

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

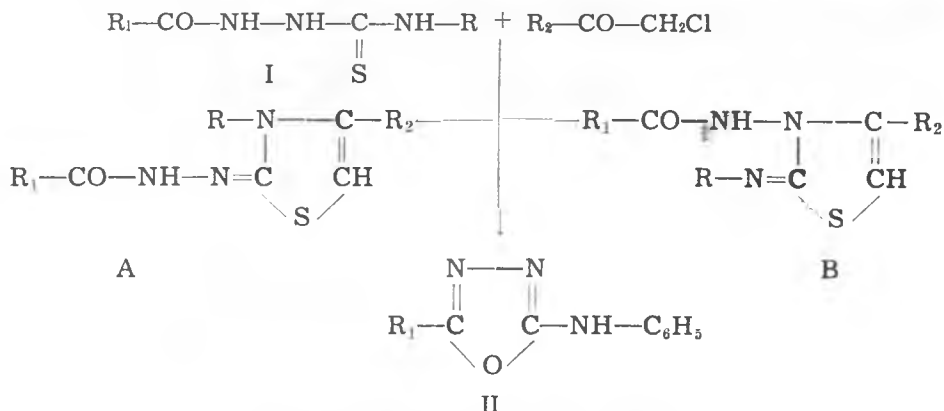
Stanisław BILIŃSKI, Lidia BIELAK

Kondensacja 4-R-tiosemikarbazydu kwasu pikolinowego
 z α -chlorowcoketonami. I. Reakcja z chloroacetonem

Конденсация 4-R-тиосемикарбазида пиколиновой кислоты с α -хлоркестонами.
 I. Реакция с хлорацетоном

The Condensation of Picoline Acid 4-R-thiosemicarbazides with α -halogenketones.
 I. Reaction with Chloroacetone

Cyklizacja 1-acylo-4-R-tiosemikarbazydu z α -chlorowcoketonami przebiega w różny sposób, zależnie od mocy wyściowego kwasu:



- A—I (R=R₂=CH₃; R₁= α -pirydyl)
- A—II (R=C₆H₅; R₁= α -pirydyl; R₂=CH₃)
- A—III (R=CH₃; R₁= α -pirydyl; R₂=C₆H₅)
- A—IV (R=R₂=C₆H₅; R₁= α -pirydyl)
- B—I (R=C₆H₅; R₁= α -pirydyl; R₂=CH₃)
- B—II (R=R₂=C₆H₅; R₁= α -pirydyl).

Uzyskane wyniki (1—5) pozwoliły stwierdzić, że w przypadku pochodnych 4-metylowych (I R=CH₃) otrzymuje się zawsze połączenia typu A (A R=CH₃, R₁=C₆H₅, γ -, β -pirydyl, R₂=CH₃, C₆H₅). Przebieg reakcji analogów 4-fenylo- wych jest natomiast różny. Pochodna benzoilowa (I R=R₁-C₆H₅) daje wyłącznie połączenia B (B R=R₁=C₆H₅, R₂=CH₃, C₆H₅). Pochodne γ - i β -pirydo- ilowe (I R=C₆H₅, R₁= γ -, β -pirydyl) ulegają cyklizacji z jednoczesnym utwo- rzeniem obu form (A i B; R=C₆H₅, R₁= γ -, β -pirydyl, R₂=CH₃, C₆H₅).

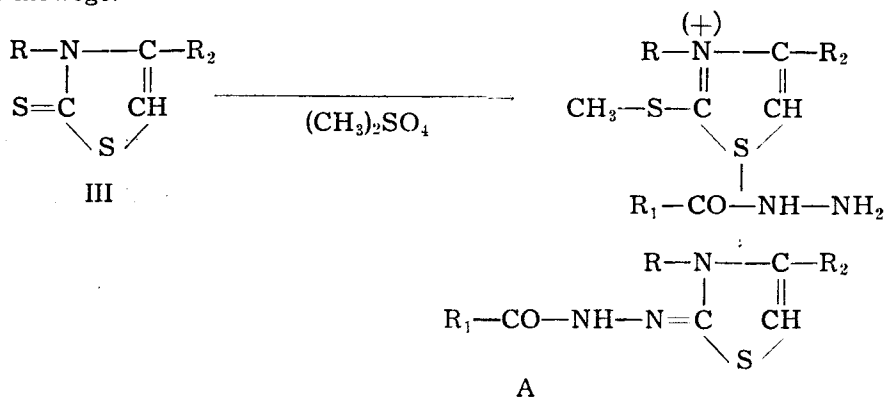
Celem niniejszej pracy było ustalenie wpływu rodnika α -pirydoilowego na omawianą wyżej reakcję. Kwas pikolinowy jest najslabszy z dotychczas porównywanych: kw. benzoesowy — pK 4,19; kw. nikotynowy — pK 4,85; kw. izonikotynowy — pK 4,96; kw. pikolinowy — pK 5,52. Można się było spodziewać, że tytułowa reakcja powinna przebiegać przede wszystkim w kierunku wytworzenia połączeń o strukturze A.

Reakcja 4-metylo-tiosemikarbazylu kwasu pikolinowego z chloroacetonem

Jak we wszystkich omawianych przypadkach powstaje z dobrą wydajnością połączenie typu A (A-I $R=R_2=CH_3$, $R_1=\alpha$ -pirydyl). Daje ono widmo w nadfiolecie i podczerwieni bardzo zbliżone do pozostałych pirydoilowych pochodnych zawierających układ 3,4-dwumetylo-tiazolonu-2 (patrz cz. II spektroskopii w nadfiolecie).

Reakcja 4-fenylotiosemikarbazylu kwasu pikolinowego z chloroacetonem

Roztwór metanolowy — powstaje tylko połączenie A-II ($R=C_6H_5$, $R_1=\alpha$ -pirydyl, $R_2=CH_3$). Budowę tego związku ustalono dodatkowo w reakcji 3-fenylotiosemikarbazylu kwasu pikolinowego (III $R=C_6H_5$, $R_2=CH_3$) z hydrazidem kwasu pikolinowego.



A—II ($R=C_6H_5$, $R_1=\alpha$ -pirydyl, $R_2=CH_3$)

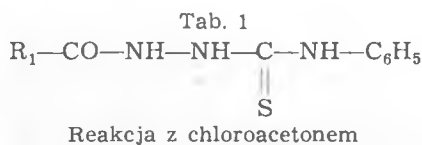
A—III ($R=CH_3$, $R_1=\alpha$ -pirydyl, $R_2=C_6H_5$)

A—IV ($R=R_2=C_6H_5$, $R_1=\alpha$ -pirydyl)

A—II wykazuje takie same właściwości jak inne pirydoilowe pochodne hydrazonu 4-metylo-3-fenylotiosemikarbazylu-2. Hydroliza w 15% wodnym roztworze HCl daje 2-fenylotiosemikarbazyl-2-amino-4-metylo-4-tiazolinę. W 10% wodnym roztworze NaOH — otrzymuje się 5-(α -pirydylo)-2-fenylotioamino-1, 3, 4-oksadiazol II ($R_1=\alpha$ -pirydyl). Odmienne zachowuje się jednak w metanolu nasyconym gazowym HCl — mimo długotrwałego ogrzewania nie ulega przegrupowaniu do B—I. Roztwór metanolowy w obecności bezwodnego CH_3COONa — otrzymuje się również tylko połączenie A—II ($R=C_6H_5$, $R_1=\alpha$ -pirydyl, $R_2=CH_3$). Roztwór metanolowy w obecności $N(C_2H_5)_3$ — powstaje mieszanina związków A—II i B—I ($R=C_6H_5$, $R_1=\alpha$ -pirydyl, $R_2=CH_3$). Nie stwierdzono natomiast

obecności odpowiedniego oksadiazolu (II) powstającego przy 4-fenylotiosemi-karbazydach kwasu izonikotynowego i nikotynowego.

Związek B—I w warunkach hydrolizy kwaśnej i zasadowej zachowuje się podobnie jak nikotyloilowe i izonikotyloilowe połączenia 2-fenylodimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny. Ogrzewany z 15% wodnym roztworem HCl daje wolną tiazolinę. W 10% NaOH otrzymuje się z dobrą wydajnością odpowiedni oksadiazol (II). Inaczej natomiast zachowuje się przy ogrzewaniu w metanolu nasyconym gazowym HCl — zupełnie nieoczekiwanie ulega w tych warunkach przegrupowaniu do izomerycznego związku A—II. Jak wynika z przedstawionych wyników (tab. 1), przebieg kondensacji 4-fenylotiosemikarbazydu kwasu pikolinowego z chloroacetonem różni się w sposób istotny od reakcji analogu γ - i β -pirydoilowego. Widoczny jest tutaj wyraźny wpływ mocy wyjściowego kwasu na strukturę otrzymywanych połączeń. W każdym przypadku ma swój odrębny specyficzny charakter.



	R ₁	A	B	Oksadiazol
Metanol	γ -pirydyl	10,0%	50,0%	—
	β -pirydyl	3,7%	28,0%	—
	α -pirydyl	—	80,0%	—
CH ₃ COONa	γ -pirydyl	54,5%	—	—
	β -pirydyl	11,7%	46,9%	—
	α -pirydyl	—	61,0%	4,1%
N(C ₂ H ₅) ₃	γ -pirydyl	60,4%	—	—
	β -pirydyl	—	66,5%	3,4%
	α -pirydyl	—	69,0%	9,0%
		17%*	7,7%	—
		7,7%**	48,0%	—

* Ogrzewanie do 2 godz.

** Ogrzewanie do 6 godz.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. 4-metylo-tiosemikarbazyd kwasu pikolinowego

Do gorącego roztworu 6 g hydrazynu kwasu pikolinowego w 40 ml metanolu dodano 3 g izorodanku metylu i ogrzewano do wrzenia 15 min. Mieszaninę oziębiono, wytrącony osad odsączono i przemyto eterem. Wydajność 8,6 g (93%). Po krystalizacji z metanolu bezbarwne słupekki o t.t. 192—195°C z rozkładem.

Analiza:

Dla wzoru: C₈H₁₀N₄OS.

Obliczono: 45,69% C, 4,79% H, 26,64% N

Otrzymano: 45,84% C, 4,52% H, 26,45% N

2. 4-fenyltiosemikarbazyd kwasu pikolinowego

Do gorącego roztworu 7,5 g hydrazynu kwasu pikolinowego w 20 ml metanolu dodano porcjami 9 g izorodanku fenylu w 20 ml metanolu. Dalej postępowano analogicznie jak pkt. 1. Po krystalizacji z mieszaniny metanol: 2-metoksy-etanol (1 : 1) bezbarwne słupki o t.t. 178—180°C. Wydajność 14,2 g (97%).

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{13}H_{12}N_4OS$.

Obliczono: 57,33% C, 3,70% H, 20,57% N

Otrzymano: 56,99% C, 3,99% H, 20,54% N

3. 3, 4-dwumetylo-2, 3-dwuhydro-tiazolideno-(2)/hydrazyn kwasu pikolinowego (A—I).

Chlorowodorek

Mieszaninę 6,5 g 4-metylo-tiosemikarbazydu kwasu pikolinowego i 2,8 g chloroacetonu w 25 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 3 godz. Otrzymany roztwór odparowano do małej objętości, oziębiono, wydzielony osad odsączono, przemyto acetonem. Po krystalizacji z propanolu bezbarwne igły o t.t. 234—236°C. Wydajność 8 g (91%).

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{11}H_{12}N_4OS \cdot HCl$.

Obliczono: 46,39% C, 4,60% H, 19,67% N

Otrzymano: 46,66% C, 4,42% H, 19,38% N

Wolna zasada

3 g chlorowodoru rozpuszczono w 25 ml wody i zobjętniono wodnym roztworem octanu sodowego. Wytrącony osad odsączono, przekrystalizowano z propanolu. Wydajność 2,2 g (84%). Bezbarwne słupki o t.t. 144—146°C.

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{11}H_{12}N_4OS$.

Obliczono: 53,20% C, 4,87% H, 22,56% N

Otrzymano: 53,40% C, 4,68% H, 22,73% N

Pikrynian

Roztwór 0,7 g zasady A—I oraz 0,64 g kwasu pikrynowego w 6 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 0,5 godz. Następnie oziębiono, wydzielony osad odsączono, przekrystalizowano z propanolu. Żółte słupki o t.t. 166—168°C. Wydajność 1,07 g (56%).

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{17}H_{15}N_7O_5S$.

Obliczono: 42,76% C, 3,16% H, 20,53% N

Otrzymano: 42,71% C, 3,11% H, 20,77% N

4. /4-metylo-3-fenyl-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)/hydrazyn kwasu pikolinowego (A-II)

a) 3 g 4-fenyltiosemikarbazydu kwasu pikolinowego i 0,7 g chloroacetonu w 20 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 1,5 godz. Następnie dodano ponownie 0,35 g chloroacetonu i ogrzewano dalsze 2 godz. Roztwór oziębiono, zadano nadmiarem eteru. Wydzielony osad odsączono, rozpuszczono w 100 ml

wody, zubożono octanem sodu. Otrzymany produkt odsączono, przekryształizowano z metanolu. Bezbarwne słupki o t.t. 178—180°C. Wydajność 1,85 g (54%).

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4OS$.

Obliczono: 61,91% C, 4,54% H, 18,05% N

Otrzymano: 62,10% C, 4,85% H, 18,21% N

Pikrynian

Mieszaninę 0,5 g zasady A—II i 0,67 g kwasu pikrynowego w 10 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 15 min. Następnie metanol oddestylowano, pozostały olej rozpuszczono w gorącym propanolu, oziębiono. Wydzielony osad odsączono i przekryształizowano z propanolu. Wydajność 0,6 g (71%). Żółte drobne kryształy o t.t. 165—168°C.

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{22}H_{17}N_7O_8S$.

Obliczono: 48,97% C, 3,12% H

Otrzymano: 49,07% C, 3,19% H.

b) Stop otrzymany przez ogrzanie 2,6 g 3-fenyl-4-metylo-tiazolionu-2 i 1,7 g siarczanu dwumetylowego rozpuszczono w 20 ml ciepłego etanolu, dodano 3,43 g hydrazynu kwasu pikolinowego i ogrzewano do wrzenia w ciągu 2 godz. Roztwór oziębiono, rozcieńczono równą objętością wody i zubożono amoniakiem. Wydzielony produkt odsączono, zawieszono w 20 ml stęż. amoniaku i pozostawiono na 6 godz. Pozostałość odsączono, przemyto wodą i przekryształizowano z propanolu. Bezbarwne słupki o t.t. 178—180°C. Wydajność 1,85 g (48%).

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4OS$.

Obliczono: 18,05% N; Otrzymano: 18,29% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanymi w pkt. a topi się bez depresji.

5. /4-metylo-3-fenyl-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)/hydrazyn kwasu pikolinowego (A—II) i 2-fenyl-3-pikolinoloamino-4-metylo-4-tiazolina (B—I)

Mieszaninę 4 g 4-fenyl-tiosemikarbazydu kwasu pikolinowego, 1,7 g chloroacetonu i 4 ml trójetyloaminy w 20 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 6 godz. Całość oziębiono, osad odsączono. Wydajność 4,3 g (95%). Surowy produkt rozpuszczono na gorąco w metanolu, a następnie oziębiono. Osad — po kolejnej krystalizacji z propanolu otrzymano bezbarwne słupki 2-fenyl-3-pikolinoloamino-4-metylo-4-tiazoliny (B-I) o t.t. 152—154°C. Wydajność 2,2 g (48%).

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4OS$.

Obliczono: 61,91% C, 4,54% H, 18,05% N

Otrzymano: 61,89% C, 4,86% H, 18,02% N

Pikrynian

0,4 g związku B-I i 0,33 g kwasu pikrynowego w 20 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 0,5 godz., następnie oziębiono. Wydzielony osad od-

sączono. Po krystalizacji z propanolu żółte bardzo drobne kryształki o t.t. 145—147°C. Wydajność 0,45 g (64%).

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{22}H_{17}N_7O_8S$.

Obliczono: 48,97% C, 3,12% H

Otrzymano: 48,79% C, 3,10% H

Przesącz metanolowy — odparowano, suchą pozostałość przekrystalizowano z propanolu otrzymując 0,35 g (7,7%) /4-metylo-3-fenilo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)/-hidrazydu kwasu pikolinowego (A-II). Bezbarwne słupki o t.t. 178—180°C.

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4OS$.

Obliczono: 18,05% N; Otrzymano: 18,28% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanymi w pkt 4a i b topi się bez depresji.

6. Reakcje /4-metylo-3-fenilo-2, 3-dwuhydro-tiazolideno-(2)/hidrazydu kwasu pikolinowego (A—II)

a) 15% wodny roztwór HCl: 2-feniloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazolina. 1 g związku A—II w 20 ml 15% HCl ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godz. Otrzymany roztwór oziębiono, zubożętniono rozcieńczonym amoniakiem, wytrącony osad odsączono, przemyto wodą. Wydajność 0,5 g (75%). Po krystalizacji z etanolu bezbarwne słupki o t.t. 132—134°C.

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{10}H_{11}N_3S$.

Obliczono: 20,47% N; Otrzymano: 20,27% N.

Mieszanina z 2-feniloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliną otrzymaną wg H ü n i g a (6) topi się bez depresji.

Pochodna p-nitro-benzylidenowa. Mieszaninę 0,5 g tiazoliny oraz 0,37 g aldehydu p-nitro-benzoesowego w 10 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 2 godz. Roztwór oziębiono, wydzielony osad odsączono, przemyto metanolem. Po krystalizacji z 2-metoksy-etanolu czerwone igły o t.t. 193—195°C. Wydajność 0,6 g (75%).

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{17}H_{14}N_4O_2S$.

Obliczono: 16,56% N; Otrzymano: 16,28% N

Mieszanina z pochodną p-nitro-benzylidenową otrzymaną wg H ü n i g a (6) topi się bez depresji.

b) 10% wodny roztwór NaOH: 5- α -pirydylo/-2-feniloamino-1, 3, 4-oksadiazol (II). 1 g związku A—II w 20 ml 10% NaOH ogrzewano do wrzenia w ciągu 3 godz. Roztwór oziębiono. Wydzielony osad odsączono, przemyto dokładnie wodą łącząc wszystkie frakcje z głównym przesączem.

Osad — przekrystalizowano z metanolu otrzymując bezbarwne igły 5- α -pirydylo/-2-feniloamino-1, 3, 4-oksadiazolu (II). Wydajność 0,09 g (10,5%) t.t. 228—230°C.

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{13}H_{10}N_4O$.

Obliczono: 65,53% C, 4,53% H, 23,51% N

Otrzymano: 65,80% C, 4,39% H, 23,62% N

Przesącz — zobojętniono rozcieńczonym HCl. Wydzielony osad odsączono, przekrystalizowano z etanolu, otrzymując 0,6 g związku wyjściowego (A—II) o t.t. 178—180°C.

7. Reakcje 2-fenylloimino-3-pikolinoiloamino-4-metylo-4-tiazoliny (B—I)

a) Metanol nasycony gazowym HCl: 4-metylo-3-fenyl-2, 3-dwuhydro-tiazolideno-(2)/-hydrazyd kwasu pikolinowego (A—II).

1 g związku B—I w 15 ml metanolu nasyconego gazowym HCl ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godz. Otrzymany roztwór oziębiono, wydzielony osad odsączono, rozpuszczono w 50 ml wody, zobojętniono rozcieńczonym amoniakiem. Po krystalizacji z etanolu bezbarwne słupki o t.t. 178—180°C. Wydajność 0,6 g (60%).

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4OS$.

Obliczono: 18,05% N; Otrzymano: 17,90% N

Mieszanina ze związkiem A—II otrzymanym w pkt. 4 topi się bez depresji.

b) 15% wodny roztwór HCl: 2-fenylloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazolina. 1 g związku B—I w 20 ml 15% HCl ogrzewano do wrzenia 1 godz., oziębiony roztwór zobojętniono rozcieńczonym amoniakiem. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą. Wydajność 0,5 g (75%). Po krystalizacji z etanolu bezbarwne słupki o t.t. 132—134°C. Odpowiednie mieszaniny z 2-fenylloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliną oraz jej pochodną p-nitro-benzylidenową (pkt. 6a) topią się bez depresji.

c) 10% wodny roztwór NaOH: 5- α -pirydylo/-2-fenylamino-1, 3, 4-oksadiazol (II). 1 g zasady B—I w 20 ml 10% NaOH ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godz. Zawiesinę oziębiono, osad odsączono, przemyto wodą. Po krystalizacji z etanolu bezbarwne igły o t.t. 228—230°C. Wydajność 0,6 g (79%).

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{13}H_{10}N_4O$.

Obliczono: 23,51% N; Otrzymano: 23,71% N.

Mieszanina ze związkiem otrzymanym w pkt. 6b topi się bez depresji.

8. 5- α -pirydylo/-1, 3, 4-oksadiazolon-2.

2,5 g 5- α -pirydylo/-2-fenylamino-1, 3, 4-oksadiazolu rozpuszczono w 40 ml 15% wodnego roztworu HCl i ogrzewano do wrzenia 1 godz. Roztwór odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, dodano 15 ml wody, ponownie odparowano (czynność tę powtarzano czterokrotnie), pozostałość rozpuszczono w 10 ml wody i zobojętniono 10% NaOH do pH = 3—4. Wydzielony osad odsączono, przemyto 2 ml wody, przekrystalizowano z wody. Wydajność 0,2 g (12%). Bezbarwne słupki o t.t. 192—194°C.

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_7H_5N_3O_2$.

Obliczono: 25,76% N; Otrzymano: 25,51% N

Mieszanina ze związkiem otrzymanym wg Yoshida (7) topi się bez depresji.

PIŚMIENICTWO

1. Biliński S.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio AA, 23, 183—202, Lublin 1968.
2. Biliński S.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio AA, 24, 203—222, Lublin, 1968.
3. Biliński S., Chmielewski J.: Ann. Univ. Mariae-Curie-Skłodowska, sectio AA, 26—27, 33—40, Lublin, 1971/1972.
4. Biliński S., Bielak L.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, 28, 161—170, Lublin, 1973.
5. Biliński S., Bielak L.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, 28, 171—187, Lublin, 1973.
6. Hünig S., Lampe W.: J. Prakt. Chem. 8, 264—278, 1959.
7. Shigeru Yoshida, Motosugu Asai: Patent japoński 10230, 30, 11, 1956. C.A., 52, 15695C, 1958.

Otrzymano 7 V 1974.

РЕЗЮМЕ

Исследована реакция конденсации 4-R-тисемикарбазида пиколиновой кислоты ($R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$) с хлорацетоном. Установлен ход реакции в двух направлениях. Если $R = \text{CH}_3$, то образуется производное гидразона A(A-I). Если $R = \text{C}_6\text{H}_5$, то в среде метанола и в присутствии безводного CH_3COONa получается соединение A-II; в присутствии $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ образуется совместно A-II и B-I. Изучены превращения соединений A-II и B-I в условиях кислотного и щелочного гидролиза.

SUMMARY

The reaction of the condensation of picoline acid 4-R-thiosemicarbazides ($R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$) with chloroacetone was examined. The reaction may run in two directions. When $R = \text{CH}_3$, hydrazone A derivative (A-I) is obtained. When $R = \text{C}_6\text{H}_5$, in the methanol medium in the presence of anhydrous CH_3COONa the compound A-II is obtained; in the presence of $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, A-II and B-I are simultaneously obtained. The regroupment of compounds A-II and B-I in acid and alkaline hydrolysis conditions was examined.