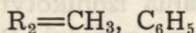
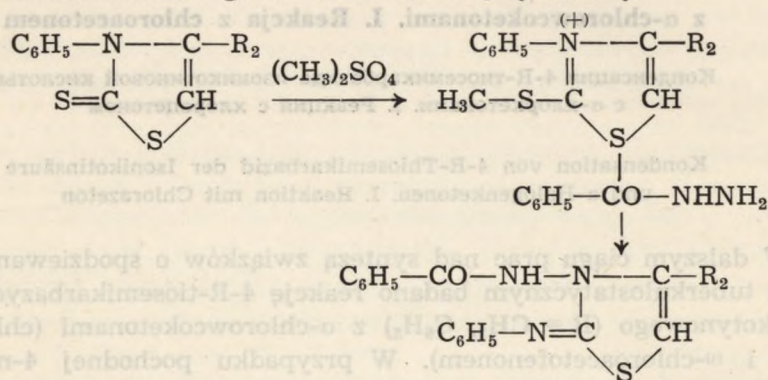


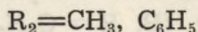
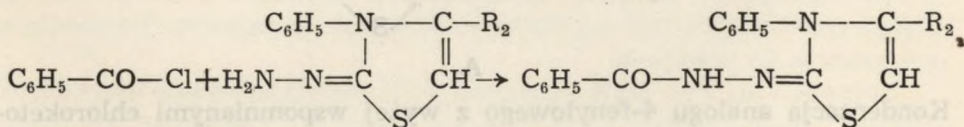


W założeniu tym oparto się na pracy H ü n i g a [1], dotyczącej kondensacji 1-benzoilo-4-fenyltiosemikarbazydu z chloroacetonem i ω-chloroacetofenonem. Ten odmienny przebieg reakcji, powstawanie produktu B (B. R = R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), zamiast A (A. R = R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) tłumaczy H ü n i g wpływem rodnika benzoilowego tiosemikarbazydu. Jego silnie kwaśny charakter powoduje przegrupowanie A do B (przy R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), bądź prowadzi reakcję w kierunku B. Sprzyjać temu może również zakwaszanie środowiska przez wydzielającą się w czasie kondensacji chlorowodór.

Benzoilowe pochodne hydrazonu 3-fenyl-4-R<sub>2</sub>-tiazolonu-2 (A) są na tyle nietrwałe, że przegrupowanie do odpowiedniej tiazoliny (B) następuje nawet w przypadku reakcji 3-fenyl-4-R<sub>2</sub>-tiazolotionu-2 z hydrazidem kwasu benzoesowego w obecności trójetyloaminy.



3-fenylowe pochodne benzoilowe typu A (A. R = R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) są dostępne wg H ü n i g a tylko w reakcji chlorku benzoilu z hydrazonem 3-fenyl-4-R<sub>2</sub>-tiazolonu-2 w środowisku zasadowym (dwumetyloformamid — trójetyloamina).



Jednak już przy krystalizacji tak otrzymanych połączeń z metanolu nasyconego gazowym chlorowodorem następuje przegrupowanie do odpowiedniej postaci B. W reakcji analogu 4-metylowego z chloroketonami, jak również hydrazynu kwasu benzoesowego z 3-metylo-4-R<sub>2</sub>-tiazolotionami-2, przegrupowań takich nie obserwuje się. Otrzymywane w obu przypadkach produkty posiadają budowę A.



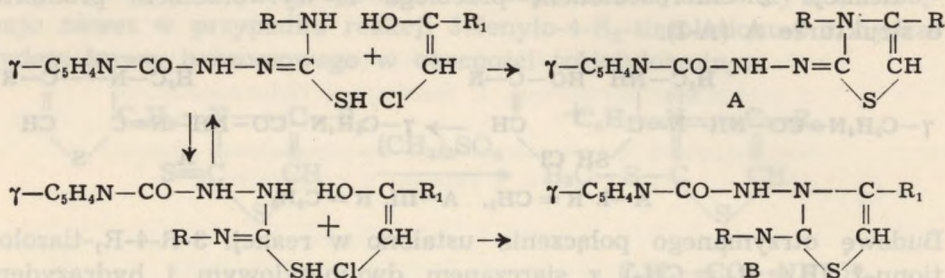




lowego moc odpowiedniego kwasu (kwas benzoesowy:  $K = 6,46 \cdot 10^{-5}$ ,  $pK = 4,19$ ; kwas izonikotynowy:  $K = 1,1 \cdot 10^{-5}$ ,  $pK = 4,96$ ), rodnik  $\gamma$ -pirydoilowy ma charakter wyraźnie mniej kwaśny. Wprowadzenie tego rodnika do cząsteczki 4-fenylotiosemikarbazydu mogło ewentualnie sprzyjać równoczesnemu powstawaniu obu postaci (A i B).

#### 4-fenylotiosemikarbazyd kwasu izonikotynowego

Już pierwsze próby wykazały, że w przeciwieństwie do reakcji z analogiem 4-metylowym otrzymuje się trudną do rozdzielania mieszaninę.



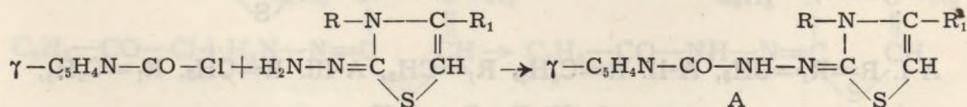
A-II.  $R = C_6H_5$ ,  $R_1 = CH_3$ ;

A-IV.  $R = R_1 = C_6H_5$ ;

B-I.  $R = C_6H_5$ ,  $R_1 = CH_3$ ;

B-II.  $R = R_1 = C_6H_5$

Mając na uwadze możliwy wpływ wydzielającego się chlorowodoru przeprowadzono również reakcję w obecności bezwodnego octanu sodu, który powinien zapobiegać zbyt silnemu zakwaszeniu środowiska. Użytkano jednak rezultat taki sam, jak w przypadku roztworu metanolewego. Ze względu na nieznaną własności składników rozdzielanie mieszaniny sprawiało dużo trudności. Zakładając jednak, że składa się ona ze związków A-II i B-I, postanowiono otrzymać składnik o budowie A. Możliwość taką stwarzało wprowadzenie rodnika izonikotynoiloowego do układu hydrazonu 3-fenyl-4-metylo-tiazolonu-2.



A-II.  $R = C_6H_5$ ,  $R_1 = CH_3$ ; A-III.  $R = CH_3$ ,  $R_1 = C_6H_5$ ; A-IV.  $R = R_1 = C_6H_5$

Przeprowadzono również reakcję hydrazynu kwasu izonikotynowego z 3-fenyl-4-metylo-tiazolionem-2 (jak przy A-I), która według H ü n i g a powinna dostarczyć izomerycznego połączenia o strukturze B. Okazało się jednak, że produkty obu reakcji są identyczne, należało im zatem przypisać strukturę A-II. Uzyskany wynik wykazał równocześnie blokujący wpływ rodnika  $\gamma$ -pirydylowego na przegrupowanie A do B,



jakie ma miejsce przy analogicznej reakcji z hydrazylem kwasu benzoowego.

Z porównania przebiegu reakcji:

a) 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z chloroacetonem w samym metanolu i w obecności bezwodnego octanu sodu;

b) chlorku izonikotynoilu z hydrazonem tiazolonu-2;

c) hydrazylem kwasu izonikotynowego z tiazolotiosemikarbazydem-2; wynikało, że powstawanie mieszaniny w reakcjach wymienionych w punkcie a) może być spowodowane obecnością wydzielanego chlorowodoru, a octan sodu nie daje dostatecznego zabezpieczenia przed zakwaszeniem środowiska. Wytrącanie NaCl w czasie reakcji powodowało wzrost  $pH$  do wartości 4—5. Dlatego też przeprowadzono kondensację 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z chloroacetonem w roztworze metanolu i w obecności trójetyloaminy, uzyskując z dobrą wydajnością związek odmienny od A-II, ale o takim samym składzie. Z surowego produktu udało się wyizolować również w ilości ok. 3% drugi związek, o t. t. 222—223°C, różniący się od pierwszego przede wszystkim brakiem siarki. Zakładając, że główny produkt tej reakcji jest drugim składnikiem mieszaniny, udało się tę ostatnią rozdzielić przy pomocy stężonego amoniaku (ekstrakcja w temperaturze pokojowej). Rozdzielone związki okazały się identyczne — jeden z A-II, drugi z produktem reakcji w obecności trójetyloaminy.

Strukturę połączenia A-II można było uważać za dostatecznie określoną. Potwierdzało ją również porównanie obrazów oscylopolarograficznych A-II i A-I — ten ostatni nie ulega w ogóle przegrupowaniu. Obydwa związki dają trzy wcięcia o praktycznie jednakowych wartościach  $Q$  (ryc. 1, I, A-I.  $Q = 0,56, 0,58$  i  $0,95$ ; A-II.  $Q = 0,56, 0,59$  i  $0,95$ ). Pozostawało ustalenie budowy drugiego składnika mieszaniny. Na odmienną strukturę tego związku (w stosunku do A-II) wskazywała już krzywa oscylopolarograficzna. Daje on obraz (ryc. 1, II) o dwóch wcięciach w środkowej części gałęzi katodowej ( $Q = 0,55$  i  $0,61$ ), trzecim, niezbyt wyraźnym, w pobliżu prawego punktu ( $Q = 0,95$ ), oraz wcięciu anodowym ( $Q = 0,48$ ). Wcięcia tego (anodowego) brak jest w przypadku obrazu A-II. Mimo bardzo zbliżonych wartości  $Q$  dwóch pierwszych wcięć (A-II,  $Q = 0,56$  i  $0,59$ ; badany związek,  $Q = 0,55$  i  $0,61$ ) są to wcięcia pochodzące od różnych związków. Potwierdza to obraz mieszaniny (ryc. 1, III). W środkowej części gałęzi katodowej pojawia się trzecie wcięcie, łącznie cztery wcięcia o wartościach  $Q = 0,56, 0,58, 0,62$  i  $0,95$ .

Można było założyć, że omawiany związek posiada budowę tiazoliny B-I. Jedynym argumentem, przemawiającym przeciw temu, był fakt powstawania tego związku w środowisku silnie zasadowym (związki tego typu powinny powstawać według H ü n i g a w środowisku kwaśnym).







Próba wprowadzenia rodnika izonikotynoiloowego do 2-fenylloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny, co stanowiłoby wystarczające potwierdzenie budowy B-I, zakończyła się niepowodzeniem. Kolejnym etapem było badanie własności związku B-I oraz dla porównania A-II w warunkach hydrolizy kwaśnej i zasadowej (patrz schemat).

Metanol nasycony gazowym chlorowodem — ogrzewanie związku A-II w ciągu kilkunastu godzin dostarcza mieszaniny, w której po rozdzieleniu przy pomocy stężonego amoniaku stwierdzono 14% A-II i 80% B-I. Wskazywało na to możliwość przegrupowania postaci A do B pod wpływem chlorowodoru i było zgodne z obserwacjami H ü n i g a, dotyczącymi przegrupowania hydrazonu 3-fenyllo-4-R-tiazolonu-2, oraz jego pochodnych benzoilowych, do odpowiednich połączeń 2-fenylloimino-3-amino-4-R-4-tiazoliny. Jasny stawał się również fakt otrzymywania w reakcji 4-fenyllo-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z chloroacetonem mieszaniny obu związków.

Zupełnie nieoczekiwanie okazało się jednak, że B-I ogrzewany w tych samych warunkach dostarcza mieszaniny o identycznym składzie (14% A-II i 80% B-I), co wskazywało na możliwość przegrupowania w kierunku przeciwnym (B do A). Kilkakrotne powtórzenie obu procesów dawało stale ten sam wynik.

W piśmiennictwie brak w ogóle danych o tego rodzaju przegrupowaniu pochodnych 2-fenylloimino-3-R-amino-4-metylo-4-tiazoliny. Jedyny podobny przypadek opisany został przez H ü n i g a i dotyczy przegrupowania 2-metyloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny do hydrazonu 3,4-dwumetylo-tiazolonu-2, jako bardziej trwałego w środowisku silnie kwaśnym. Ten sam autor podkreśla specjalnie, że w przypadku analogów 2-fenylloiminowych oraz ich pochodnych 3-benzoiloaminowych sprawa przedstawia się wręcz odwrotnie. One są produktami przegrupowania odpowiednich hydrazonów.

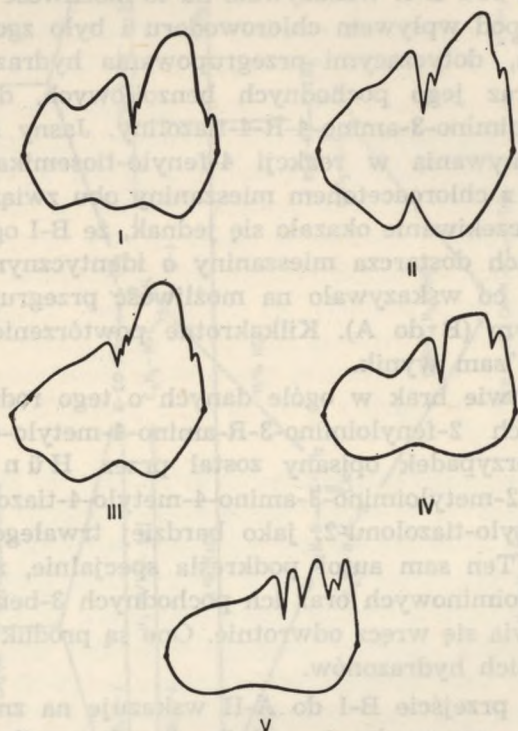
Obserwowane przejście B-I do A-II wskazuje na zmianę tych właściwości z chwilą wprowadzenia rodnika izonikotynoiloowego do 3-NH<sub>2</sub> grupy omawianej tiazoliny. Proces ten, podobnie jak przejście A do B, powinien przebiegać przez acykliczną postać przejściową, powstającą wskutek hydrolizy wiązania N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> pierścienia tiazoliny, z równoczesnym ustaleniem równowagi dwóch form w stosunku ok. 1 : 6 (A : B), umożliwiających następnie zamknięcie pierścienia do A i B.

Można przypuszczać, że w roztworze metanolu nasyconego gazowym chlorowodem występuje tylko postać acykliczna, a zamknięcie pierścienia następuje dopiero przy zobojętnianiu. Próby uchwycenia tej postaci nie dały jednak rezultatu.

15% wodny roztwór HCl — obydwie związki dają 2-fenylloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazolinę, zidentyfikowaną dodatkowo w po-



staci pochodnej p-nitro-benzylidenowej. Okazała się ona identyczna z odpowiednią pochodną, otrzymaną na innej drodze według H ü n i g a. Zakładając prawidłowość struktur omawianych związków, wynik ten można wytłumaczyć następująco: w przypadku A-II, w pierwszym etapie następuje hydroliza z odszczepieniem reszty izonikotynoilowej, a następnie przegrupowanie wolnego hydrazonu do tiazoliny; w przypadku B-I — tylko odszczepieniem reszty izonikotynoilowej.



Ryc. 1. Obraz oscylograficzny: I — związków A-I do A-IV, II — związku B-I, III — mieszaniny związków A-II + B-I, IV — 5-( $\gamma$ -pirydylo)-2-feniloamino-1,3,4-oksodwuazolu, V — 5-( $\gamma$ -pirydylo)-1,3,4-oksodwuazonu-2

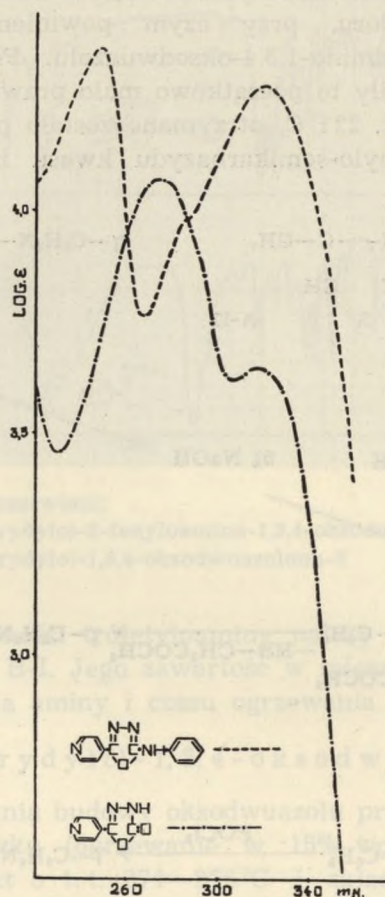
5% wodny roztwór NaOH — uzyskano najciekawsze rezultaty. Ogrzewanie A-II dostarczyło mieszaniny, z której oprócz związku wyjściowego wyizolowano w ilości ok. 10% produkt pozbawiony siarki, identyczny z otrzymywanym przy kondensacji 4-fenilo-tiosemikarbazylu kwasu izonikotynowego z chloroacetonem w obecności trójetyloaminy. B-I w analogicznych warunkach dostarczył ok. 60% produktu pozbawionego siarki oraz ok. 15% 2-feniloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny, zidentyfikowanej również w postaci pochodnej p-nitro-ben-



zylidenowej. Ten ostatni wynik zdecydował ostatecznie o przyznaniu B-I struktury 2-fenylloimino-3-izonikotynoiloamino-4-metylo-4-tiazoliny.

### 5-( $\gamma$ -pirydyllo)-2-fenylloamino-1,3,4-oksodwuazol

Systematyczne powstawanie produktu pozbawionego siarki o t. t. 222—223°, którego wzór ustalono na  $C_{13}H_{10}N_4O$ , w środowisku silnie zasadowym, wskazywało na jego powiązanie z przemianami, jakim A-II



Ryc. 2. Widma w nadfiolecie:

5-( $\gamma$ -pirydyllo)-2-fenylloamino-1,3,4-oksodwuazolu,

5-( $\gamma$ -pirydyllo)-1,3,4-oksodwuazolonu-2

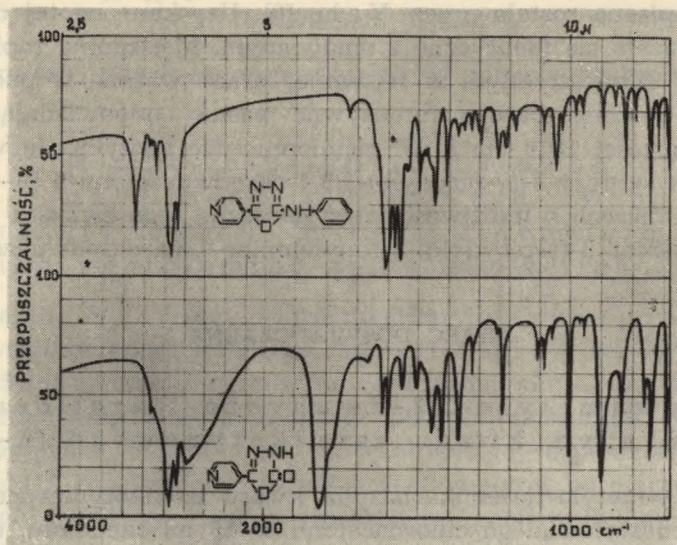
i B-I w tym środowisku ulegają. Obraz oscylopolarograficzny (ryc. 1, IV,  $Q = 0,61$  i  $0,89$ ), oraz krzywa absorpcji w świetle ultrafioletowym (ryc. 2  $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 23550$  i  $\lambda_{\max} = 320 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 19350$ ) pozwalały na stwierdzenie odmiennej budowy tego związku w stosunku do A-II







droliza wiązania N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> pierścienia tiazoliny, po czym następuje oderwanie składowej ketonowej, łącznie z atomem siarki, oraz kolejna cyklizacja do układu oksodwuazolu-1,3,4. Powstawanie tego związku przy kondensacji 4-fenyltiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z chlo-



Ryc. 3. Widma w podczerwieni:

5-( $\gamma$ -pirydylo)-2-fenylamino-1,3,4-oksodwuazolu,  
5-( $\gamma$ -pirydylo)-1,3,4-oksodwuazolonu-2

roacetonom w obecności trójetyloaminy należy również przypisać częściowej przemianie B-I. Jego zawartość w mieszaninie zależy w sposób wyraźny od stężenia aminy i czasu ogrzewania.

#### 5-( $\gamma$ -pirydylo)-1,3,4-oksodwuazolon-2

W trakcie ustalania budowy oksodwuazolu przeprowadzono hydrolizę kwaśną tego związku (ogrzewanie w 15% wodnym roztworze HCl), otrzymując produkt o t.t. 274–276°C i składzie C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Analiza krzywej absorpcji w nadfiolecie (ryc. 2,  $\lambda_{\max} = 274 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 12050$  i  $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 4520$ ) nie dostarczyła konkretnych danych dotyczących charakteru tego połączenia. Podobny był wynik analizy oscylopoligraficznej (ryc. 1, V, Q = 0,61, 0,71, 0,86 i 0,91). W widmie absorpcji w podczerwieni (ryc. 3) można było natomiast stwierdzić wyraźne pasmo, odpowiadające grupie karbonylowej (1820 cm<sup>-1</sup>). Występowanie pasma C=O w tym obszarze jest charakterystyczne między innymi dla silnie sprzężonych układów 5-członowych z dwoma atomami



azotu w położeniu 3 i 4, jak np. w oksodwuazolonie-2 [7]. Była to bardzo cenna wskazówka co do struktury badanego produktu. Zakładając bowiem odszczepienie analiny w czasie hydrolizy, otrzymywało się 5-( $\gamma$ -pirydylo)-1,3,4-oksodwuazolon-2, o identycznym składzie  $C_7H_5N_3O_2$ . Synteza związku o takiej budowie z hydrazynu kwasu izonikotynowego i fosgeny opisana została przez Yale [8]. Uzyskane na tej drodze połączenie okazało się identyczne z omawianym. Mieszanina topiła się bez depresji. W zamieszczonym w tej samej pracy widmie w podczerwieni występuje również bardzo intensywne pasmo, odpowiadające grupie  $C=O$ , o wartości  $1818\text{ cm}^{-1}$ . W piśmiennictwie spotyka się wiele prac dotyczących syntezy 5-( $\gamma$ -pirydylo)-1,3,4-oksodwuazolonu-2 [9—21]. Brak jest jednak danych o możliwości otrzymywania tego związku drogą hydrolizy kwaśnej 5-( $\gamma$ -pirydylo)-2-fenylamino-1,3,4-oksodwuazolu.

#### CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

##### 1. [3,4-dwumetylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazyd kwasu izonikotynowego (A-I)

a) 2 g 4-metylo-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego i 0,88 g świeżo przedestylowanego chloroacetonu w 15 ml metanolu, ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godz. Następnie dodano ponownie 0,88 g chloroacetonu i ogrzewano 3 godz. (łączny czas ogrzewania 4 godz.). Otrzymany roztwór odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszczono w 5 ml wody, zobojętniono nasyconym, wodnym roztworem octanu sodu. Wytrącony osad odsączono, przekryształizowano z wody i wysuszono nad  $CaCl_2$  pod zmniejszonym ciśnieniem (24 godz. w temperaturze pokojowej i 48 godz. w temp.  $70\text{--}80^\circ\text{C}$ ). Wydajność 1,55 g (65,7%). Po kolejnej krystalizacji z benzenu bezbarwne słupki o t. t.  $144\text{--}146^\circ\text{C}$ .

##### Analiza:

Dla wzoru  $C_{11}H_{12}N_4OS$  obliczono: 53,20% C, 4,87% H, 22,56% N.  
otrzymano: 53,01% C, 4,62% H, 22,38% N.

b) 1,83 g 3,4-dwumetylo-tiazolionu-2 [22] i 1,7 g siarczanu dwumetylowego ogrzano ostrożnie do całkowitego rozpuszczenia osadu. Otrzymany klarowny stop rozpuszczono w 10 ml etanolu, dodano 1,8 g trójetyloaminy oraz 3,43 g hydrazynu kwasu izonikotynowego i ogrzewano do wrzenia w ciągu 20 min. Następnie roztwór oziębiono, osad odsączono (nadmiar hydrazynu), przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 4 ml, zadano równą objętością wody i pozostawiono na 24 godz. Wytrącony produkt przekryształizowano dwukrotnie



z wody i suszono nad  $\text{CaCl}_2$  pod zmniejszonym ciśnieniem (jak w punkcie a). Wydajność 1,16 g (37,1%). Po krystalizacji z benzenu bezbarwne słupki o t. t. 144—146°C.

Analiza:

Dla wzoru  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$  obliczono: 22,56% N.

otrzymano: 22,28% N.

Mieszanina ze związkem otrzymanym w punkcie a) topi się bez depresji.

2. [4-metylo-3-fenylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazyd kwasu izonikotynowego (A-II) i 2-fenyloimino-3-izonikotynoiloamino-4-metylo-4-tiazolina (B-I)

Mieszaninę 3 g 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego, 1,08 g świeżo przedestylowanego chloroacetonu i 2 g bezwodnego octanu sodu w 25 ml metanolu, ogrzewano do wrzenia, silnie mieszając, w ciągu 1 godz. Następnie roztwór zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do połowy objętości, dodano wody do całkowitego rozpuszczenia wytrąconego osadu i zobojętniono do  $\text{pH} = 7-8$  małymi porcjami rozcieńczonego amoniaku, przy ciągłym mieszaniu i pocieraniu bagietką\*. Osad odsączono, przemyto dokładnie wodą i ostrożnie wysuszono w temp. 80—100°C. Wydajność 3,08 g (90,3%); t. t. 170—176°C (z rozkładem). Dokładnie roztarty produkt zawieszono w 30 ml stężonego amoniaku, pozostawiono na 2 godz., przesączono, osad przemyto stężonym amoniakiem ( $3 \times 5$  ml) i wodą (15 ml), łącząc wszystkie frakcje z głównym przesączem amoniakalnym.

Osad — przekrystalizowano z 50% metanolu z dodatkiem węgla kostnego otrzymując [4-metylo-3-fenylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazyd kwasu izonikotynowego (A-II) o t. t. 247—249°C (z rozkładem). Bezbarwne słupki. Wydajność 0,4 g (11,7%).

Analiza:

Dla wzoru  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$

obliczono: 61,91% C, 4,54% H, 18,05% N, 10,32% S.

otrzymano: 61,73% C, 4,46% H, 17,90% N, 10,52% S.

Przesącz amoniakalny — odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, suchą pozostałość roztarto dokładnie z 20 ml zimnej wody, odsączono i przekrystalizowano z 50% metanolu z dodatkiem węgla kost-

\* Zbyt szybkie dodawanie rozcieńczonego amoniaku powoduje wytrącanie trudno krzepnącego oleju.



nego, otrzymując 2-fenyloimino-3-izonikotynoiloamino-4-metylo-4-tiazolinę (B-I) o t. t. 192—194°C. Bezbarwne słupki. Wydajność 1,6 g (46,9%).

Analiza:

Dla wzoru  $C_{16}H_{14}N_4OS$

obliczono: 61,91% C, 4,54% H, 18,05% N, 10,32% S.

otrzymano: 61,74% C, 4,37% H, 18,06% N, 10,24% S.

3. [4-metylo-3-fenylo-2,3-dwuhydro-  
-tiazolideno-(2)]-hydrazyd kwasu  
izonikotynowego (A-II)

a) Stop otrzymany przez ostrożne ogrzanie 2,6 g 3-fenylo-4-metylo-tiazolionu-2 [22] i 1,7 g siarczanu dwumetylowego, rozpuszczono w 10 ml ciepłego etanolu, dodano 1,8 g trójetyloaminy oraz 3,43 g hydrazynu kwasu izonikotynowego i ogrzewano do wrzenia w ciągu 30 min. Następnie roztwór oziębiono, wytrącony osad odsączono, przemyto etanolem, zawieszono w 15 ml wody, mieszaninę zagotowano i sączono na gorąco. Wydajność 2,5 g (65,7%). Po krystalizacji z 50% metanolu bezbarwne słupki o t. t. 247—249°C (z rozkładem).

Analiza:

Dla wzoru  $C_{16}H_{14}N_4OS$  obliczono: 61,91% C, 4,54% H, 18,05% N.

otrzymano: 61,80% C, 4,65% H, 18,05% N.

b) 1,02 g hydrazonu 3-fenylo-4-metylo-tiazolionu-2 [1] rozpuszczono w 15 ml suchej pirydyny, dodano 1,3 g trójetyloaminy, a następnie porcjami roztwór 0,9 g chlorowodoru chlorku kwasu izonikotynowego w 15 ml pirydyny. Całość ogrzewano w ciągu 3 godz. w temp. 70—80°, oziębiono, odsączono chlorowoderek trójetyloaminy, przemyto pirydyną. Przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadano 5 ml acetonu, zagotowano, oziębiono, osad odsączono i przemyto (2×3 ml) acetonem. Wydajność 1,2 g (75,9%). Po krystalizacji z 50% metanolu bezbarwne słupki o t. t. 247—249°C (z rozkładem).

Analiza:

Dla wzoru  $C_{16}H_{14}N_4OS$  obliczono: 18,05% N.

otrzymano: 18,08% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanymi w punkcie 2 i 3a topi się bez depresji.

4. 2-fenyloimino-3-izonikotynoiloamino-4-  
-metylo-4-tiazolina (B-I)

Mieszaninę 3 g 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego, 6 g trójetyloaminy i 1,08 g świeżo przedestylowanego chloroacetonu w 20 ml metanolu ogrzewano do wrzenia, silnie mieszając w ciągu



45 min. Następnie roztwór odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, dodano 10 ml metanolu, ponownie odparowano (czynność tę powtórzono 4-krotnie), pozostałość zadano 40 ml zimnej wody, pozostawiono na 24 godz., odsączono i przemyto wodą. Wydajność 3,02 g. Dokładnie roztarty produkt zawieszono w 30 ml stężonego amoniaku, po 2 godz. pozostały osad odsączono, przemyto stężonym amoniakiem (3 × 5 ml) i wodą (15 ml), łącząc wszystkie frakcje z głównym przesączem amoniakalnym.

Osad — przekryształizowano z 50% metanolu otrzymując 0,09 g 5-( $\gamma$ -pirydylo)-2-fenyloamino-1,3,4-oksodwuazolu o t. t. 222—223°C.

Analiza:

Dla wzoru  $C_{13}H_{10}N_4O$  obliczono: 23,51% N.

otrzymano: 23,22% N.

Przesącz amoniakalny — postępowano jak w punkcie 2. Po krystalizacji z 50% metanolu, bezbarwne słupki o t. t. 192—194°C. Wydajność 2,27 g (66,5%).

Analiza:

Dla wzoru  $C_{16}H_{14}N_4OS$

obliczono: 61,91% C, 4,54% H, 18,05% N, 10,32% S.

otrzymano: 61,80% C, 4,40% H, 18,00% N, 10,25% S.

Mieszanina z odpowiednim związkami otrzymanym w punkcie 2 topi się bez depresji.

#### 5. Reakcje [4-metylo-3-fenylo-2,3-dwuhydro- -tiazolideno-(2)]-hydrazyny kwasu izonikotynowego (A-II)

a) Metanol nasycony gazowym chlorowodorem: 2-fenyloimino-3-izonikotynoiloamino-4-metylo-4-tiazolina (B-I). 2 g związku A-II (otrzymanego w reakcji hydrazyny kwasu izonikotynowego z 3-fenylo-4-metylo-tiazolotiolem-2, punkt 3a) w 35 ml metanolu nasyconego gazowym chlorowodorem ogrzewano do wrzenia w ciągu 5 godz. Do otrzymanego roztworu dodano ponownie 35 ml metanolu nasyconego gazowym chlorowodorem i ogrzewano jeszcze 5 godz. (łącznie czas ogrzewania 10 godz.). Następnie zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 objętości, zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu, wytrącony osad odsączono, przemyto dokładnie wodą i wysuszono. Produkt zawieszono w 4 ml octanu etylu, zagotowano, silnie oziębiono, pozostałość odsączono, przemyto małą porcją zimnego octanu etylu. Wydajność 0,83 g. Całość zadano 12 ml stężonego amoniaku, pozostawiono na 2 godz., przesączono, przemyto stężonym amoniakiem



(2 × 3 ml) i wodą (3 ml), łącząc wszystkie frakcje z głównym przesączem amoniakalnym.

Osad — przekrystalizowano z 50% metanolu z dodatkiem węgla kostnego otrzymując związek A-II o t. t. 247—249°C (z rozkładem). Wydajność 0,1 g (14,4% mieszaniny wziętej do rozdziału). Mieszanina ze związkiem wyjściowym topi się bez depresji.

Przesącz amoniakalny — odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość przemyto dokładnie wodą i przekrystalizowano z 50% metanolu z dodatkiem węgla kostnego otrzymując związek B-I o t. t. 192—194°C. Wydajność 0,59 g (85,5% mieszaniny wziętej do rozdziału).

#### Analiza:

Dla wzoru  $C_{16}H_{14}N_4OS$  obliczono: 18,05% N, 10,32% S.  
otrzymano: 17,95% N, 10,08% S.

Mieszanina ze związkiem B-I otrzymanym w punktach 2 i 4 topi się bez depresji.

b) 15% wodny roztwór HCl: 2-fenylloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazolina. 1 g związku A-II rozpuszczono w 20 ml 15% HCl i ogrzewano do wrzenia w ciągu 20 min., roztwór oziębiono, zobojętniono rozcieńczonym amoniakiem do  $pH = 7-8$ , wytrącony osad odsączono, przemyto dokładnie wodą. Wydajność 0,62 g (93,9%). Po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu (metanol : woda = 2 : 1), bezbarwne kryształy o t. 132—134°C.

#### Analiza:

Dla wzoru  $C_{10}H_{11}N_3S$  obliczono: 20,47% N.  
otrzymano: 20,20% N.

Mieszanina z 2-fenylloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliną otrzymaną według Hüniga [1] topi się bez depresji.

Pochodna p-nitro-benzylidenowa. Zmieszano gorące, nasycone roztwory metanolowe 0,2 g tiazoliny i 0,15 g aldehydu p-nitro-benzoowego i ogrzewano do wrzenia w ciągu 2 godz. Następnie roztwór z wytrąconym osadem oziębiono, osad odsączono, przemyto metanolem. Wydajność 0,25 g (78%); po krystalizacji z 2-metoksy-etanolu czerwone igły o t. t. 193—195°C.

#### Analiza:

Dla wzoru  $C_{17}H_{14}N_4O_2S$  obliczono: 16,56% N.  
otrzymano: 16,30% N.

Mieszanina z pochodną p-nitro-benzylidenową otrzymaną według Hüniga [1] topi się nie wykazując depresji.



c) 5% wodny roztwór NaOH: 5-( $\gamma$ -pirydylo)-2-fenyloamino-1,3,4-oksodwuazol. 0,5 g związku A-II w 10 ml 5%, wodnego roztworu NaOH ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godz. Następnie roztwór silnie oziębiono i przesączono.

Osad (sól sodowa A-II, żółte igły), rozpuszczono w wodzie, zobojętniono rozcieńczonym kwasem octowym do  $pH = 7$ , osad odsączono i przekryształizowano z 50% metanolu otrzymując 0,42 g związku wyjściowego (A-II) o t. t. 247—249°C (z rozkładem).

Przesącz — zobojętniono rozcieńczonym kwasem octowym do  $pH = 7$ , wytrącony osad odsączono, przemyto dokładnie wodą i przekryształizowano z etanolu otrzymując 5-( $\gamma$ -pirydylo)-2-fenyloamino-1,3,4-oksodwuazol o t. t. 222—223°C. Wydajność 0,04 g (10,5%).

Analiza:

Dla wzoru  $C_{13}H_{10}N_4O$  obliczono: 23,51% N.  
otrzymano: 23,30% N.

#### 6. Reakcje 2-fenyloimino-3-izonikotynoiloamino-4-metylo-4-tiazoliny (B-I)

a) Metanol nasycony gazowym chlorowodorem: [4-metylo-3-fenylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazyd kwasu izonikotynowego (A-II). 2 g związku B-I (otrzymanego w reakcji 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z chloroacetonem w obecności trójetyloaminy, punkt 4) rozpuszczono w 35 ml metanolu nasyconego gazowym chlorowodorem. Dalej postępowano, jak w punkcie 5a, otrzymując 1,09 g mieszaniny, z której po rozdziale przy użyciu stężonego amoniaku uzyskano:

Z osadu — [4-metylo-3-fenylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazyd kwasu izonikotynowego (A-II) o t. t. 247—249°C (z rozkładem). Wydajność 0,14 g (14,5% mieszaniny wziętej do rozdziału).

Analiza:

Dla wzoru  $C_{16}H_{14}N_4OS$  obliczono: 18,05% N, 10,32% S.  
otrzymano: 17,85% N, 10,05% S.

Mieszanina ze związkami otrzymanymi w punktach 2, 3a i 3b topi się bez depresji.

Z przesączu amoniakalnego — związek wyjściowy (B-I) o t. t. 192—194°C. Wydajność 0,82 g (85,4% mieszaniny wziętej do rozdziału).

b) 15% wodny roztwór HCl; 2-fenyloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazolina. 1 g związku B-I rozpuszczono w 20 ml 15% HCl i postępo-



wano, jak w punkcie 5b. Wydajność 0,66 g (ilościowa). Odpowiednie mieszaniny z 2-fenylloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliną, oraz jej pochodną p-nitro-benzylidenową otrzymaną w punkcie 5b, topią się bez depresji.

c) 5% wodny roztwór NaOH: 2-fenylloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazolina i 5-( $\gamma$ -pirydylo)-2-fenylloamino-1,3,4-oksodwuazol. 2 g związku B-I rozpuszczono w 35 ml 5% NaOH i ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godz. Roztwór z wytrąconym osadem oziębiono, osad odsączono, przemyto wodą, otrzymując 0,3 g (23%) 2-fenylloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny. Dalej postępowano, jak w punkcie 5b.

Przesącz — zobojętniono rozcieńczonym kwasem octowym do  $pH = 7$ , osad odsączono, przemyto wodą, otrzymując 0,9 g (60%) 5-( $\gamma$ -pirydylo)-2-fenylloamino-1,3,4-oksodwuazolu. Dalej postępowano, jak w punkcie 5c.

#### 7. 5-( $\gamma$ -pirydylo)-2-fenylloamino-1,3,4-oksodwuazol

Według metody opisanej przez Gehlena [6]. Roztwór 2,75 g 4-fenyllo-semikarbazydu kwasu izonikotynowego w 40 ml  $POCl_3$  ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godz., następnie oziębiono i zobojętniono nasyconym, wodnym roztworem sody do  $pH = 7$ . Wytrącony osad odsączono, przemyto dokładnie rozcieńczonym amoniakiem i wodą. Wydajność 1,55 g (60%). Po krystalizacji z 50% metanolu bezbarwne blaszki o t. t. 222—223°C.

##### Analiza:

Dla wzoru  $C_{13}H_{10}N_4O$  obliczono: 23,51% N.

otrzymano: 23,40% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanymi w punktach 4, 5c i 6c topi się nie wykazując depresji.

#### 8. 5-( $\gamma$ -pirydylo)-1,3,4-oksodwuazol-2

a) 1,65 g 5-( $\gamma$ -pirydylo)-2-fenylloamino-1,3,4-oksodwuazolu rozpuszczono w 30 ml 15%, wodnego roztworu HCl i ogrzewano do wrzenia 1 godz. Roztwór zobojętniono ostrożnie rozcieńczonym amoniakiem dokładnie do  $pH = 7$  (w środowisku zasadowym produkt ponownie rozpuszcza się), osad odsączono i przemyto wodą. Wydajność 0,63 g (56,7%). Po krystalizacji z etanolu bezbarwne igły o t. t. 276—278°C (z rozkładem).

##### Analiza:

Dla wzoru  $C_7H_5N_3O_2$  obliczono: 51,53% C, 3,08% H, 25,76% N.

otrzymano: 51,71% C, 3,19% H, 25,59% N.



b) Według metody opisanej przez Yale [8]. Do mieszaniny 6,85 g hydrazynu kwasu izonikotynowego w 75 ml wody, oziębionej do temp. 0°C, dodano powoli, małymi porcjami roztwór 5 g fosgenu w 25 ml toluenu i pozostawiono na 12 godz. Następnie wytrącony osad odsączono i przekryształizowano z wody. Bezbarwne igły o t. t. 276—278°C (z rozkładem). Wydajność 4,5 g (55%).

#### Analiza:

Dla wzoru  $C_7H_5N_3O_2$  obliczono: 25,76% N.

otrzymano: 25,80% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanym w punkcie 8a topi się bez depresji.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Hünig S. i współprac.: J. prakt. Chem., **280**, 264 (1959).
2. Gardner T. S. i współprac.: J. Org. Chem., **20**, 976 (1955).
3. Biliński S., Moszew J., Urban T.: Bull. Acad. Pol. sci. Chim., **13**, 393 (1965).
4. Biliński S., Bielak L.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, sectio D, **XXI**, 29 (1966).
5. Biliński S., Bielak L.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, sectio AA, **XXIII**, 15 (1968).
6. Gehlen H. i współprac.: Liebigs Ann. Chem., **660**, 144 (1962).
7. Katritzky A. R.: Physical methods in heterocyclic chemistry [tłum. ros.]: Издательство Химия, 530 (1966).
8. Yale H. L.: J. Am. Chem. Soc., **76**, 2208 (1954).
9. Wilde-Smith A. E.: Science, **119**, 514 (1954).
10. Aeschlimann J. A.: Patent USA, 2 665 279; 1 V 1954.
11. Stempel A. i współprac.: J. Org. Chem., **20**, 412 (1955).
12. Farbenfabriken Bayer A. G.: Patent angielski, 729 891, 11 V 1955.
13. Hyozo Taniyama i współprac.: J. Pharmac. Soc. Japan, **76**, 1300 (1956).
14. Katritzky A. R.: J. Chem. Soc., 4375 (1957).
15. Caldwell H. C. i współprac.: J. Am. Pharm. Assoc. sci. Ed. **47**, 799 (1958).
16. Sakti Pada Dutta i współprac.: Current sci (India), **34**, 18 (1965).
17. König H. B. i współprac.: Ber., **87**, 825 (1954).
18. Neth. Appl. 6 500 374, 15 VII 1965; C. A. **64**, P 3560d (1966).
19. Shigeru Yoshida i współprac.: J. Pharm. Soc. Japan, **74**, 946 (1954).
20. Shigeru Yoshida i współprac.: Patent japoński, 10230, 30 XI 1956.
21. Dornow A. i współprac.: Archiv Pharm., **288**, 311 (1955).
22. Kendall I. D. i współprac.: J. Chem. Soc., 1503 (1949).

#### РЕЗЮМЕ

Исследована реакция конденсации 4-R-тиосемикарбазида изоникотиновой кислоты ( $R = CH_3, C_6H_5$ ) с хлорацетоном.

1.  $R = CH_3$ . Образуется соединение А-I со структурой гидразона А.



2.  $R = C_6H_5$ . Установлено прохождение реакции в двух направлениях. Наряду с производной гидразона А (А-II), было выделено изомерное соединение В-I.

3. Изучалось превращение соединений А-II и В-I в условиях кислотного и щелочного гидролиза.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Kondensationsreaktion von 4-R-Thiosemikarbazid der Isonikotinsäure und Chlorazeton untersucht.

1.  $R = CH_3$ . Es wurde die Verbindung А-I, mit der Hydrazonstruktur vom Typus А erhalten.

2.  $R = C_6H_5$ . Die Reaktion verlief in zwei Richtungen. Außer dem Hydrazonderivat vom Typus А (А-II) wurde die isomere Verbindung В-I erhalten.

3. Es wurden die Umwandlungen der Verbindungen А-II und В-I bei saurer und basischer Hydrolyse untersucht.