

---

Z Katedry Chemii Ogólnej Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie  
Kierownik: zast. prof. dr Irena Krzeczowska

Stanisław BILIŃSKI, Tadeusz URBAN

### **Synteza niektórych pochodnych kwasu izonikotynowego (I)**

**Синтез некоторых производных изоникотиновой кислоты (I)**

**Synthesis of Some Derivatives of Isonicotinic Acid (I)**

Ostatnie lata przynoszą coraz większy wzrost zainteresowania pochodnymi kwasów pirydynowych, które wykazują pewne działanie chemoterapeutyczne, a szczególnie tuberkulostatyczne. Równocześnie rozwinęła się szeroka dyskusja na temat zależności pomiędzy budową tych związków, a ich działaniem.

Punktem wyjściowym do tych badań było wykrycie przez Chori-  
n e'a (4) działania tuberkulostatycznego amidu kwasu nikotynowego i po-  
twierdzenie istnienia tego działania przez K u s h n e r'a i współpracow-  
ników (5, 6). Wykrycie w toku dalszych prac, prowadzonych przez F o x a,  
działania tuberkulostatycznego takich związków, jak:

kwas 3-aminoizonikotynowy (1).

ester metylowy kwasu 3-aminoizonikotynowego (2),

tiosemikarbazon aldehydu izonikotynowego,

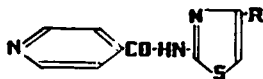
tiosemikarbazon metylo-4-pirydyloketonu (3)

oraz hydrazyd kwasu izonikotynowego, wreszcie prace S. G a r d n e r'a  
(4) i szereg innych stwarzają przesłanki do opracowania syntezy nowych  
pochodnych kwasów pirydynowych, które mogą posiadać działanie tuber-  
kulostatyczne.

Celem naszej pracy było otrzymanie pochodnych tiazolowych amidu  
kwasu izonikotynowego.

W pracy niniejszej opisujemy syntezę:

- 2-|izonikotynoiloamido|-tiazolu (I),  
 2-|izonikotynoiloamido|-4-metylotiazolu (II), oraz  
 2-|izonikotynoiloamido|-4-fenylotiazolu (III),



I) R = H, II) R = —CH<sub>3</sub>, III) R = —C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

#### CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Jako produktu wyjściowego użyto kwasu izonikotynowego otrzymanego jednym ze znanych sposobów, przez utlenienie gamma-pikoliny nadmanganianem potasu. Działając następnie nadmiarem chlorku tionylu otrzymano mieszaninę chlorku i chlorowodorku kwasu izonikotynowego. Mieszaninę tej używano następnie do kondensacji z odpowiednią pochodną 2-aminotiazolu w roztworze pirydyny. 2-aminotiazol, oraz jego pochodne: 2-amino-4-metylotiazol i 2-amino-4-fenylotiazol otrzymano według znanych metod przez kondensację tiomocznika z bromoacetaldehydem, chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem.

**Chlorek kwasu izonikotynowego:** 7 g kwasu izonikotynowego zadano 45 ml chlorku tionylu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do rozpuszczenia osadu. Następnie oddestylowano pod próżnią nadmiar chlorku tionylu, a powstały chlorek kwasu izonikotynowego (mieszanina chlorku i chlorowodorku kwasu izonikotynowego) osuszono. Mieszaninę tę bez wydzielenia czystego chlorku kwasu izonikotynowego rozpuszczono w 70 ml suchej pirydyny, zagotowano i oziębiono. Tak przygotowany roztwór używano do dalszej kondensacji.

#### I.

2-|izonikotynoiloamido|-tiazol: Do otrzymanego roztworu chlorku kwasu izonikotynowego w pirydynie dodano 6 g 2-aminotiazolu i gotowano przez 15 minut. Następnie oddestylowano pod próżnią pirydynę, a pozostałość zadano etanolem i odsączono. Surowy produkt rozpuszczono na gorąco w rozcieńczonym etanolu, zagotowano z węglem, przesączono i oziębiono. Po przekrystalizowaniu otrzymano biały produkt, słupki, o t. t. 196°—198°.

Analiza:

Dla wzoru C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OS obliczono C = 52,70%, H = 3,44%, N = 20,47%.  
 otrzymano C = 52,42%, H = 3,13%, N = 20,11%,

## II.

2-|izonikotynoiloamido|-4-metylotiazol: Do otrzymanego roztworu chlorku kwasu izonikotynowego w pirydynie dodano 6,5 g. 2-amino-4-metylotiazolu, gotowano przez 1 godzinę i odstawiono na noc. Następnie roztwór z wytrąconym osadem zateżono pod próżnią do połowy objętości, oziębiono i odsączono. Surowy produkt rozpuszczono na gorąco w etanolu, zagotowano z węglem, przesączono i oziębiono. Po przekrystalizowaniu otrzymano biały osad, igły, o t. t. 231°—233°.

A n a l i z a:

Dla wzoru  $C_{10}H_9N_3OS$  obliczono C = 54,77%, H = 4,13%, N = 19,16%.  
otrzymano C = 54,18%, H = 4,04%, N = 19,27%.

## III.

2-|izonikotynoiloamido|-4-fenylotiazol. Do roztworu chlorku kwasu izonikotynowego w pirydynie dodano 9,9 g, 2-amino-4-fenylotiazolu i gotowano przez 15 minut. Następnie oddestylowano pod próżnią pirydynę, a pozostałość oziębiono i zadano etanolem. Wytrącony po 3—4 godzinach osad odsączono, rozpuszczono na gorąco w etanolu, zagotowano z węglem, przesączono i oziębiono. Po przekrystalizowaniu otrzymano biały osad, słupki, o t. t. 206°—208°.

A n a l i z a:

Dla wzoru  $C_{15}H_{11}N_3OS$  obliczono C = 64,05%, H = 3,91%, N = 14,93%,  
otrzymano C = 64,19%, H = 3,59%, N = 15,09%.

Wydajność surowego produktu we wszystkich trzech przypadkach (I, II, III) 45—50%.

W celu sprawdzenia metody otrzymano w analogiczny sposób 2-|nikotynoiloamido|-tiazol, który został otrzymany przez K u s h n e r'a (5) i S i m o n a (8) w sposób zbliżony, również w roztworze pirydyny, oraz 2-|nikotynoiloamido|-4-metylotiazol i 2-|nikotynoiloamido|-4-fenylotiazol — otrzymane przez F r a n c o L a f r a n c i (7) z tych samych produktów wyjściowych ale w roztworze eteru absolutnego. Otrzymane przez nas produkty posiadały zgodne temperatury topnienia oraz wyniki analizy na azot, węgiel i wodór.

W wyniku przeprowadzonych prac otrzymano zatem niektóre pochodne kwasu izonikotynowego, a mianowicie:

2-|izonikotynoiloamido|-tiazol

2-|izonikotynoiloamido|-4-metylotiazol

2-|izonikotynoiloamido|-4-fenylotiazol

Тą samą metodą otrzymano, wcześniej opisane w literaturze:

2-|nikotynoiloamido|-tiazol

2-|nikotynoiloamido|-4-metylotiazol

2-|nikotynoiloamido|-4-fenylotiazol

Badania nad stwierdzeniem czynności biologicznej tych związków są w toku.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Fox H.: J. Org. Chem. 542 (1952).
2. Fox H.: J. Org. Chem. 547 (1952).
3. Fox H.: J. Org. Chem. 555 (1952).
4. Gardner Th. S., Wenis E.: J. Org. Chem. 753 (1954).
5. Kushner S., McKenzie D. i inni: J. Org. Chem. 13, 834 (1948).
6. McKenzie D i inni: J. Lab. Clin. Med. 10, 1249 (1948).
7. Lanfranci F.: Atti. accad. Italia, Rend. Classe sci. fis. mat. nat. 7, 776 (1942).
8. Simon I. B.: Żurn. Obszcz. Chim. 8, 1537 (1951).

#### РЕЗЮМЕ

1. Авторами представлен метод получения некоторых производных изоникотиновой кислоты путем действия на нее избытком хлористого тионила без выделения чистого хлорида изоникотиновой кислоты, а затем путем конденсации с соответственным 2 — аминоктиазолом.
2. Получены нижеследующие новые соединения:  
 2 — (изоникотиноилоамидо) — тиазол  
 2 — (изоникотиноилоамидо) — 4 - метилтиазол  
 и 2 — (изоникотиноилоамидо) — 4 - фенилтиазол
3. При помощи этого метода авторами получены уже описанные в научной литературе соединения:  
 2 — (никотиноилоамидо) — тиазол  
 2 — (никотиноилоамидо) — 4-метилтиазол и  
 2 — (никотиноилоамидо) — 4-фенилтиазол.
4. Исследования по установлению биологической активности соединений ведутся.

## SUMMARY

1. There is given the description of a method of obtaining some derivatives of isonicotinic acid under the influence of an excess of thionyl chloride without separation of pure isonicotinic acid chloride, which is followed by condensation with the correspondent 2-aminothiazole.

2. New complexes were produced:

2-|isonicotinoiloamido|-thiazole

2-|isonicotinoiloamido|-4-methylthiazole

and 2-|isonicotinoiloamido|-4-phenylthiazole.

3. By the same method complexes were produced which are already known in literature:

2-|nicotinoiloamido|-thiazole

2-|nicotinoiloamido|-4-methylthiazole

and 2-|nicotinoiloamido|-4-phenylthiazole.

4. Investigations on the biological activity of these complexes have been started.

