

Katedra i Zakład Chemii Ogólnej. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Stanisław Biliński

Irena MUSIK, Stanisław BILIŃSKI

**Reakcja 1-acylo-4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu z α -chlorowcoketonami.
II. [6] Cyklizacja z Ω -bromoacetofenonem**

Реакция 1-ацил-4-(*o*-толил)-тиосемикарбазида с α -галогенкетонами.
I. Циклизация с Ω -бромацетофеноном

Reaction of 1-acyl-4-(*o*-tolyl)-thiosemicarbazide with α -halogenketones.
II. [6] Cyclization with Ω -bromoacetophenone

W dalszym ciągu prac przedstawionych w części I [6] przebadano reakcje 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu benzoowego (Ia) i izonikotynowego (Ib) z Ω -bromoacetofenonem w 2 układach (schemat 1): 1) sposób A — w metanolu — środowisko silnie kwaśne wskutek wydzielania chlorowodoru; 2) sposób B — w metanolu i w obecności bezwodnego octanu sodu — środowisko słabo kwaśne.

Budowę związków X potwierdzono 2 drogami (schemat 2): 1) sposób D — reakcja 4-fenyl-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-tionu (XV) z siarczanem dimetylowym, a następnie z hydrazidem odpowiedniego kwasu (związek Xb oraz uzyskana dodatkowo dla celów porównawczych pochodna nikotynoilowa Xc i pikolinoilowa Xd); 2) sposób E — bezpośrednie aroilowanie hydrazonu 4-fenyl-3-(*o*-tolilo)-2-tiazolonu XVI (związki Xa i Xb oraz dodatkowo pochodna nikotynoilowa Xc).

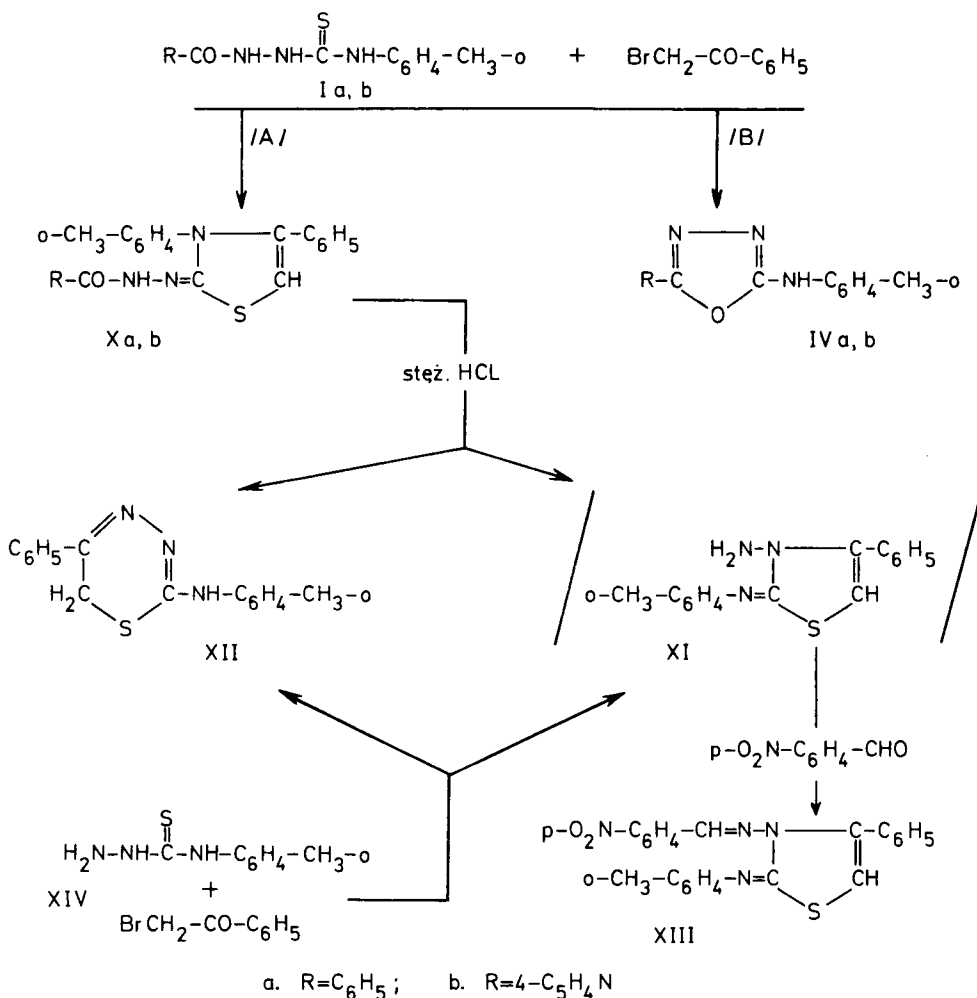
Przeprowadzono również hydrolizę kwaśną (stężony HCl) i zasadową (10% wodny roztwór NaOH) związków Xa,b oraz pomiary spektrofotometryczne w podczerwieni (spektrofotometr UR-10 Carl Zeiss, Jena, pastylki KBr) i nadfiolecie (spektrofotometr VSU-2P Carl Zeiss, Jena, roztwory etanolowe).

Sposób A — przy 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydzie kwasu benzoowego (Ia) otrzymano z wydajnością 20% benzoilową pochodną hydrazonu 4-fenyl-3-(*o*-tolilo)-2-tiazolonu (Xa). Analog 4-fenylowy omawianego tiosemikarbazydu daje natomiast wyłącznie odpowiednie połączenie 3-amino-tiazoliny z wydajnością 75% [5].

Mimo wyizolowania tylko jednego produktu Xa, i to z tak małą wydajnością, widać wyraźne przesunięcie równowagi reakcji w kierunku pochodnej hydrazonu 2-tiazolonu. W przypadku 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego (Ib) otrzymano również tylko jeden produkt o strukturze hydrazonu 2-tiazolonu (Xb) z wydajnością 46%. Nie pozwala to na określenie ewentualnej różnicy w porównaniu z przebiegiem cyklizacji 4-fenyl-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego, który w tych samych warunkach daje mieszaninę izonikotynoilowych pochodnych hydrazonu 2-tiazolonu (wyd. 49%) oraz izomerycznej 3-amino-tiazoliny (wyd. 9%) [1].

Sposób B — 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu benzoowego i izonikotynowego za-

Schemat 1



chowują się identycznie jak ich analogi fenylowe i dają wyłącznie oksadiazole: IVa z wyd. 60% (analog fenylowy — 80,4% [2]) i IVb z wyd. 80% (80% [1]).

Hydroliza zasadowa związków Xa,b. Związki Xa,b, podobnie jak ich analogi fenylowe [1, 2], są trwałe i mimo wielogodzinnego ogrzewania nie ulegają zmianie.

Hydroliza kwaśna związków Xa,b. Związek Xa daje 3-amino-4-fenyl-2-(*o*-toliloinimo)-4-tiazolinę XI, wyizolowaną w postaci pochodnej *p*-nitro-benzylidenuj XIII. Natomiast przy hydrolizie Xb, oprócz tej samej pochodnej XIII, wyizolowano niewielką ilość (7%) tiadiazyny XII. Analogi fenylowe obu połączeń dają w tych samych warunkach tylko 3-amino-2-fenyl-4-imino-4-fenyl-4-tiazolinę. Związki XII i XIII są identyczne z odpowiednimi produktami opisanymi przez Bosego [4] reakcji 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazylu z Ω -bromoacetofenonem, przy czym drugi obok tiadiazyny XII produkt określony został przez tego autora jako izomeryczny hydrazon 4-fenyl-3-(*o*-tolilo)-2-tiazolonu. Otrzymanie obecnie na drodze jednoznacznej syntezy (schemat 2) wyj-

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. Reakcje 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu benzoowego z Ω -bromoacetofenonem

1.1. Sposób A — w metanolu: [4-fenyl-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazid kwasu benzoowego (Xa)

0,01 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu benzoowego [7] i 0,01 mola Ω -bromoacetofenonu w 30 cm³ metanolu ogrzewano 14 h, utrzymując w stanie wrzenia. Następnie oziębiono i zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu. Wytrącony produkt odsączono i krystalizowano z izo-propanolu. Bezbarwne kostki o t.t. 189–191°C. Wyd. 22%.

Analiza:

Dla wzoru: C₂₃H₁₉N₃OS (c.cz. 385,47)

obliczono: 71,55% C; 4,96% H; 10,88% N;

otrzymano: 71,27% C; 5,24% H; 10,67% N.

Widmo IR. Pasma grupy CO (amidowe I): 1642 cm⁻¹

Widmo UV. λ_{\max} (nm)/E. Pasma: 258–278 (przebiegię)/12400–12250.

1.2. Sposób B — w metanolu i w obecności bezwodnego CH₃COONa: 5-fenyl-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVa).

Mieszaninę 0,005 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu benzoowego, 0,005 mola Ω -bromoacetofenonu i 0,01 mola bezwodnego octanu sodu w 20 cm³ metanolu ogrzewano 3 h do wrzenia. Całość oziębiono i rozcieńczano wodą. Po krystalizacji z etanolu bezbarwne kostki o t.t. 162–164°C. Wydajność 60%.

Analiza:

Dla wzoru: C₁₅H₁₃N₃O (c.cz. 251,28) obliczono: 16,72% N;

otrzymano: 16,49% N.

Mieszanina ze związkiem otrzymanym w części I (pkt 1.2. [6]) topi się bez depresji.

2. Reakcje 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z Ω -bromoacetofenonem

2.1. Sposób A — w metanolu: [4-fenyl-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazid kwasu izonikotynowego (Xb).

0,01 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego [7] i 0,01 mola Ω -bromoacetofenonu w 30 cm³ metanolu ogrzewano 6 h, utrzymując w stanie wrzenia. Całość oziębiono i zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu. Produkt przekrystalizowano z propanolu. Kremowe igły o t.t. 191–193°C. Wydajność 46%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{22}H_{18}N_4OS$ (c.cz. 387,47)

obliczono: 68,26% C; 4,68% H; 14,40% N;

otrzymano: 67,92% C; 4,62% H; 14,23% N.

Widmo IR. Pasma grupy CO (amidowe I): 1644 cm^{-1} .Widmo UV. λ_{max} (nm)/E. Pasma: 266/14350.

2.2. Sposób B — w metanolu i w obecności bezwodnego CH_3COONa :
5-(γ -pirydylo)-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVb).

0,005 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego, 0,01 mola bezwodnego octanu sodu i 0,005 mola Ω -bromoacetofenonu w 20 cm^3 metanolu ogrzewano 3 h do wrzenia. Następnie roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do ok. 1/2 objętości, wytrącony olej oddzielono, rozpuszczono w 20 cm^3 etanolu i rozcieńczono wodą. Po krystalizacji z octanu etylu bezbarwne płytki o t.t. $180\text{--}182^\circ\text{C}$. Wydajność 80%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{14}H_{12}N_4O$ (c.cz. 252,27) obliczono: 22,21% N;

otrzymano: 22,33% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanym w części I (pkt 2.2.) topi się bez depresji.

3. [4-fenylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazydy X
(schemat 2)

3.1. Sposób D.

3.1.1. 4-fenylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-tion (XV).

0,05 mola *o*-tolilo-ditiokarbaminianu amonu, 0,05 mola Ω -bromoacetofenonu w 40 cm^3 etanolu ogrzewano 2 h na łaźni wodnej, utrzymując w stanie wrzenia. Roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do ok. 1/2 objętości. Osad odsączono i krystalizowano z etanolu. Bezbarwne płytki o t.t. $138\text{--}140^\circ\text{C}$. Wydajność 33%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{16}H_{13}NS_2$ (c.cz. 283,41)

obliczono: 67,80% C; 4,62% H; 4,94% N;

otrzymano: 67,56% C; 4,42% H; 4,79% N.

3.1.2. Stop otrzymany przez ostrożne ogrzewanie 0,00625 mola 4-fenylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-tionu (XV) i 0,00625 mola siarczanu dimetylu rozpuszczano w 5 cm^3 etanolu, dodawano 0,00625 mola trietyloaminy, 0,00625 mola hydrazydu odpowiedniego kwasu (przy Xd — 0,0125 mola) i ogrzewano określony czas do wrzenia.

Xb. 0,5 h. Oziębiono, produkt odsączono i krystalizowano z propanolu. [4-Fenylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazid kwasu izonikotynowego (Xb). Kremowe igły o t.t. $191\text{--}193^\circ\text{C}$. Wyd. 42%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{22}H_{18}N_4OS$ (c.cz. 387,47) obliczono: 14,40% N;
otrzymano: 14,29% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanym w pkt 2.1. topi się bez depresji.

Xc. 1,5 h. Roztwór rozcieńczono wodą, produkt krystalizowano z etanolu. [4-Fenylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazyd kwasu nikotynowego (Xc). Kremowe kostki o t.t. 151–153°C. Wyd. 10,4%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{22}H_{18}N_4OS$ (c.cz. 387,47)
obliczono: 68,26% C; 4,68% H; 14,40% N;
otrzymano: 67,95% C; 4,42% H; 14,10% N.

Widmo IR. Pasma grupy CO (amidowe I): 1620 cm^{-1} .

Widmo UV. λ_{max} (nm)/E. Pasma: 264/14600.

Xd. 1,5 h. Rozcieńczono wodą, powstały osad krystalizowano z 2-butanolu. [4-Fenylo-2-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazyd kwasu pikolinowego (Xd). Kremowe igły o t.t. 182–184°C. Wyd. 36%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{22}H_{18}N_4OS$ (c.cz. 387,47)
obliczono: 68,26% C; 4,68% H; 14,40% N;
otrzymano: 68,42% C; 4,93% H; 14,67% N.

Widmo IR. Pasma grupy CO (amidowe I): 1662 cm^{-1} .

Widmo UV. λ_{max} (nm)/E. Pasma: 257/13650.

3.2. Sposób E.

3.2.1. Hydrazon 4-fenylo-3-(*o*-tolilo)-2-tiazolonu (XVI).

Równomolowe ilości (0,0125 mola) 4-fenylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ionu (XV) i siarczanu dimetylu stopiono ostrożnie. Stop rozpuszczono w 10 cm^3 etanolu i energicznie mieszając przy ciągłym chłodzeniu wkroplono 50 cm^3 50% wodnego roztworu hydrazyny. Całość pozostawiono na 24 h, wytrącony osad odsączono i krystalizowano z etanolu. Bezbarwne słupki o t.t. 126–128°C. Wyd. 36%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{16}H_{15}N_3S$ (c.cz. 281,38)
obliczono: 68,29% C; 5,37% H; 14,93% N;
otrzymano: 68,03% C; 5,04% H; 14,72% N.

3.2.2.

0,005 mola hydrazonu 4-fenylo-3-(*o*-tolilo)-2-tiazolonu (XVI) rozpuszczano w 15 cm^3 dimetyloformamidu, dodawano 0,005 mola trietyloaminy i 0,005 mola chlorku odpowiedniego kwasu (przy Xb i Xc stosowano chlorowodorki).

Xa. Pozostawiono na 24 h. Powstały osad (chlorowodorek trietyloaminy) odsączono, przesącz rozcieńczono wodą. Produkt krystalizowano z izopropanolu. [4-Fenylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazyd kwasu benzoowego (Xa). Bezbarwne kostki o t.t. 189–191°C. Wyd. 52%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{23}H_{19}N_3OS$ (c.cz. 385,47) obliczono: 10,80% N;
otrzymano: 10,72% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanym w pkt 1.1. topi się bez depresji.

Xb. Ogrzewano 5 min. do wrzenia. Roztwór rozcieńczono wodą. Wytrącony produkt krystalizowano z propanolu. [4-Fenylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazyd kwasu izonikotynowego (Xb). Kremowe igły o t.t. 191–193°C. Wyd. 45,8%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{22}H_{18}N_4OS$ (c.cz. 387,47) obliczono: 14,40% N;
otrzymano: 14,48% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanym w pkt 2.1. topi się bez depresji.

Xc. Oziębiono, rozcieńczono wodą, wytrącony olej oddzielono i krystalizowano z etanolu. [4-Fenylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazyd kwasu nikotynowego (Xc). Kremowe kostki o t.t. 151–153°C. Wyd. 10,4%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{22}H_{18}N_4OS$ (c.cz. 387,47) obliczono: 14,40% N;
otrzymano: 14,29% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanym w pkt 3.1.2. topi się bez depresji.

4. Hydroliza kwaśna związków Xa,b:

pochodna *p*-nitro-benzylidenowa 3-amino-4-fenylo-2-(*o*-toliloimino)-4-tiazoliny (XIII)

i 5-fenylo-2-(*o*-toliloamino)-6H-1,3,4-tiadiazyna (XII)

1 g związku Xa lub Xb w 20 cm³ stężonego HCl ogrzewano 5 h, utrzymując w stanie wrzenia, a następnie zobojętniano stężonym amoniakiem.

Xa. 0,48 g surowego produktu rozpuszczono na gorąco w metanolu, dodano 0,185 g aldehydu *p*-nitro-benzoowego i ogrzewano 1 h. Po krystalizacji z 2-metoksy-etanolu pochodna *p*-nitro-benzylidenowa 3-amino-4-fenylo-2-(*o*-toliloimino)-4-tiazoliny (XIII). Czerwone igły o t.t. 160–161°C. Wyd. 30%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{23}H_{18}N_4O_2S$ (c.cz. 414,47)
obliczono: 66,64% C; 4,38% H; 13,52% N;
otrzymano: 66,57% C; 4,11% H; 13,79% N.

Widmo UV λ_{\max} (nm)/E. Pasma: 298/20200; 405/8700 (analog fenylowy: 290/23720; 410/10650 [3]).

Xb. Produkt przekrystalizowano z propanolu. Osad: 5-fenylo-2-(*o*-toliloamino)-6H-1,3,4-tiadiazyna (XII). Bezbarwne płytki o t.t. 150–152°C. Wyd. 7%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{16}H_{15}N_3S$ (c.cz. 281,38) obliczono: 14,93% N;
otrzymano: 14,81% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanym według Bosego [4] topi się bez depresji.

Przesącz propanolowy: dodano 0,16 g aldehydu *p*-nitro-benzoowego i ogrzewano 0,5 h do wrzenia. Produkt krystalizowano z 2-metoksy-etanolu. Pochodna *p*-nitro-benzylidenowa 3-amino-4-fenilo-2-(*o*-toliloimino)-4-tiazoliny (XIII). Czerwone igły o t.t. 160–161°C. Wyd. 32% Mieszanina ze związkami otrzymanym przy hydrolizie związku Xa topi się bez depresji.

5. Pochodna *p*-nitro-benzylidenowa hydrazonu 4-fenilo-3-(*o*-tolilo)-2-tiazolonu (XVII)

5.1.

0,005 mola 4-(*o*-tolilo)-triosemikarbazonu aldehydu *p*-nitro-benzoowego (otrzymanego w części I pkt 7.1.) i 0,005 mola Ω -bromoacetofenonu w 50 cm³ metanolu ogrzewano 1 h. Roztwór zobojętniono wodnym roztworem węgla sodowego i rozcieńczono wodą. Produkt krystalizowano z 2-metoksy-etanolu. Czerwone płytki o t.t. 211–213°C. Wyd. 89%.

Analiza:

Dla wzoru: C₂₃H₁₈N₄O₂S (c.cz. 414,47)

obliczono: 66,64% C; 4,38% H; 13,52% N;

otrzymano: 66,82% C; 4,52% H; 13,72% N.

Widmo UV. λ_{\max} (nm)/E. Pasma: 280/19250; 440/21300 (analog fenylowy: 280/18800; 435/20800 [3]).

5.2.

0,005 mola hydrazonu 4-fenilo-3-(*o*-tolilo)-2-tiazolonu (XVI) i 0,005 mola aldehydu *p*-nitro-benzoowego w 10 cm³ metanolu ogrzewano 1 h utrzymując w stanie wrzenia. Osad odsączono i krystalizowano z 2-metoksy-etanolu. Czerwone płytki o t.t. 211–213°C. Wyd. 54%.

Analiza:

Dla wzoru: C₂₃H₁₈N₄O₂S (c.cz. 414,47) obliczono: 13,52% N;

otrzymano: 13,63% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanym w pkt 5.1. topi się bez depresji.

PIŚMIENNICTWO

1. Biliński S.: Kondensacja 4-R-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z α -chlorowcetonami. II. Reakcja z Ω -chloroacetofenonem. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio AA 13, 203, 1968.
2. Biliński S., Chmielewski J.: Badania nad produktami kondensacji 4-fenilo-tiosemikarbazydu kwasu benzoowego z α -chlorowcetonami. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio AA 26/27, 33, 1971/1972.

3. Biliński S., Chmielewski J.: Selenazole. V. Analiza spektrofotometryczna produktów reakcji 4-R-selenosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z chloroacetonem i Ω -chloroacetofenolem. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **32**, 249, 1977.
4. Bose P. K.: Thiodiazines. Part II. Condensation of Ω -Bromoacetophenone with 4-Substituted Thiosemicarbazides. The Constitution of Thiosemicarbazides. Quart. J. Indian. Chem. Soc. **2**, 95, 1925.
5. Hünig S., Lampe W.: Umlagerungen in der Thiazolreihe. J. prakt. chem. **8**, 264, 1959.
6. Musik I., Biliński S.: Reakcja 1-acylo-4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu z α -chlorowcoketonami. I. Cyklizacja z chloroacetonem. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **43**, 1988.
7. Runti C., Collino F.: 1-Acil-4-Aril-tiosemikarbazidi dotate di attivita tuberculostatica. Boll. Chim. Farm. **100**, 837-45, 1961.

Otrzymano 1988.05.27.

РЕЗЮМЕ

Описаны реакции 4-(*o*-толил)-тиосемикарбазидов бензойной и изоникотиновой кислот (Ia, b) с Ω -бромацетофеноном в среде: 1) метанола (метод А); 2) метанола в присутствии безводного CH_3COONa (метод В). Изучены изменения соединений Xa, b в условиях кислотного и щелочного гидролиза. Проведены данные Уф и ИК-спектров. Как следует из данных, представленных в ч. I и II, определенное влияние на равновесие исследованных реакций наблюдается также в результате незначительного понижения основности атома азота N^4 исходного 4-(*o*-толил)-тиосемикарбазида Ia, b (pK_a *o*-толуидина = 4,40) по сравнению с соответствующими 4-фенил-тиосемикарбазидом (pK_a анилина = 4,63).

SUMMARY

The reaction of 4-(*o*-tolyl)-thiosemicarbazides of benzoic and isonicotinic acids (Ia,b) with Ω -bromoacetophenone was investigated in: 1) methanol (method A); 2) methanol and anhydrous CH_3COONa (method B). The properties of compounds Xa,b were determined under the conditions of acid and basic hydrolysis. The results of UV and IR measurements were presented. The obtained results (Parts I and II) suggest that a small decrease in nitrogen atom N^4 basicity of the initial 4-(*o*-tolyl)-thiosemicarbazide Ia,b (pK_a of *o*-toluidine = 4,40), when compared with a proper 4-phenyl-thiosemicarbazide (pK_a of aniline = 4,63), influences the equilibrium of the investigated reactions.

