

Zakład Chemii Ogólnej, Instytut Chemii Podstawowych, Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Stanisław Biliński

Stanisław BILIŃSKI,
Barbara MARCEWICZ-ROJEWSKA

**Kondensacja 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu octowego
z chloroacetonem i ω -bromoacetofenonem**

Конденсация 4-фенил-тиосемикарбазида уксусной кислоты с хлорацетоном
и ω -бромацетофеноном

The Condensation of Acetic Acid 4-phenyl-thiosemicarbazide with Chloroacetone
and ω -bromoacetophenone

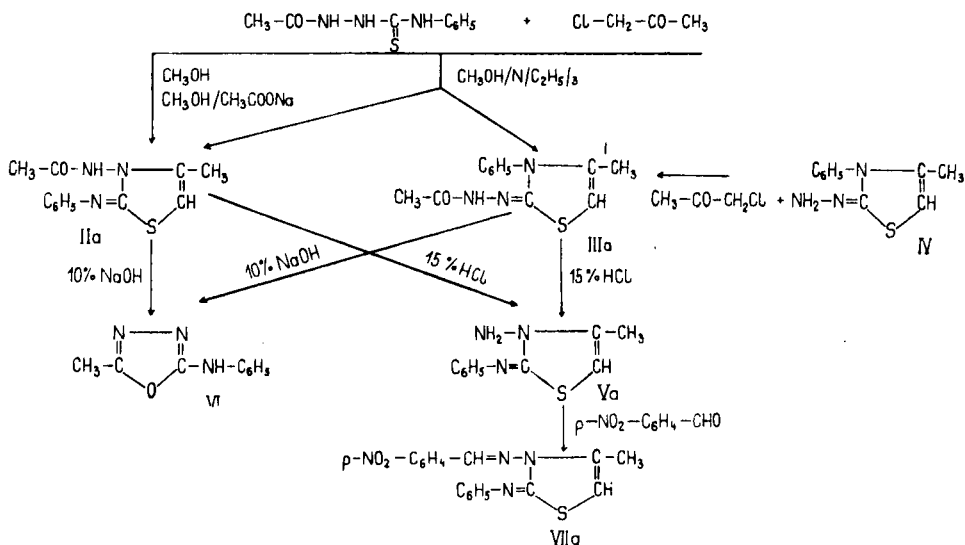
Ze względu na aktualnie prowadzone prace nad cyklizacją 1-acylo-4-R-seleno-semikarbazydu z α -chlorowcoketonami (1, 2), dla których odpowiednie procesy z analogami siarkowymi tych związków oraz ich produkty mają charakter modelowy, wynikła konieczność dokładnego przebadania tytułowej reakcji.

W piśmiennictwie brak jest danych dotyczących cyklizacji 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu octowego z chloroacetonem lub innymi chlorowcoketonami alifatycznymi. Natomiast reakcja z ω -bromoacetofenonem opisana została przez Bose (3), przy czym otrzymany związek oraz produkt jego hydrolizy kwaśnej określono odpowiednio jako acetylohydrazon i wolny hydrazon 4,3-dwufenylo-tiazolonu-2. Budowę tego ostatniego skorygował następnie H ü n i g (4) na 2-fenyloimino-3-amino-4-fenylo-4-tiazolinę (Vb). Pozostała jednak nadal otwarta budowa pochodnej acetylowej. Istniały dwie możliwości: 1) cyklizacja przebiega bezpośrednio w kierunku utworzenia 2-fenyloimino-3-acetyloamino-4-fenylo-4-tiazoliny, a kolejna hydroliza daje wolną tiazolinę (Vb); 2) właściwym produktem jest acetylohydrazon-4,3-dwufenylo-tiazolonu-2, który poddany hydrolizie ulega odbudowie z równoczesnym przegrupowaniem do tiazoliny (Vb). Możliwość takiego przegrupowania (wolnego hydrazonu do izomerycznej tiazoliny) stwierdzona została również przez H ü n i g a (4).

REAKCJA Z CHLOROACETONEM (SCHEMAT 1)

Mając na uwadze dotychczasowe badania nad przebiegiem cyklizacji 4-fenylo-tiosemikarbazydów kwasów aromatycznych z chloroacetonem (5—11) reakcję prowadzono w trzech układach:

- A — metanol (środowisko silnie kwaśne wskutek wydzielania chlorowodoru);
 B — metanol w obecności bezwodnego octanu sodu (środowisko słabo kwaśne);
 C — metanol w obecności trójetyloaminy (środowisko silnie zasadowe).



W układzie A i B otrzymano jedynie 2-fenylomino-3-acetyloamino-4-metylo-4-tiazolinę (IIa). W układzie C — oprócz wyżej wspomnianej tiazoliny wyizolowano również izomeryczny związek, któremu należało przypisać budowę acetylohydrazonu 4-metylo-3-fenylotiazolonu-2 (IIIa). Okazał się on identyczny z produktem bezpośredniego acetylowania otrzymanego wg H ü n i g a (4) wolnego hydrazonu 4-metylo-3-fenylotiazolonu-2 (IV).

Budowę związków IIa i IIIa potwierdziła dodatkowa analiza widm w nadfiolecie (spektrofotometr C. Zeiss — Jena VSU-2P, roztwory etanolowe) i podczerwieni (spektrofotometr UR. 10. C. Zeiss — Jena, zawiesiny w nujolu oraz pastylki KBr). Wykazują one zmiany charakterystyczne dla szeregu pochodnych hydrazonu tiazolonu-2 i 3-aminotiazoliny (5—11). λ -max. w widmie związku IIa wykazuje bathochromowe przesunięcie w porównaniu z λ -max. związku IIIa. Pasma grupy karbonylowej związku IIa jest również przesunięte w kierunku mniejszych liczb falowych w porównaniu z pasmem tej samej grupy w widmie związku IIIa:

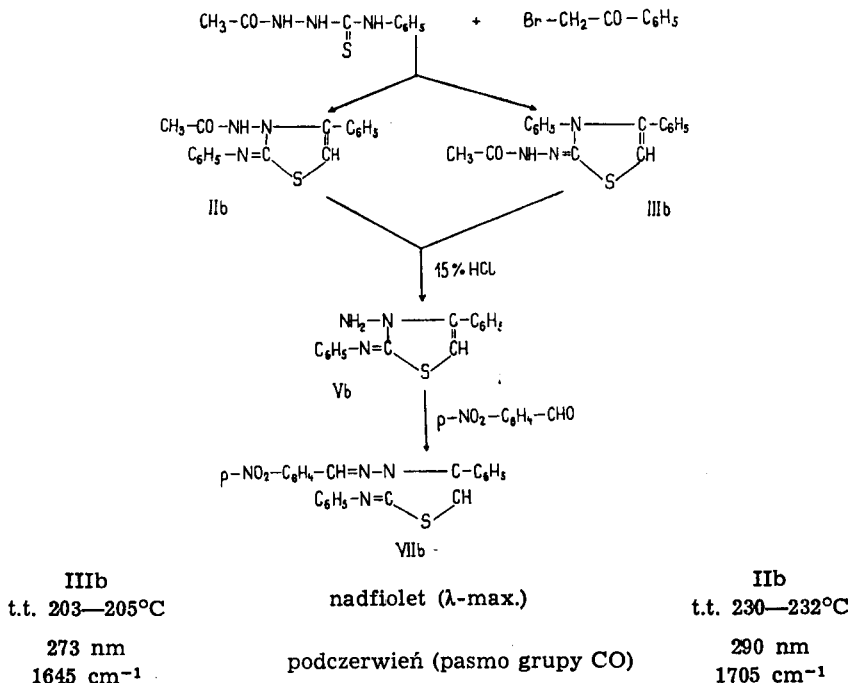
IIIa t.t. 239—240°C 263 nm 1648 cm^{-1}	nadfiolet (λ -max.) podczerwień (pasmo grupy CO)	IIa t.t. 168—170°C 292 nm 1705 cm^{-1}
--	--	---

Związki IIa i IIIa zachowują się identycznie w warunkach hydrolizy kwaśnej i zasadowej. Ogrzewane z 15% wodnym roztworem HCl dały 2-fenylomino-3-amino-4-metylo-4-tiazolinę (Va), którą zidentyfikowano dodatkowo w postaci pochodnej p-nitrobenzylidenowej (VIIa), identycznej z opisaną przez H ü n i g a (4). Ogrzewane z 10% wodnym roztworem NaOH dały z dobrą wydajnością połączenie pozbawione siarki o t.t. 175—177°C. Dalsze badania tego produktu, którego wzór ustalono na $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$, a przede wszystkim brak pasma grupy karbonylowej w widmie w podczerwieni pozwoliły na ostateczne stwierdzenie, że jest nim 2-metylo-5-fenylamino-

-1,3,4-oksadiazol (VI) otrzymany w r. 1958 przez R. M. Herbsta (12) w wyniku ogrzewania 2-fenyltiosemikarbazydu kwasu octowego z żółtym tlenkiem rtęci w toluenie.

REAKCJA Z ω -BROMOACETOFENONEM (SCHEMAT 2)

Opierając się na przebiegu przedstawionej wyżej reakcji z chloroacetonem można było przypuszczać, że analogiczna cyklizacja z ω -bromoacetofenonem powinna mieć również przebieg dwukierunkowy. Przewidywania te okazały się słuszne. Powtarzając reakcję wg Bose w metanolu udało się wyizolować 2 izomeryczne produkty o składzie $C_{17}H_{15}N_3OS$ i t.t. 230—232°C (wyd. 36,14%) oraz 203—205°C (wyd. 28,7%). Pierwszy z nich okazał się identyczny z opisanym przez Bose (podana t.t. 224°C). Widma w nadfiolecie i podczerwieni tego związku w porównaniu z odpowiednimi widmami izomeru o t.t. 203—205°C wykazują zmiany, podobnie, jak w przypadku analogów 4-metylowych charakterystyczne dla pochodnych 3-aminotiazoliny.



Stanowiło to podstawę do ustalenia jego struktury jako 2-fenyl-imino-3-acetyloamino-4-fenyl-4-tiazoliny (IIb). Natomiast za połączenie, określone przez Bose (3) jako acetylohydrazon-4,3-dwufenyltiozolu-2 (IIIb), należy uznać drugi z wyizolowanych produktów o t.t. 203—205°C.

Związki IIb i IIIb są trwale w środowisku zasadowym (10% wodny roztwór NaOH). Ogrzewane z 15% wodnym roztworem HCl dają ten sam produkt, a mianowicie 2-fenylimino-3-amino-4-fenyl-4-tiazolinę (Vb). Tiazolinę (Vb) scharakteryzowano dodatkowo w postaci pochodnej p-nitrobenzylidenujowej (VIIb). W świetle

uzyskanych wyników można stwierdzić, że otrzymany przez Bose produkt cyklizacji 4-fenyltiosemikarbazydu kwasu octowego z ω -bromoacetofenonem o t.t. 224°C stanowi acetylową pochodną 3-aminotiazoliny (IIb). Związek ten w warunkach hydrolizy kwaśnej daje bezpośrednio wolną tiazolinę Vb. Natomiast hydroliza kwaśna acetylohydrazonu IIIb przebiega z równoczesnym przegrupowaniem do tej samej tiazoliny Vb.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. REAKCJA Z CHLOROACETONEM

A — w roztworze metanolu: 2-fenyltiosemikarbazydu kwasu octowego (3) i 4-metylo-4-tiazolina (IIa)

5 g (23,9 mM) 4-fenyltiosemikarbazydu kwasu octowego (3) i 4,42 g (47,8 mM) chloroacetonu w 70 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 30 min. Następnie całość oziębiono, zobojętniono nasyconym, wodnym roztworem octanu sodowego, wytrącony osad odsączono i przekrystalizowano z benzenu. Bezbarwne płytki o t.t. 168—170°C. Wydajność 4,6 g (77,9%).

Analiza dla wzoru: $C_{12}H_{13}N_3OS$ (c. cz. = 247,318).

Obliczono:	58,29% C,	5,26% H,	17,00% N.
Otrzymano:	58,35% C,	5,48% H,	17,07% N.

B — w roztworze metanolu i obecności bezwodnego octanu sodowego: 2-fenyltiosemikarbazydu kwasu octowego (3) i 4-metylo-4-tiazolina (IIa)

1,5 g (7,17 mM) 4-fenyltiosemikarbazydu kwasu octowego, 1,35 g (14,3 mM) chloroacetonu i 1,5 g bezwodnego octanu sodu w 20 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 3 godz. Po oziębieniu i oddestylowaniu rozpuszczalnika, suchą pozostałość przemyto dokładnie wodą. Dalej postępowano jak w punkcie 1 A, otrzymując 1,50 g (89,7%) produktu o t.t. 168—170°C.

Analiza dla wzoru: $C_{12}H_{13}N_3OS$ (c. cz. = 247,318).

Obliczono:	17,00% N.
Otrzymano:	17,15% N.

Mieszanina ze związkiem otrzymanym w punkcie 1 A topi się bez depresji.

C — w roztworze metanolu i obecności trójetyloaminy: 2-fenyloimino-3-acetyloamino-4-metylo-4-tiazolina (IIa) i [4-metylo-3-fenylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazyd kwasu octowego (IIIa)

2 g (9,57 mM) 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu octowego, 1,77 g (19,14 mM) chloroacetonu i 2 g trójetyloaminy w 15 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godz. Następnie oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostały olej zadano 30 ml wody, wytrącony osad odsączono. Po krystalizacji z 30% propanolu otrzymano 0,8 g (33,9%) 2-fenyloimino-3-acetyloamino-4-metylo-4-tiazoliny (IIa). Bezbarwne płytki o t.t. 168—170°C.

Analiza dla wzoru: $C_{12}H_{13}N_3OS$ (c. cz. = 247,318).

Obliczono: 17,00% N.

Otrzymano: 17,08% N.

Mieszanina ze związkim otrzymanym w punkcie 1 A i B topi się bez depresji.

Przesącz wodny (30 ml) zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do połowy objętości, osad (mieszanina) odsączono, roztwór odparowano do sucha otrzymując 0,65 g (23,30%) [4-metylo-3-fenylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazynu kwasu octowego (IIIa). Po krystalizacji z 50% propanolu bezbarwne kostki o t.t. 239—240°C.

Analiza dla wzoru: $C_{12}H_{13}N_3OS$ (c. cz. = 247,318).

Obliczono: 17,00% N, 58,29% C, 5,26% H.

Otrzymano: 16,99% N, 57,98% C, 4,91% H.

2. ACETYLOWANIE HYDRAZONU 4-METYLO-3-FENYLO-TIAZOLONU-2 (IV):
[4-METYLO-3-FENYLO-2,3-DWUHYDRO-TIAZOLIDENO-(2)]-HYDRAZYL KWASU OCTOWEGO
(IIIa)

Do roztworu 4,8 g (23,4 mM) hydrazonu 4-metylo-3-fenylo-tiazolonu-2 (4) w 20 ml formamidu dodano 4 ml trójetyloaminy i 1,6 ml (23,4 mM) chlorku acetylu. Całość ogrzewano na łaźni wodnej w ciągu 7 min. Po oziębieniu osad odsączono, przemyto 10 ml wody i przekrystalizowano z 50% propanolu, otrzymując 3,6 g (62,3%) [4-metylo-3-fenylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazynu kwasu octowego (IIIa). Bezbarwne kostki o t.t. 239—240°C.

Analiza dla wzoru: $C_{12}H_{13}N_3OS$ (c. cz. = 247,318).

Obliczono: 17,00% N.

Otrzymano: 16,81% N.

Mieszanina ze związkim otrzymanym w punkcie 1 C topi się bez depresji.

3. HYDROLIZA [4-METYLO-3-FENYLO-2,3-DWUHYDRO-TIAZOLIDENO-(2)]-HYDRAZYDU
KWASU OCTOWEGO (IIIa)

a) 15% wodny roztwór HCl: 2-fenylloiminio-3-amino-4-metylo-4-tiazolina (Va)

0,5 g hydrazynu (IIIa) w 10 ml 15% HCl ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godz. Roztwór oziębiono, zobojętniono rozcieńczonym (1:1) amoniakiem do *pH* 7—8, wytrącony osad odsączono i dokładnie przemyto wodą otrzymując 0,33 g (80,5%) 2-fenylloiminio-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny (Va). Po krystalizacji z 60% metanolu bezbarwne kryształy o t.t. 132—134°C.

Analiza dla wzoru: $C_{10}H_{11}N_3S$ (c. cz. = 205,280).

Obliczono: 20,47% N.

Otrzymano: 20,30% N.

Mieszanina z tiazoliną otrzymaną wg H ü n i g a (4) topi się bez depresji.

Pochodna p-nitrobenzylidenowa (VIIa)

0,2 g (0,97 mM) tiazoliny Va i 0,15 g (0,97 mM) aldehydu p-nitrobenzoesowego w 10 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godz. Następnie roztwór z wytrąconym osadem oziębiono, osad odsączono i przemyto metanolem. Wydajność 0,2 g (62,5%). Po krystalizacji z 2-metoksyetanolu czerwone igły o t.t. 193—195°C.

Analiza dla wzoru: $C_{17}H_{14}N_4O_2S$ (c. cz. = 338,387).

Obliczono: 16,56% N.

Otrzymano: 16,35% N.

Mieszanina z pochodną p-nitro-benzylidenową otrzymaną wg H ü n i g a (4) topi się bez depresji.

b) 10% wodny roztwór NaOH: 2-metylo-5-fenylloamino-1,3,4-oksadiazol (VI)

0,5 g hydrazonu (IIIa) w 10 ml 10% wodnego roztworu NaOH ogrzewano utrzymując w temperaturze wrzenia przez 2 godz. Następnie roztwór oziębiono, zobojętniono 50% kwasem octowym do *pH* 7, wytrącony osad odsączono, otrzymując 0,25 g (71,4%) 2-metylo-5-fenylloamino-1,3,4-oksadiazolu (VI). Po krystalizacji z wody bezbarwne kostki o t.t. 175—177°C.

Analiza dla wzoru: $C_9H_9N_3O$ (c. cz. = 175,189).

Obliczono: 23,98% N, 61,70% C, 5,18% H.

Otrzymano: 24,10% N, 61,87% C, 5,41% H.

Mieszanina z oksadiazolem otrzymanym wg H e r b s t a (12) topi się bez depresji.

4. HYDROLIZA 2-FENYLOIMINO-3-ACETYLOAMINO-4-METYLO-4-TIAZOLINY (IIa)

a) 15% wodny roztwór HCl: 2-fenyloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazolina (Va)

Wychodząc z 0,5 g zasady IIa postępowano jak w punkcie 3 a, otrzymując 0,35 g (85,4%) 2-fenyloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny (Va), a następnie jej pochodną p-nitrobenzylidenową (VIIa). Mieszaniny obu związków z odpowiednimi połączeniami otrzymanymi wg H ü n i g a (4) topią się bez depresji.

b) 10% wodny roztwór NaOH: 2-metylo-5-fenyloamino-1,3,4-oksadiazol (VI)

Wychodząc z 0,5 g tiazoliny IIa postępowano jak w punkcie 3 b, otrzymując z identyczną wydajnością (71,4%) 2-metylo-5-fenylo-amino-1,3,4-oksadiazol (VI) o t.t. 175—177°C. Mieszanina ze związkiem otrzymanym wg H e r b s t a (12) topi się bez depresji.

5. REAKCJA Z ω -BROMOACETOFENONEM

Roztwór metanolu: 2-fenyloimino-3-acetyloamino-4-fenylo-4-tiazolina (IIb) i [4,3-dwufenylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazyd kwasu octowego (IIIb)

2 g (9,57 mM) 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu octowego i 1,9 g (9,57 mM) ω -bromoacetofenonu w 15 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 40 min. Następnie oziębiony roztwór zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu, wydzielony osad odsączono, przemyto dokładnie wodą (wyd. 2,9 g) i przekrystalizowano z 55 ml metanolu, otrzymując 1,07 g (36,14%) 2-fenyloimino-3-acetyloamino-4-fenylo-4-tiazoliny (IIb). Po kolejnej krystalizacji z tego samego rozpuszczalnika bezbarwne płytki o t.t. 230—232°C.

Analiza dla wzoru: $C_{17}H_{15}N_3OS$ (c. cz. = 309,389).

Obliczono: 13,58% N, 65,99% C, 4,88% H.

Otrzymano: 13,54% N, 65,92% C, 5,02% H.

Przesącz metanolowy (55 ml) zadano nadmiarem wody, wytrącony osad odsączono i krystalizowano z benzenu otrzymując 0,85 g (28,7%)

[4,3-dwufenylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazydu kwasu octowego (IIIb). Żółte blaszki o t.t. 203—205°C.

Analiza dla wzoru: $C_{17}H_{15}N_3OS$ (c. cz. = 309,389).

Obliczono: 13,58% N, 65,99% C, 4,88% H.

Otrzymano: 13,56% N, 65,67% C, 4,67% H.

6. HYDROLIZA [4,3-DWUFENYLO-2,3-DWUHYDRO-TIAZOLIDENO-(2)]-HYDRAZYDU
KWASU OCTOWEGO (IIIb)

15% wodny roztwór HCl: 2-fenyloimino-3-amino-4-fenylo-
-4-tiazolina (Vb)

0,25 g hydrazydu IIIb w 18 ml 15% wodnego roztworu HCl ogrzewano, utrzymując w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godz. Gorący roztwór zobojętniono ostrożnie rozcieńczonym (1:1) amoniakiem do pH 7—8, wytrącony osad odsączono. Po krystalizacji z etanolu 0,1 g (47,6%) 2-fenyloimino-3-amino-4-fenylo-4-tiazoliny (Vb). Bezbarwne kryształy o t.t. 196—198°C.

Analiza dla wzoru: $C_{15}H_{13}N_3S$ (c. cz. = 267,351).

Obliczono: 15,71% N.

Otrzymano: 15,50% N.

Mieszanina z tiazoliną otrzymaną wg H ü n i g a (4) topi się bez depresji.

Pochodna p-nitrobenzylidenowa (VIIb)

0,1 g (0,374 mM) tiazoliny Vb i 0,06 g (0,374 mM) aldehydu p-nitrobenzoesowego w 5 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 6 godz. Roztwór z wytrąconym osadem oziębiono, osad odsączono i przekrystalizowano z mieszaniny etanol 2-metoksy-etanol (1:3). Czerwone igły o t.t. 163—164°C. Wydajność 0,07 g (46,6%).

Analiza dla wzoru: $C_{22}H_{15}N_4O_2S$ (c. cz. = 400,458).

Obliczono: 13,99% N.

Otrzymano: 14,10% N.

Mieszanina z pochodną p-nitrobenzylidenową otrzymaną wg H ü n i g a (4) topi się nie wykazując depresji.

7. HYDROLIZA 2-FENYLOIMINO-3-ACETYLOAMINO-4-FENYLO-4-TIAZOLINY (IIb)

25% wodny roztwór HCl: 2-fenyloimino-3-amino-4-fenylo-4-tiazolina (Vb)

Wychodząc z 0,25 g zasady IIb postępowano jak w punkcie 6 otrzymując z wydajnością 76% 2-fenyloimino-3-amino-4-fenylo-4-tiazolinę (Vb), a następnie jej pochodną p-nitrobenzylidenową (VIIb). Mieszaniny obu związków z odpowiednimi połączeniami otrzymanymi wg H ü n i g a (4) topią się nie wykazując depresji.

PIŚMIENNICTWO

1. Marcewicz-Rojewska B., Biliński S.: Selenazole VII. Acta Polon. Pharm. (praca w druku).
2. Marcewicz-Rojewska B., Biliński S.: Selenazole VIII. Acta Polon. Pharm. (praca w druku).
3. Bose P. K.: Quart. J. Indian Chem. Soc. **2**, 95—114, 1925.
4. H ü n i g S. i wsp.: J. Prakt. Chem. **280**, 264—278, 1959.
5. Biliński S., Chmielewski J.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio AA **26/27**, 33—40, 1971/1972.
6. Biliński S.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio AA, **13**, 183—202, 1968.
7. Biliński S.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio AA, **13**, 203—222, 1968.
8. Biliński S., Bielak L.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **28**, 161—170, 1973.
9. Biliński S., Bielak L.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **28**, 171—187, 1973.
10. Biliński S., Bielak L.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **30**, 101—108, 1975.
11. Biliński S., Bielak L.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **30**, 113—123, 1975.
12. Herbst R. H., Klingbeil J. E.: J. Org. Chem. **23**, 1912—1916, 1958.

Otrzymano 9 XI 1978.

РЕЗЮМЕ

Исследовано реакцию конденсации 4-фенил-тиосемикарбазида уксусной кислоты с хлорацетоном и ω -бромацетофеноном. Реакция с хлорацетоном. В среде метанола (A) и в присутствии безводного CH_3COONa (B) получается соединение IIa. В присутствии $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (C) получается смесь изомерных соединений IIa и IIIa. Реакция с ω -бромацетофеноном. В среде метанола получено смесь изомерных соединений IIb и IIIb. Изучено превращения соединений IIa, b и IIIa, в условиях кислотного и щелочного гидролиза. Приведено данные УФ и ИК-спектров.

SUMMARY

The reaction of the condensation of acetic acid 4-phenyl-thiosemicarbazide with chloroacetone and ω -bromoacetophenone was examined. The reaction with chloroacetone. In the methanol solution (A) and at the presence of anhydrous CH_3COONa (B) the compound IIa was obtained. In the presence of $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (C) a mixture of the isomeric compounds IIa and IIIa is created. The reaction of ω -bromoacetophenone. In the methanol solution a mixture of the isomeric compounds IIb and IIIb was obtained. The activity of IIa,b and IIIa,b in acid and alkaline conditions was examined. The results of UV and IR measurements were presented.