nous avons mis en présence l'isothiocyanate de morpholinoéthyle (**1a**) avec divers hydrazides, ou lorsque nous avons fait réagir les isothiocyanates de benzyle ou d'allyle (**1b**), (**1c**) sur des dialkylaminopropionhydrazides **2n, 2p, 2q** (10). L'atome d'azote du groupement amine tertiaire jouerait donc un rôle tout à fait particulier dans les transferts de proton représentés par le schéma réactionnel II.

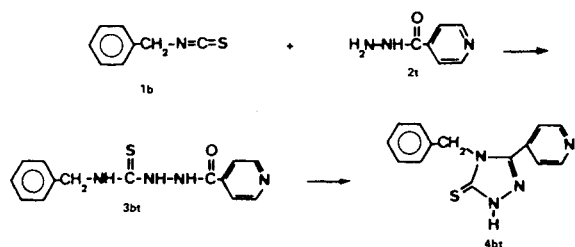
Le groupe amine tertiaire de la molécule constitue l'élément basique classiquement nécessaire à la cyclisation en triazolinethione. Etant donné le caractère rapide de la

Schéma II

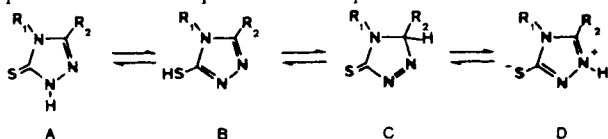


réaction, nous avons pensé que, par un mécanisme intramoléculaire, l'atome d'azote était susceptible de capter un proton; la formation d'un zwitterion intermédiaire est alors invoquée (schéma réactionnel II, A et B).

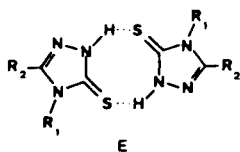
Le caractère basique de la chaîne latérale est donc nécessaire à la cyclisation en triazolinethione, mais cela n'est pas suffisant: encore faut-il que le cation >NH^+ susceptible de se former puisse céder son proton à l'atome d'oxygène voisin. Nous l'avons vérifié en faisant réagir l'hydrazide isonicotinique (2t) sur l'isothiocyanate de benzyle (1b): dans ce cas, l'acylthiosemicarbazide se forme et ne se cyclise en triazolinethione qu'en présence d'éthylate de sodium.



On a décrit souvent le produit de cyclisation des acylthiosemicarbazides en milieu alcalin comme étant un mercapto-5 triazole-1,2,4. En fait, ce composé triazolique peut exister théoriquement sous quatre formes tautomères:

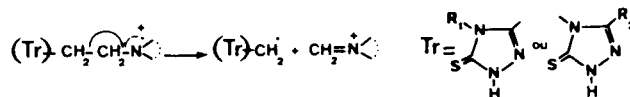


Différents auteurs ont montré que la forme thione A était prépondérante en solution (11 à 13) et à l'état solide (13,14). Les déterminations physicochimiques relatives aux composés décrits ici confirment ces études. On note en effet la présence, en spectrographie de rmn H^1 , d'un >NH libre ($\delta = 13,8$ ppm), le groupement thiol n'étant pas mis en évidence (13). Il est très net, de plus, qu'il s'établit des liaisons hydrogène intermoléculaires conduisant à la formation d'un dimère E, comme le montre le déblindage marqué du proton $\text{H-N}<$. La formation d'un dimère du même type pour des triazoles-1,2,4 ones-5 a été proposée par Tsuge et coll. (15) dont l'étude repose sur des déterminations spectroscopiques uv et ir. Il a été cependant signalé (16) qu'une association soluté-diméthylsulfoxyde était observée dans certains cas. Il semble que, pour les triazolinethiones décrites ici, les interactions soluté-soluté soient prépondérantes puisque la dilution n'a aucun effet sur la valeur du glissement chimique du proton $\text{H-N}<$.

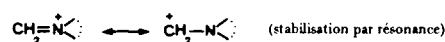


Les spectres ir, réalisés sur des échantillons en phase solide, révèlent également la présence du groupement thione: dans les spectres des différents composés étudiés, une bande caractéristique à 1210 cm^{-1} est attribuable à la vibration de la liaison >C=S (17) et une autre à $1460\text{-}1480\text{ cm}^{-1}$ correspond à la liaison C-N du groupe >N-C=S (13).

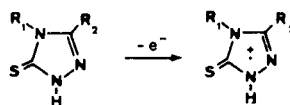
Il semblait intéressant également d'étudier le comportement de ces molécules en spectrographie de masse afin de déterminer si la forme thione restait prépondérante en phase gazeuse. Les hypothèses de Briggs, Parker et Shannon (18) sur le mode de fragmentation du noyau triazole-1,2,4 en spectrographie de masse, confirmées par d'autres auteurs (19 à 21), ou celles de Blackman et Bowie en ce qui concerne les triazolinethiones (22), expliquent la présence de pics à $\frac{m}{e} = 42$ et $\frac{m}{e} = 28$ d'intensités relativement importantes. Nous avons également trouvé systématiquement, dans les spectres des triazolinethiones étudiées ici, les pics $\frac{m}{e} = 42$ et $\frac{m}{e} = 28$ mais nous avons invoqué pour leur formation un autre mode de fragmentation. La décomposition principale de l'ion moléculaire des différentes triazolinethiones se traduit par une coupure C-C de la chaîne latérale dialkylaminoéthyle:



Un électron transféré de la liaison C-C et un électron non apparié du site radicalaire viennent former la nouvelle liaison C-N; l'ion qui en résulte est très stable et correspond au pic de base ou à un pic d'intensité relative importante:



Mais après l'impact électronique, la charge positive peut être portée par le noyau triazole:



Il est possible d'envisager, dans ce cas, un processus secondaire de fragmentation au cours duquel un ion $(\text{Tr})\text{-CH}_2^+$ est libéré et se réarrange en mercapto-3 triazine-1,2,4 par un mécanisme d'extension de cycle (schéma III).

La dégradation de l'ion triazine conduit à la formation d'un ion $[\text{CH}_2\text{N}_2]^+$ $\frac{m}{e} = 42$, que l'on peut représenter arbitrairement sous forme d'un radical cation aziridinium (21); il subsiste, par perte d'un atome d'azote, l'ion CNH_2^+ , $\frac{m}{e} = 28$.

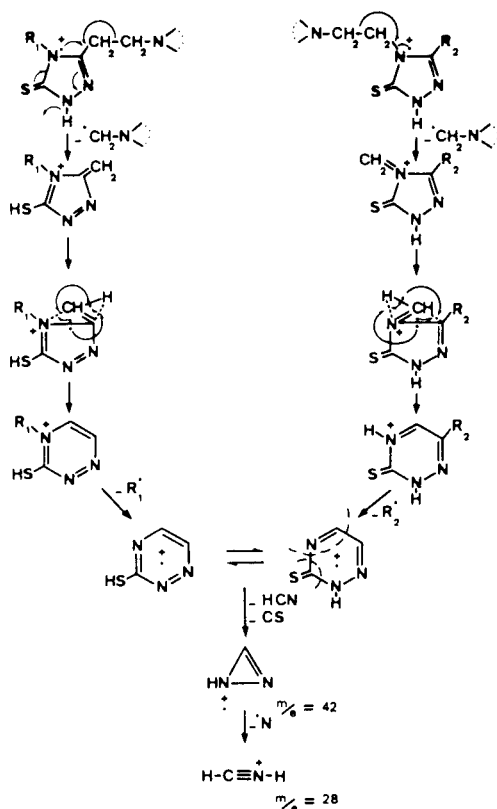
Tableau

Rmn H¹ des triazolinetions (DMSO-d₆ - Température ordinaire)

No. du composé	Numerotation des protons	δ (10 ⁻⁶); multiplicité (a); intensité; J (Hertz)
4am		1: 3,55; t; 4 2: 2,40; t; 4 3: 2,58; t; 2 4: 4,00; t; 2 5: 13,80; s; 1 6: 8,33; s; 1 J ₁₋₂ = 4 J ₃₋₄ = 6 (b)
4bn		1: 3,50; t; 4 2: 2,35; t; 4 3: 2,62; t; 2 4: 2,47; t; 2 5: 13,80; s; 1 6: 5,30; s; 2 7: 7,32; s; 5 J ₁₋₂ = 4 J ₃₋₄ = 6 (c)
4bp		1: 1,65; m; 4 2: 2,40; t; 4 3: 2,60; t; 2 4: 2,50; t; 2 5: 13,85; s; 1 6: 5,25; s; 2 7: 7,25; s; 5 J ₃₋₄ = 6 (c)
4bq		1: 1,37; s; 6 2: 2,35; t; 4 3: 2,60; t; 2 4: 2,50; t; 2 5: 13,85; s; 1 6: 5,25; s; 2 7: 7,25; s; 5 J ₃₋₄ = 6 (c)
4ar		1: 3,94; t; 4 2 et 3: 3,40; m; 6 4: 4,65; t; 2 5: 14,15; s; 1 6: 7,28; 1 7,97; 1
4as		1: 3,85; t; 4 2 et 3: 3,30; m; 6 4: 4,30; t; 2 5: 11,10; s; 1 6: 7,10; m; 4 7: 8,47; s; 1
4cn		1: 3,65; t; 4 2: 2,37; t; 4 3: 2,72; t; 2 4: 2,45; t; 2 5: 13,15; s; 1 6: 4,65; d; 2 7: 5,85; m; 1 8: 5,10; m; 2 J ₁₋₂ = 4 J ₃₋₄ = 6 (c)

(a) s: singulet; d: doublet; t: triplet; m: multiplet. (b) Système A₂X₂. (c) Système A₂B₂.

Schéma III



Si l'étude spectrographique ir et rmn permet d'assurer que les composés triazoliques dont la synthèse est décrite ici existent en solution ou à l'état solide sous forme de triazolines thionées, la fragmentation envisagée pour la spectrographie de masse ne peut préciser la forme tautomère présente à l'état vapeur.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés au banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été réalisés en pastilles de bromure de potassium sur un appareil Perkin-Elmer 177. Les spectres des rmn ont été enregistrés sur un appareil Jeol JNM-MH-60 le tétraméthylsilane étant utilisé comme référence interne. Les microanalyses ont été effectuées sur un appareil Perkin-Elmer CHN 240. Les indices de réfraction des esters ont été déterminés avec un réfractomètre d'Abbe Carl Zeiss. Les spectres de masse ont été enregistrés au C.N.R.S., à un potentiel d'ionisation de 70 eV avec une température de source de 120°.

Préparation des hydrazides 2

Les hydrazides ont été préparés par action de l'hydrate d'hydrazine sur les esters correspondants.

a. Dialkylamino-3 propionates d'éthyle (23).

L'amine secondaire (morpholine, pyrrolidine ou pipéridine) est ajoutée goutte à goutte à la quantité équimoléculaire d'acrylate d'éthyle. L'addition est exothermique. Après chauffage de 3 heures, le produit de la réaction est purifié par distillation. Les esters suivants ont été préparés:

Le morpholino-3 propionate d'éthyle a été obtenu avec un rendement de 91%, $E = 118^\circ/12 \text{ mm}$; $n_D^{23,4} = 1,4532$.

Le pyrrolidino-3 propionate d'éthyle a été obtenu avec un rendement de 87%, $E = 96^\circ/12 \text{ mm}$; $n_D^{23,4} = 1,4485$.

Le pipéridino-3 propionate d'éthyle a été obtenu avec un rendement de 93%, $E = 108^\circ/12 \text{ mm}$; $n_D^{23,4} = 1,4531$.

b. Dialkylamino-3 propionohydrazides.

A une solution alcoolique d'hydroxyde d'hydrazinium, on ajoute goutte à goutte la quantité équimoléculaire de dialkylamino-3 propionate d'éthyle. Après un chauffage à reflux de 12 heures, le solvant est évaporé et le résidu huileux distillé.

Le morpholino-3 propionohydrazide (2m) a été obtenu avec un rendement de 90%, $F = 69^\circ$; $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1670 (C=O).

Le pyrrolidino-3 propionohydrazide (2p) a été obtenu avec un rendement de 85%, $E = 134^\circ/12 \text{ mm}$; $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1680 (C=O).

Le pipéridino-3 propionohydrazide (2q) a été obtenu avec un rendement de 92%, $E = 122^\circ/0,1 \text{ mm}$; $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1670 (C=O).

Les hydrazides (2m) (2r) (2s) et (2t) (formylhydrazide, furoylhydrazide, salicylhydrazide et isonicotinyldiazide) sont commerciaux.

Préparation des isothiocyanates 1.

L'isothiocyanate de morpholinoéthyle (1a) a été préparé par action du sulfure de carbone sur la morpholino-2 éthylamine en présence de dicyclohexylcarbodiimide (24).

Les isothiocyanates de benzyle (1b) et d'allyle (1c) sont commerciaux.

Préparation des triazolines thionées 4.

La méthode générale consiste à maintenir à reflux, pendant 6 heures sous agitation, une solution éthanolique du mélange équimoléculaire hydrazide - isothiocyanate. Le produit de la réaction est isolé sous forme de base ou sous forme de chlorhydrate (si la base n'est pas directement cristallisable après évaporation du solvant).

Morpholino-2 éthyl)-4 Δ -2-triazoline-1,2,4 thione-5 (4am).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 98%, $F = 142^\circ$ (éthanol); $\nu \text{ cm}^{-1}$: 3300 (NH), 1560 (C=N), 1460 (N-C de N-C=S), 1200 (C=S); spectre de masse m/e (abondance relative): 214 (5, M^+), 113 (100), 100 (45), 83 (14), 55 (47), 42 (30), 28 (23).

Anal. calculé pour $C_8H_{14}N_4OS$: C, 44,8; H, 6,6; N, 26,1. Trouvé: C, 44,9; H, 6,6; N, 26,1.

(Morpholino-2 éthyl)-3 benzyl-4 Δ -2-triazoline-1,2,4 thione-5 (4bn).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 85%, $F = 173^\circ$ (éthanol); $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1570 (C=N), 1460 (C-N), 1190 (C=S); spectre de masse m/e (abondance relative): 304 (4, M^+), 100 (100), 91 (57) [benzyle \rightarrow ion benzylum], 42 (12), 28 (34).

Anal. calculé pour $C_{15}H_{20}N_4OS$: C, 59,2; H, 6,6; N, 18,4. Trouvé: C, 59,1; H, 6,6; N, 18,4.

(Pyrrolidino-2 éthyl)-3 benzyl-4 Δ -2-triazoline-1,2,4 thione-5 (4bp).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 88%, $F = 183^\circ$ (éthanol); $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1570 (C=N), 1450 (C-N), 1190 (C=S); spectre de masse m/e (abondance relative): 288 (7, M^+), 100 (100), 91 (70), 42 (15), 28 (40).

Anal. calculé pour $C_{15}H_{20}N_4S$: C, 62,5; H, 7,0; N, 19,4. Trouvé: C, 62,3; H, 7,0; N, 19,4.

(Pipéridino-2 éthyl)-3 benzyl-4 Δ -2-triazoline-1,2,4 thione-5 (4bq).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 93%, $F = 185^\circ$ (éthanol); $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1570 (C=N), 1450 (C-N), 1200 (C=S); spectre de masse m/e (abondance relative): 302 (6, M^+), 100

(100), 91 (60), 42 (13), 28 (36).

Anal. calculé pour $C_{16}H_{22}N_4S$: C, 63,5; H, 7,3; N, 18,5.
Trouvé: C, 63,3; H, 7,3; N, 18,5.

(Furyl-2)-3 (morpholino-2 éthyl)-4 Δ -2-triazoline-1,2,4 thione-5 (4ar).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 75%, F (4ar, HCl) = 285° (éthanol); ν cm^{-1} : 2500 (CN⁺), 1615 (C=N), 1480 (C-N), 1200 (C=S).

Anal. calculé pour $C_{12}H_{17}ClN_4O$ S: C, 45,5; H, 5,4; N, 17,7.
Trouvé: C, 45,5; H, 5,5; N, 17,6.

(Hydroxy-2 phényl)-3 (morpholino-2 éthyl)-4 Δ -2-triazoline-1,2,4 thione-5 (4as).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 69%, F (4as, HCl) = 237° (isopropanol/acétate d'éthyle:1/1); ν cm^{-1} : 2500 (CN⁺), 1580 (C=N), 1480 (C-N), 1200 (C=S).

Anal. calculé pour $C_{14}H_{19}ClN_4O_2S$: C, 49,0; H, 5,6; N, 16,3.
Trouvé: C, 48,6; H, 5,6; N, 16,3.

(Morpholino-2 éthyl)-3 allyl-4 Δ -2-triazoline-1,2,4 thione-5 (4cn).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 78%, F = 180° (éthanol); ν cm^{-1} : 1575 (C=N), 1460 (C-N), 1180 (C=S).

Anal. calculé pour $C_{11}H_{18}N_4OS$: C, 51,9; H, 7,1; N, 22,0.
Trouvé: C, 51,6; H, 5,1; N, 22,3.

(Pyridyl-4)-3 benzyl-4 Δ -2-triazoline-1,2,4 thione-5 (4bt).

On dissout à chaud dans 50 cm^3 d'éthanol 4,5 g (0,03 mole) d'hydrazide isonicotinique et 4,9 g (0,03 mole) d'isothiocyanate de benzyle. On maintient à reflux 4 heures, l'isonicotinoyl-1 benzyl-4 thiosemicarbazide précipite au cours de la réaction. Ce composé est obtenu avec un rendement de 82%, F = 265°; ν cm^{-1} : 1675 (C=O).

Anal. calculé pour $C_{14}H_{14}N_4OS$: C, 58,7; H, 4,9; N, 19,6.
Trouvé: C, 58,3; H, 5,0; N, 19,2.

A une suspension dans l'éthanol bouillant de 7 g (0,025 mole) d'isonicotinoyl-1 benzyl-4 thiosemicarbazide, on ajoute une solution éthanolique de 0,58 g (0,025 mole) d'éthylate de sodium. Le milieu réactionnel devenu limpide est maintenu 12 heures à reflux du solvant. On laisse refroidir et ajoute une solution aqueuse d'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH 6: la triazoline-thione précipite. Ce composé est obtenu avec un rendement de 72%, F = 210° (eau); ν cm^{-1} : 1600 (C=N), 1440 (C-N), 1190 (C=S).

Anal. calculé pour $C_{14}H_{12}N_4S$: C, 62,7; H, 4,5; N, 20,9.
Trouvé: C, 61,8; H, 4,7; N, 20,5.

- (2) E. Hoggarth, *J. Chem. Soc.*, 1163 (1949).
(3) E. F. Godefroi et E. L. Wittle, *J. Org. Chem.*, **21**, 1163 (1956).
(4) N. P. Buu Hoi, N. D. Xuong, J. M. Gazave, L. Schembri, N. H. Nam et C. T. Long, *Bull. Soc. Chim. France*, **363** (1956).
(5) M. H. Shah, M. Y. Mhasalkar, V. M. Patki, C. V. Deliwala et U. K. Sheth, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1398 (1969).
(6) Y. T. Chen et T. Y. Chang, *Sci. Sin.*, **12**, 143 (1963).
(7) A. K. Bhat, R. P. Bhamaria, R. A. Bellare et C. V. Deliwala, *Indian J. Chem.*, **5**, 397 (1967).
(8) A. Silberg et N. Cosma, *Acad. Repub. Pop. Rom., Fil. Cluj, Stud. Cercet. Chim.*, **10**, 151 (1959).
(9) C. Demetrescu, *Rev. Roum. Chim.*, **17**, 1013 (1972).
(10) L'acide isothiocyanique [**1**, R₁ = H], préparé in situ à partir du thiocyanate d'ammonium, réagit avec les dialkylamino-propionohydrazides **2n**, **2p**, **2q** par deux processus compétitifs. [J. P. Hénichart, R. Houssin et B. Lablanche, *C. R. Acad. Sci. (C)*, **282**, 857 (1976)]. Il se forme le thiocyanate de l'hydrazide de départ et le chlorhydrate de l'acylthiosemicarbazide **3** dont la base se cyclise ultérieurement en triazolinethione **4**.
(11) S. Kubota, M. Uda et M. Ohtsuka, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 2331 (1971).
(12) S. Kubota et M. Uda, *ibid.*, **21**, 1342 (1973).
(13) A. J. Blackman et J. B. Polya, *J. Chem. Soc. (C)*, 1016 (1971).
(14) A. J. Blackman et J. B. Polya, *ibid.*, 2403 (1970).
(15) O. Tsuge, S. Kanemasa et M. Tashiro, *Tetrahedron*, **24**, 5205 (1968).
(16) U. Svanholm, *Acta Chem. Scand.*, **26**, 459 (1972).
(17) L. J. Bellamy, "The Infra-red Spectra of Complex Molecules", 3rd ed., Chapman and Hall, Ltd., London, 1975, p. 401.
(18) P. R. Briggs, W. L. Parker et T. W. Shannon, *Chem. Commun.*, 727 (1968).
(19) H. G. O. Becker, D. Beyer et H. J. Timpe, *J. Prakt. Chem.*, **312**, 869 (1970).
(20) K. T. Potts, R. Armbuster et E. Houghton, *J. Heterocyclic Chem.*, **8**, 773 (1971).
(21) A. Maquestiau, Y. Van Haverbeke et R. Flammang, *Org. Mass Spectrom.*, **6**, 1139 (1972).
(22) A. J. Blackman et J. H. Bowie, *Aust. J. Chem.*, **25**, 335 (1972).
(23) D. W. Adamson, *J. Chem. Soc.*, 5, 144 (1949).
(24) J. P. Hénichart, R. Houssin et B. Lablanche, *J. Heterocyclic Chem.*, sous presse.

English Summary.

The reaction between an isothiocyanate and a hydrazide leads to the direct formation of a triazolinethione when one of the two reagents contains a basic group such as a dialkylaminoethyl substituent. A physicochemical study of several triazolinethiones is reported and a mechanism for their mass spectral fragmentation is proposed.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Chercheur I.N.S.E.R.M. - Adresse actuelle: Unité U-16 I.N.S.E.R.M., Place de Verdun, 59045 Lille Cedex (France).