

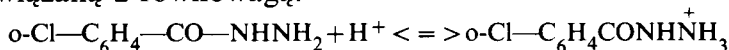
Katedra i Zakład Chemii Ogólnej Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Stanisław Biliński

EWA BIELAK, STANISŁAW BILIŃSKI

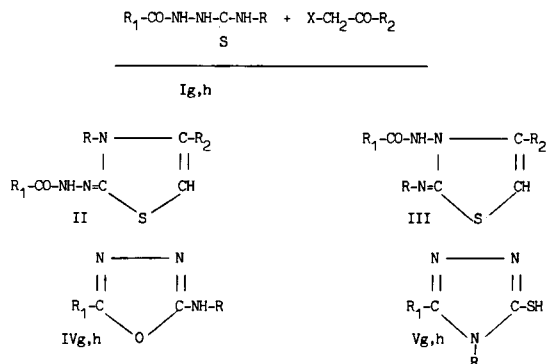
Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem. IV. 4-fenyl- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu o-chlorobenzoowego

Reactions of 1-(X-benzoyl)-4-R-Thiosemicarbazide with Chloroacetone and Omega-Bromoacetophenone. IV. 4-Phenyl and 4-(p-Tolyl)-Thiosemicarbazide of o-Chlorobenzoic Acid

W nawiązaniu do mechanizmu tytułowych reakcji, zaproponowanego w części III (3), podjęto badania nad cyklizacją 4-fenyl- (Ig) i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu o-chlorobenzoowego (Ih) z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem. Ze względu na wartość pKa (2,71) związaną z równowagą:



obydwa związki (Ig, h) powinny zachowywać się podobnie jak 4-fenyl- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazydy kwasu p-nitrobenzoowego (Ic, d) (2).



g. R = C₆H₅ , R₁ = o-Cl-C₆H₄ ; h. R = p-CH₃-C₆H₄ , R₁ = o-Cl-C₆H₄

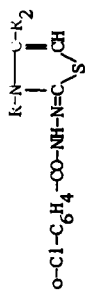
Odpowiadająca wartość pK_a dla hydrazynu tego kwasu (2,69) (8) jest praktycznie taka sama, chociaż sam kwas jest wyraźnie słabszy od kwasu o-chlorobenzoesowego (pK_a kwasu o-chlorobenzoesowego = 2,91, pK_a kwasu p-nitrobenzoesowego = 3,49).

Związki modelowe II l-o otrzymano sposobem A, związki III l-o sposobem B i C (1). Tytułową reakcję prowadzono w trzech środowiskach (Sposób: D, E, F) (1). Charakterystykę związków, wyniki pomiarów w nadfiolecie i podczerwieni przedstawiono w tabelach 1 i 2, widma NMR — w tab. 3. Wszystkie otrzymane pochodne II i III ogrzewano w 10% wodnym roztworze NaOH, stężonym HCl oraz metanolu wysyconym gazowym chlorowódorem. W pierwszym przypadku pochodne 4-metylowe (II l, n i III l, n) ulegały odbudowie z równoczesną recyklicacją do odpowiedniego oksadiazolu (IVg, h), pozostałe były trwałe. W drugim — wszystkie pochodne II l-o i III l-o ulegały hydrolizie, dając odpowiednie 3-aminotiazoliny. W trzecim — żadne nie ulegały zmianie.

Reakcja Ig z chloroacetonem w samym metanolu przebiega również w kierunku struktury III, ale zamiast oczekiwanej pochodnej III l otrzymano wyłącznie wolną 3-amino-2-fenylimino-4-metylo-4-tiazolinę z wydajnością 93%. Przy Ic (2) powstaje z równie wysoką wydajnością (92%) odpowiednia pochodna p-nitrobenzoesowa (IIIc). Wyraźne różnice stwierdzono w reakcji Ih z chloroacetonem — otrzymano tylko izomer III n (wyd. 87%). Tiosemikarbazyd Id (2) dał w tych samych warunkach mieszaninę izomerów IIg (23%) i IIIg (51%). Całkowicie zgodny z oczekiwaniem okazał się natomiast przebieg cyklizacji Ig i Ih z omega-bromoacetofenonem. W obu przypadkach otrzymano mieszaninę izomerów II m (38,5%) i III m (36%) oraz II o (50%) i III o (37,5%). 4-fenyl- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazydy kwasu p-nitrobenzoesowego (Ic, d) (2) dają w tej reakcji również mieszaninę izomerów o zbliżonych wydajnościach.

Zupełnie nieoczekiwane rezultaty uzyskano przy cyklizacji Ig i Ih z obydwoma chlorowcoketonami w obecności bezw. CH_3COONa (Sposób E) i trietyloaminy (Sposób F). W reakcji Ig z chloroacetonem wyizolowano po raz pierwszy w dotychczasowej serii badań tylko merkaptotriazol Vg. Z omega-bromoacetofenonem — związek III m (tiosemikarbazyd Ic daje z chloroacetonem odpowiedni związek IIIe,

Tabela 1



II 1-o

 [3-R-4-R₂-tiazol-2-ilideno]l-hydrazyny kwasu o-chlorobenzoesowego

Związek nr	R	R ₂	Rozpuszczalnik do krystalizacji postać krystal. t.t. °C	Wzór sumaryczny c.c.z.	Analiza Obliczono Otrzymano			IR pasmo grupy CO (amidowe I) (cm ⁻¹)	UV λ _{max} /E (nm)	Sposób (wydajność %)	
					% C	% H	% N			A	D
II-l	C ₆ H ₅	CH ₃	etanol kostki 133—135	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ OS 343,85	59,38 59,02	4,10 4,02	12,82 12,60	1617	300/9380	43,0	—
II-m	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	etanol słupki 156—158	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₃ OS 405,90	65,09 64,88	3,97 4,04	10,36 10,60	1618	316/20000	67,4	38,5
II-n	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	etanol słupki 98—100	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ OS 357,86	60,41 60,02	4,50 4,30	11,71 12,01	1669	298/9720	37,0	—
II-o	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	etanol kostki 202—204	C ₂₃ H ₁₈ ClN ₃ OS 419,93	65,78 65,70	4,32 4,20	10,00 10,25	1662	282/13140	20,0	50,0

Tabela 3

Związek	Rozpuszczalnik	H-NMR, ρ [ppm]
II-ł	DMSO-d ₆	7,556–6,923/m,9H,ar/;5,585/s,1H,N–C=CH/; 1,807/s,3H,CH ₃ /.
II-m	CDCl ₃	9,450/s,1H,NH/;7,758–6,974/m9H,ar/; 5,974/s,5H,C ₆ H ₅ /.
II-n	CDCl ₃	7,341–6,810/m,8H,ar/;5,562/s,1H,N–C=CH/; 2,272/s,3H,CH ₃ -ar/;1,807/s,3H,CH ₃ /.
II-o	DMSO-d ₆	7,237–6,876/m,8H,ar/;5,914/s,5H,C ₆ H ₅ /; 2,286/s,3H,CH ₃ -ar/.
III-ł	CDCl ₃	10,004/s,1H,NH/;7,886–7,195/m9H,ar/; 5,995/s,1H,N–C=CH/;2,303/s,3H,CH ₃ /.
III-m	CDCl ₃	9,500/s,1H,NH/;7,800–7,003/m,9H,ar/; 6,150/s,5H,C ₆ H ₅ /.
III-n	DMSO-d ₆	11,300/s,1H,NH/;7,894–6,886/m,8H,ar/; 5,985/s1H,N–C=CH/;2,276/s,3H,CH ₃ -ar/; 2,107/s,3H,CH ₃ /.
III-o	DMSO-d ₆	10,762/s,1H,NH/;7,763–7,143/m,8H,ar/; 6,547/s,5H,C ₆ H ₅ /;2,478/s,3H,CH ₃ -ar/.

a z omega-bromoacetofenonem oskadiazol IVc (6)). W reakcji Ih z chloroacetonem (podobnie jak w przypadku jego analogu p-nitrobenzoesowego Id) otrzymano pochodną tiazoliny IIIIn. Natomiast z omega-bromoacetofenonem — oksadiazol IVh i ponownie merkaptotriazol, tym razem Vh.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. Reakcja hydrazonu 4-R₂-3-R-2-tiazolonu z chlorkiem kwasu o-chlorobenzoesowego (Sposób A) /4-R₂-3-R-tiazol-2-ilideno/-hydrazydy kwasu o-chlorobenzoesowego (II ł-o).

Do mieszaniny 0,01 mola hydrazonu, 0,01 mola trietyloaminy w 45 cm³ dimetyloformamidu dodawano ostrożnie 0,01 mola chlorku kwasu o-chlorobenzoesowego i pozostawiono na 24 h w temperaturze pokojowej. Po oddzieleniu chlorowodoru trietyloaminy przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do około $\frac{1}{3}$ objętości. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postaci krystaliczne, temperatury topnienia i wydajności (Sposób A) oraz wyniki analizy elementarnej przedstawiono w tab. 1.

2. Reakcja 4-R₂-3-R-tiazol-2-tionu z hydrazylem kwasu o-chlorobenzoesowego w obecności N(C₂H₅)₃ (Sposób B). 2-R-imino-3-/o-chlorobenzoiłoamino/-4-R₂-4-tiazoliny (III l-o)

Wychodząc z 0,01 mola tionu i 0,01 mola siarczanu dimetylowego, postępowano jak w części I (część doświadczalna pkt. 2) — (1). Rozpuszczalniki do krystalizacji, postaci krystaliczne, temperatury topnienia oraz wydajności (Sposób B) przedstawiono w tab. 2.

3. Reakcja 4-R₂-3-R-tiazol-2-tionu z hydrazylem kwasu o-chlorobenzoesowego (Sposób C). 2-R-imino-3-/o-chlorobenzoiłoamino/-4-R₂-4-tiazoliny (III l-o)

Postępowano jak w części I (część doświadczalna pkt 3) — (1). Rozpuszczalniki do krystalizacji, postaci krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób C) oraz wyniki analizy elementarnej przedstawiono w tab. 2.

4. Reakcja 4-R-tiosemikarbazydu kwasu o-chlorobenzoesowego (Ig, h) z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem

4.1. W metanolu (Sposób D)

4.1.1. Reakcja z chloroacetonem: 3-amino-2-fenylimino-4-metylo-4-tiazolina i związek III_n.

0,01 mola tiosemikarbazydu Ig lub Ih i 0,02 mola chloroacetonu w 30 cm³ metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 8 h. Po oziębieniu mieszaninę zobojętniono wodnym roztworem CH₃COONa, wytrącony produkt odsączono.

Ig. 3-amino-2-fenylimino-4-metylo-4-tiazolina.

Z etanolu bezbarwne słupki o t.t 130—132°C. Wydajność 93%.

Analiza:

Dla wzoru C₁₀H₁₁N₃S (c.cz. 205,28).

Obliczono: 20,47% N.

Otrzymano: 20,17% N.

Mieszanina ze związkiem otrzymanym według Hüniga (5) topi się bez depresji.

Ih — związek III_n. Rozpuszczalnik do krystalizacji, postać krystaliczna, temperatura topnienia, wydajność (Sposób D), wyniki analizy elementarnej przedstawiono w tab. 2.

4.1.2. Reakcja z omega-bromoacetofenonem: związki II_m i III_m oraz II_o i III_o.

0,01 mola tiosemikarbazydu Ig lub Ih, 0,01 mola omega-bromoacetofenonu w 35 cm³ metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 10 h.

Ig — całość oziębiono i odsączono.

Osad — rozpuszczono we wrzącym etanolu, zobojętniono wodnym roztworem amoniaku.

Związek III_n.

Przesącz — zubożniono amoniakiem. Związek II_m.

Ih — roztwór metanolowy zubożniono amoniakiem. Surowy produkt odsączono i krystalizowano z etanolu.

Osad — związek III_o.

Przesącz — zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około $\frac{1}{3}$ objętości. II_o Rozpuszczalniki do krystalizacji, postaci krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób D), wyniki analizy elementarnej przedstawiono w tabeli 1 i 2.

4.2. W metanolu i obecności bezwodnego CH_3COONa (Sposób E).

4.2.1. Reakcja z chloroacetonem: 3-(o-chlorofenylo)-4-fenylo-5-merkapt-1,2,4 (H)-triazol (Vg) i związek III_n.

0,01 mola tiosemikarbazydu Ig lub Ih, 0,02 mola chloroacetonu, 0,02 mola bezwodnego CH_3COONa w 20 cm³ metanolu utrzymywano w temperaturze wrzenia w ciągu 8 h, oziębiano, produkt odsączano.

Ig 3-(o-chlorofenylo)-4-fenylo-5-merkapt-1,2,4 (H)-triazol.

Z etanolu — bezbarwne słupki o t.t. 219—221°C.

Wydajność 16%.

Analiza:

Dla wzoru: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$ (c.cz. 287,016).

Obliczono: 58,58% C; 3,51% H; 14,61% N.

Otrzymano: 58,70% C; 3,40% H; 14,50% N.

Mieszanina ze związkiem otrzymanym według M. H. Shah (7) topi się bez depresji. Tiosemikarbazyd Ig w tych samych warunkach bez chloroacetonu nie ulega zmianie.

Ih — związek III_n. Rozpuszczalnik do krystalizacji, postać krystaliczna, wydajność (Sposób E), wyniki analizy elementarnej przedstawiono w tab. 2.

4.2.2. Reakcja z omega-bromoacetofenonem: związek III_m, 3-(o-chlorofenylo)-4-(p-tolilo)-5-merkapt-1,2,4 (H)-triazol (Vh) i 5-(o-chlorofenylo)-2-(p-tolilo-amino)-1,3,4-oksadiazol (IVh).

0,01 mola tiosemikarbazydu Ig lub Ih, 0,01 mola omega-bromoacetofenonu i 0,02 mola bezwodnego CH_3COONa w 20 cm³ metanolu utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 10 h, oziębiano.

Ig — związek III_m. Rozpuszczalnik do krystalizacji, postać krystaliczna, wydajność (Sposób E), wyniki analizy elementarnej przedstawiono w tab. 2.

Ih — przesączono.

Osad: 3-(o-chlorofenylo)-4-(p-tolilo)-5-merkapt-1,2,4 (H)-triazol (Vh).

Z etanolu — bezbarwne słupki o t.t. 304—306°C. Wydajność 10%.

Analiza:

Dla wzoru: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{S}$ (c.cz. 301, 043).

Obliczono: 59,84% C; 4,68% H; 13,98% N.

Otrzymano: 60,13% C; 5,07% H; 14,07% N.

Tiosemikarbazyd Ih w tych samych warunkach bez chloroacetonu nie ulega zmianie.

Przesącz — zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do około $1/2$ objętości. 5-(o-chlorofenylo)-2-(p-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVh). Z etanolu bezbarwne igły o t.t. 182—184°C. Wydajność 68%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{15}H_{12}N_3ClO$ (c.cz. 253, 632).

Obliczono: 63,02% C; 4,19% H; 14,71% N.

Otrzymano: 63,20% C; 4,20% H; 14,60% N.

4.3. W metanolu i obecności $N(C_2H_5)_3$ (Sposób F).

4.3.1. Reakcja z chloroacetonem: związek Vg i III_n.

Mieszaninę 0,01 mola odpowiedniego tiosemikarbazydu (I_g, I_h), 0,02 mola chloroacetonu, 0,01 mola trietyloaminy w 20 cm³ metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 6 h, oziębiano, produkt odsączano.

I_g — 3-(o-chlorofenylo)-4-fenylo-5-merkaptio-1,2,4 (H)-triazol (Vg), wydajność 10,5%. Mieszanina ze związkiem otrzymanym w punkcie 4.2.1 topi się bez depresji. Tiosemikarbazyd I_g w tych samych warunkach nie ulega zmianie.

I_h — związek III_n. Rozpuszczalnik do krystalizacji, postać krystaliczna, wydajność (Sposób F), wyniki analizy elementarnej przedstawiono w tab. 2.

4.3.2. Reakcja z omega-bromoacetofenonem: związek III_m, IV_h i V_h.

Mieszaninę 0,01 mola odpowiedniego tiosemikarbazydu (I_g, I_h), omega-bromoacetofenonu i trietyloaminy ogrzewano w 20 cm³ metanolu w ciągu 10 h, oziębiano.

I_g — po odsączeniu — związek III_m. Rozpuszczalnik do krystalizacji, postać krystaliczna, wydajność, wyniki analizy elementarnej przedstawiono w tab. 2.

I_h — przesączono.

Osad — 3-(o-chlorofenylo)-4-(p-tolilo)-5-merkaptio-1,2,4 (H)-triazol (V_h), wydajność 15%. Tiosemikarbazyd I_h w tych samych warunkach bez chloroacetonu nie ulega zmianie.

Przesącz — zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 5-(o-chlorofenylo)-2-(p-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IV_h), wydajność 53%.

Mieszaniny z odpowiednimi związkami otrzymanymi w punkcie 4.2.2. topią się bez depresji.

5. Hydroliza zasadowa związków II \ddagger , III \ddagger i II_n, III_n: 2-R-amino-5-(o-chlorofenylo)-1,3,4-oksadiazole IV_g i IV_h.

0,01 mola związku w 20 cm³ 10% wodnego roztworu NaOH ogrzewano do wrzenia w ciągu 10 h, oziębiano, produkt odsączano, przemywano wodą i krystalizowano z etanolu. Związki II \ddagger i III \ddagger : 5-(o-chlorofenylo)-2-fenyloamino-1,3,4-oksadiazol (IV_g). Z etanolu — bezbarwne igły o t.t. 188—189°C. Wydajność 30% i 25%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{14}H_{10}N_3ClO$ (c.cz. 271, 705).

Obliczono: 61,89% C; 3,67% H; 15,46% N.

Otrzymano: 62,01% C; 3,45% H; 15,82% N.

Mieszanina ze związkiem otrzymanym według Madhavan (6) topi się bez depresji.

Związki II_n i III_n: 5-(o-chlorofenylo)-2-(p-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVh). Z etanolu bezbarwne słupki o t.t. 182—184°C. Wydajność 35% i 51%.

Mieszanina ze związkiem opisanym w punkcie 4.2.2. topi się bez depresji.

6. Hydroliza kwaśna związków II ł-o i III ł-o, 3-amino-2-R-imino-4-R₂-4-tiazoliny i ich pochodne p-nitrobenzylidenowe (4).

0,01 mola związku w 20 cm³ stężonego HCl ogrzewano określony czas do wrzenia, oziębiano, oddzielano kwas o-chlorobenzoesowy i zobojętniano stężonym roztworem amoniaku do *pH*=7. Związek, czas ogrzewania, wydajność tiazoliny:

II ł — 5 h, 30%; III ł — 5 h, 89%

II_m — 10 h, 51%; III_m — 10 h, 51%

II_n — 5 h, 50%; III_n — 5h, 93%

II_o — 10 h, 93%; III_o — 10 h, 10%.

Pochodne p-nitrobenzylidenowe.

Wychodząc z 0,01 mola odpowiedniej tiazoliny i aldehydu p-nitrobenzoesowego, postępowano jak w części I (część doświadczalna, pkt 6) — (1).

7. 3-R₁-4-R-5-merkapto-1,2,4 (H)-triazole (Vg, Vh).

0,01 mola 4-fenylo- lub 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu o-chlorobenzoesowego ogrzewano w 20 cm³ 10% wodnego roztworu NaOH w ciągu 5 h, oziębiano, sączono. Roztwór zobojętniano rozcieńczonym HCl. Otrzymany osad krystalizowano z etanolu. Mieszaniny z odpowiednimi związkami otrzymanymi w pkt 4.2.1. oraz 4.2.2. topią się bez depresji.

8. 5-R₁-2-(R-amino)-1,2,4-oksadiazole (IVg, IVh).

Mieszaninę 0,01 mola tiosemikarbazydu (I_g lub I_h), 0,01 mola octanu ołowiu (II) w 20 cm³ etanolu ogrzewano w ciągu 6 h, oziębiano, odsączano wydzielony PbS. Przesącz zatężano pod zmniejszonym ciśnieniem do około 1/2 objętości. Produkt krystalizowano z etanolu. Mieszaniny odpowiednich związków ze związkami opisanymi w pkt 4.2.2. lub w pkt 5 topią się bez depresji.

PIŚMIENNICTWO

1. Bielak E., Biliński S.: Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem. I. 4-fenylo- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu p-chlorobenzoesowego. Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, vol. XLV, Lublin 1990.
2. Bielak E., Biliński S.: Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem. II. 4-fenylo- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu p-nitrobenzoesowego. Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, vol. XLV, Lublin 1990.

3. Bielak E., Biliński S.: Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem. III. 4-fenyl- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu o-nitrobenzoesowego. Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, vol. XLV, Lublin 1983.
4. Biliński S., Musik I.: Reakcja 1-acylo-4-(p-tolilo)-tiosemikarbazydu z alfa-chlorowcoketonami. I. Hydrazon 4-R-3-(p-tolilo)-tiazol-2-onu i 3-amino-4-R-2-(p-toliloino)-4-tiazolina. Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska, sectio D, vol. XXXVIII, Lublin 1983.
5. Hünig S., Lampe W.: Unlangerung in der Thiazolreihe. J. Prakt. Chem., 8, 264—278, 1959.
6. Madhavan R., Srinivasan V. R.: 1,3,4-Oxa(thia)diazoles. Part. IV-Nucleophilic displacements on some 2-substituted-5-aryl-(aralkyl)-1,3,4-oxadiazoles. Indian. J. Chem., vol. 7, 1969, 760.
7. Shah M. H., Mhasalkar M. Y.: New 1.2.4(H)-triazole derivatives as diuretic agents. Journal of Pharm. Sciences, vol. 58, No 11, 1969, 1938.
8. Titov E. V.: Acidity constants of a series of carboxylic acid hydrazides. Ukr. Khim. Zh., 1968, 34(12), 1253—6, CA, 70, 1969, 109624 c.

Otrz.: 1996.10.17

SUMMARY

The reactions of 4-phenyl and 4-(p-tolyl)-thiosemicarbazide of o-chlorobenzoic acid (I_g, h) with chloroacetone and omega-bromoacetophenone were investigated in: methanolic medium (method D); methanolic medium in the presence of anhydrous CH₃COONa (method E); methanolic medium in the presence of N(C₂H₅)₃ (method F).

In the methods E and F mercaptotriazoles V_g, h were obtained. The properties of compounds II l-o and III l-o were determined under the conditions of basic and acidic hydrolysis. The results of UV, IR and NMR spectroscopic measurements were reported.