

Katedra i Zakład Chemii Ogólnej, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr hab. Stanisław Biliński

Stanisław BILIŃSKI, Józef CHMIELEWSKI

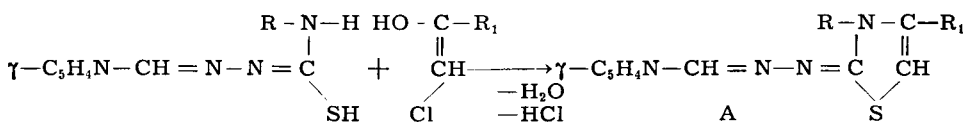
O kondensacji 4-R-tiosemikarbazonów aldehydów pirydynowych z α -chlorowcoketonami. II. Kondensacja 4-R-tiosemikarbazonu aldehydu izonikotynowego z chloroacetonem i ω -chloroacetofenonem

Конденсация 4-R-тиосемикарбазонов пиридиновых альдегидов с α -хлоркетонами
II. Конденсация 4-R-тиосемикарбазона изоникотинового альдегида с хлорацетоном и ω -хлорацетофеноном

Condensation of 4-R-thiosemicarbazones of Pyridine Aldehydes with α -halogenketones. II. Condensation of Isonicotinaldehyde 4-R-thiosemicarbazone with Chloroacetone and ω -chloroacetophenone

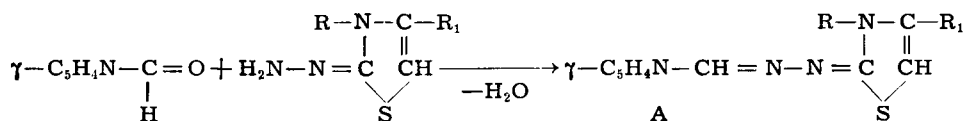
Stwierdzenie słabej aktywności tuberkulostatycznej i przeciwgrzybicowej nikotynylidenowych pochodnych hydrazonu tiazolonu-2 i 2-imino-3-amino-4-tiazoliny (1) zachęciło nas do przebadania w tym kierunku odpowiednich połączeń γ -pirydylowych.

Związki typu A otrzymano w reakcji 4-R-tiosemikarbazonu aldehydu izonikotynowego ($R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$) z chloroacetonem i ω -chloroacetofenonem.



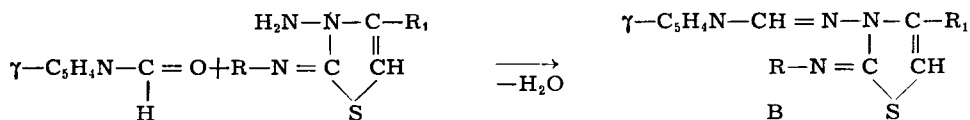
- | | | |
|---------|-----------------------------|------------------------------|
| A-V. | $R = \text{CH}_3,$ | $R_1 = \text{CH}_3$ |
| A-VI. | $R = \text{CH}_3,$ | $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ |
| A-VII. | $R = \text{C}_6\text{H}_5,$ | $R_1 = \text{CH}_3$ |
| A-VIII. | $R = \text{C}_6\text{H}_5,$ | $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ |

Strukturę ich potwierdzono na drodze bezpośredniej kondensacji odpowiedniego hydrazonu 3-R-4-R₁-tiazolonu-2 z aldehydem izonikotynowym.



Wyniki te były zgodne z naszymi dotychczasowymi spostrzeżeniami dotyczącymi reakcji analogu β -pirydylowego (1).

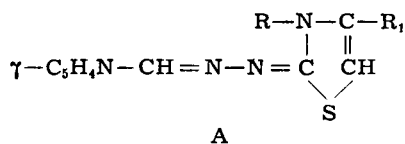
Otrzymane przez nas połączenia typu B okazały się dostępne również wyłącznie w reakcji danej 2-R-imino-3-amino-4-R₁-4-tiazoliny z aldehydem γ -pirydylowym.



- B-III. R = H, R₁ = CH₃
 B-IV. R = CH₃, R₁ = CH₃
 B-V. R = C₆H₅, R₁ = CH₃
 B-VI. R = C₆H₅, R₁ = C₆H₅,

Omawiane związki przedstawione są w tab. 1 i 2.

Tabela 1



Związek	R	R ₁	t. t.
A-V	CH ₃	CH ₃	173—175°C
A-VI	CH ₃	C ₆ H ₅	161—162°C
A-VII	C ₆ H ₅	CH ₃	152—154°C
A-VIII	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	204—206°C

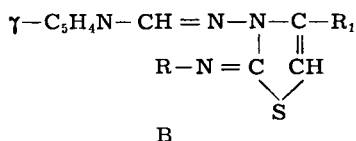
CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

[3,4-dwumetylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazon aldehydu izonikotynowego (A-V).

1. Chlorowodorek

Mieszaninę 15 g 4-metylo-tiosemikarbazonu aldehydu izonikotynowego (2) i 11,5 g chloroacetonu w 80 ml metanolu ogrzewano do wrzenia

Tabela 2



Związek	R	R ₁	t. t.
B-III	H	CH ₃	129—131°C
B-IV	CH ₃	CH ₃	95—97°C
B-V	C ₆ H ₅	CH ₃	155—157°C
B-VI	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	157—159°C

na łaźni wodnej w ciągu 1,5 godz. Następnie roztwór oziębiono, wytrącony osad odsączono i przemyto eterem. Wydajność 12,65 g (60,96%). Po przekrystalizowaniu z propanolu brunatno-czerwone igły o t.t. 238—239°C.

Analiza: Dla wzoru C₁₁H₁₂N₄S · HCl obliczono: 20,84% N
otrzymano: 20,93% N

2. Wolna zasada

a) Roztwór 1 g chlorowodoru w 40 ml wody zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu. Wytrącony osad odsączono i przemyto dokładnie wodą. Wydajność ilościowa. Po krystalizacji z rozcieńzonego propanolu (propanol:woda=1:2) żółte płytki o t.t. 173—175°C.

Analiza: Dla wzoru C₁₁H₁₂N₄S obliczono: 56,87% C, 5,20% H, 24,12% N
otrzymano: 56,58% C, 5,18% H, 24,40% N

b) 1,83 g 3,4-dwumetylo-tiazolotionu-2 (3) i 1,6 g siarczanu dwumetylowego ogrzewano ostrożnie do całkowitego rozpuszczenia osadu. Stop rozpuszczono w 8 ml etanolu, rozcieńczono równą objętością wody i przy ciągłym mieszaniu wkroplono 50 ml 20% wodzianu hydrazyny. Do otrzymanego roztworu dodano kilka kropli kwasu octowego lodowatego i 2 g aldehydu izonikotynowego. Całość ostrożnie ogrzano i zobojętniono stężonym amoniakiem. Wytrącony osad odsączono i przemyto dokładnie wodą. Wydajność 0,84 g (28,8% w przeliczeniu na tion). Po krystalizacji z małej objętości rozcieńzonego propanolu (propanol:woda=1:2) żółte płytki o t.t. 173—175°C. Mieszanina ze związkiem otrzymanym w punkcie a topi się bez depresji.

[4-fenyl-3-metylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazon aldehydu izonikotynowego (A-VI).

1. Chlorowodorek

Mieszaninę 15,5 g 4-metylo-tiosemikarbazonu aldehydu izonikotynowego i 12,4 g ω -chloroacetofenonu w 60 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 2 godz. Następnie roztwór oziębiono, wytrącony osad chlorowodoru odsączono i przemyto eterem. Wydajność 14,6 g (55,3%). Po krystalizacji z propanolu czerwone blaszki o t.t. 241,5—243,5°C.

Analiza: Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4S \cdot HCl$ obliczono: 16,93% N
otrzymano: 16,77% N

2. Wolna zasada

a) Zawiesinę 1 g chlorowodoru w 20 ml wody zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu. Wytrącony osad odsączono i przemyto dokładnie wodą. Wydajność ilościowa. Po przekrystalizowaniu z dużej objętości 50% metanolu żółte blaszki o t.t. 161—162°C.

Analiza: Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4S$ obliczono: 65,27% C, 4,79% H, 19,03% N
otrzymano: 65,12% C, 5,09% H, 18,99% N

b) Mieszaninę 2 g hydrazonu 3-metylo-4-fenylotiazolonu-2 (4) i 1,2 g aldehydu izonikotynowego w 10 ml 80% metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 10 min. Roztwór z wytrąconym osadem oziębiono, osad odsączono i przemyto zimnym 80% metanolem. Wydajność 2,5 g (ilościowa). Po krystalizacji z dużej objętości 80% metanolu żółte blaszki o t.t. 161—162°C. Mieszanina ze związkami otrzymanymi w punkcie „a” topi się bez depresji.

[4-metylo-3-fenyl-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazon aldehydu izonikotynowego (A-VII).

1. Chlorowodorek

Mieszaninę 14,5 g 4-fenylotiosemikarbazonu aldehydu izonikotynowego (5) i 17,4 g chloroacetonu w 30 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 2 godz. Roztwór oziębiono i zadano 100 ml mieszaniny aceton : eter (5:1). Wytrącony osad odsączono i przemyto eterem. Wydajność 4,95 g (25,2%). Po krystalizacji z mieszaniny propanol:cykloheksanon (1:1) ceglasto-czerwone płytki o t.t. 220—222°C.

Analiza: Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4S \cdot HCl$ obliczono: 16,93% N
otrzymano: 16,98% N

2. Wolna zasada

a) Roztwór pozostały po odsączeniu chlorowodoru (punkt 1) zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętości, rozcieńczono równą objętością wody i zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu. Wytrącony osad odsączono i dokładnie przemyto wodą. Wydajność 7,15 g (40,76%). Po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu (metanol:woda=2:1) jasno-żółte słupki o t.t. 152—154°C.

Analiza: Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4S$ obliczono: 65,27% C, 4,79% H, 19,03% N
otrzymano: 65,57% C, 5,08% H, 18,78% N

b) Zawiesinę 1,7 g hydrazonu 3-fenyl-4-metylo-tiazolonu-2 (4) w 5 ml 50% metanolu ogrzano do wrzenia i dodano ostrożnie kroplami 1 g aldehydu izonikotynowego, obserwując wytrącanie się oleju. Następnie dodano jeszcze 5 ml 50% metanolu i ogrzewano do wrzenia w ciągu 15 min. Roztwór z wytrąconym olejem zadano 60 ml wody i pozostawiono na 12 godz. Przez pocieranie olej jaśnieje i krzepnie. Następnie wytrącony osad odsączono i przemyto dokładnie wodą. Wydajność 2,4 g (98,7%). Po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu (metanol:woda=2:1) jasno-żółte słupki o t.t. 152—154°C. Mieszanina ze związkami otrzymanym w punkcie „a” topi się bez depresji.

[3,4-dwufenylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazon aldehydu izonikotynowego (A-VIII).

1. Chlorowodorek

Mieszaninę 13,45 g 4-fenyl-tiosemikarbazonu aldehydu izonikotynowego i 8,3 g ω -chloroacetofenonu w 40 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godz. Roztwór oziębiono i zadano małymi porcjami eteru do całkowitego wytrącenia osadu. Wydajność 16,85 g (78,8%). Po krystalizacji z cykloheksanonu pomarańczowe igły o t.t. 253—255°C.

Analiza: Dla wzoru $C_{21}H_{16}N_4S \cdot HCl$ obliczono: 14,26% N

otrzymano: 14,12% N

2. Wolna zasada

a) Zawiesinę 1 g chlorowodoru w 40 ml wody zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu. Wytrącony osad odsączono i przemyto wodą. Wydajność ilościowa. Po krystalizacji z propanolu żółte igły o t.t. 204—206°C.

Analiza: Dla wzoru $C_{21}H_{16}N_4S$ obliczono: 70,76% C, 4,52% H, 15,72% N

otrzymano: 70,60% C, 4,30% H, 15,73% N

b) Mieszaninę 2 g hydrazonu 3,4-dwufenylo-tiazolonu-2 (4) i 1 g aldehydu izonikotynowego w 40 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 10 min. Roztwór z wytrąconym osadem oziębiono, osad odsączono i przemyto małą porcją zimnego metanolu. Wydajność 2,5 g (94%). Po przekrystalizowaniu z propanolu żółte igły o t.t. 204—206°C. Mieszanina ze związkami otrzymanym w punkcie a topi się bez depresji.

[2-imino-3-izonikotynylidenoamino-4-metylo-4-tiazolina (B-III).

Do roztworu 1 g 2-imino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny (6, 7) w 15 ml wody dodano 1 g aldehydu izonikotynowego i pozostawiono na 24 godz. w temp. 0°C. Następnie wytrącony osad odsączono, przemyto dokładnie wodą i wysuszono w temp. pokojowej pod zmniejszonym ciśnieniem

nad P_2O_5 . Wydajność 1,6 g (94%). Po krystalizacji z małej objętości etanolu (z roztworu bardzo stężonego) żółte kostki o t.t. 129—131°C.

Analiza: Dla wzoru $C_{10}H_{10}N_4S$ obliczono: 55,02% C, 4,61% H, 25,67% N
otrzymano: 55,01% C, 4,73% H, 25,87% N

2-metyloimino-3-izonikotynylidenoamino-4-metylo-4-tiazolina (B-IV).

Do roztworu 0,6 g 2-metyloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny (8) w 15 ml wody dodano 0,5 g aldehydu izonikotynowego i ogrzano do wrzenia. Następnie dodając stopniowo wodę wytrącono olej, który przy pocieraniu krzepnie. Wydajność 0,8 g (78%). Po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego metanolu (metanol:woda=1:1) żółte igły o t.t. 95—97°C.

Analiza: Dla wzoru $C_{11}H_{12}N_4S$ obliczono: 56,86% C, 5,20% H, 24,12% N
otrzymano: 56,56% C, 5,30% H, 24,40% N

2-fenylloimino-3-izonikotynylidenoamino-4-metylo-4-tiazolina (B-V).

Do zawiesiny 2 g 2-fenylloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny (4) w 10 ml wrzącego metanolu dodano kroplami 1,2 g aldehydu izonikotynowego. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia w ciągu 30 min. Otrzymany roztwór oziębiono, wytrącony osad odsączono i przemyto małą porcją zimnego metanolu. Wydajność 2,3 g (96,6%). Po krystalizacji z metanolu żółte igły o t.t. 155—157°C.

Analiza: Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4S$ obliczono: 65,27% C, 4,79% H, 19,03% N
otrzymano: 65,57% C, 4,54% H, 19,09% N

2-fenylloimino-3-izonikotynylidenoamino-4-fenyllo-4-tiazolina (B-VI).

Mieszaninę 0,42 g 2-fenylloimino-3-amino-4-fenyllo-4-tiazoliny (4) i 0,3 g aldehydu izonikotynowego w 10 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 3 godz. Następnie roztwór oziębiono, wytrącony osad odsączono i przemyto metanolem. Wydajność 0,38 g (67,7%). Po krystalizacji z metanolu żółte igły o t.t. 157—159°C.

Analiza: Dla wzoru $C_{21}H_{16}N_4S$ obliczono: 70,76% C, 4,52% H, 15,72% N
otrzymano: 70,49% C, 4,49% H, 15,90% N

PIŚMIENNICTWO

1. Biliński S., Bielak L.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, sectio AA, **23**, 107, 1968.
2. Fukujiro Fujikawa i współprac.: Yakugaku Zasshi. **79**, 1231—1234, 1959. C. A. **54**, 10049b.
3. Kendall J. D., Suggate H. G.: J. Chem. Soc., 1503, 1949.
4. Hünig S., Lampe W.: J. Pract. Chem., **280**, 264, 1959.
5. Grammaticakis P.: Bull. Soc. Chim. France, **109**, 1956.

6. Beyer H., Lässig W., Bulka E.: Ber. 87, 1385—1392, 1954.
7. Grundmann Ch.: Ber. 82, 227—229, 1949.
8. Traverso G.: Gazz. Chim. Ital., 83, 296, 1953.

Otrzymano 15 XII 1970.

РЕЗЮМЕ

При поисках новых химиотерапевтических средств изучили реакцию 4-R-тиосемикарбазона изоникотинового альдегида ($R=CH_3, C_6H_5$) с хлорацетоном и ω -хлорацетофеноном. Установили, что полученные продукты имеют структуру А. Соединения со структурой В получили путем прямой конденсации изоникотинового альдегида с соответствующим 2-R-имино-3-амино-4-R₁-4-тиазолином.

SUMMARY

In search of new compounds of expected chemotherapeutic action there was examined the reaction of isonicotinaldehyde 4-R-thiosemicarbazone ($R=CH_3 \cdot C_6H_5$) with chloroacetone and ω -chloroacetophenone. The obtained compounds were found to have structure A. The compounds of structure B were obtained from direct condensation of isonicotinaldehyde with the corresponding 2-R-imino-3-amino-4-R₁-4-thiazoline.

