

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE SKŁODOWSKA
LUBLIN -- POLONIA

VOL. VI, 5

SECTIO AA

1951

Z Zakładu Chemii Organicznej U. M. C. S. w Lublinie
Kierownik : dr Wojciech Dymek

Wojciech DYMEK

O reakcjach tiosemikarbazonów z halogenoketonami

**О реакциях
тиосемикарбазонов с галойдокетонами**

**Some reactions of thiosemicarbazones with
halogenketones**

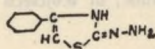
Badania Domagka, Banischa, Mietschego i Smidta stwierdziły, że tiosemikarbazony aldehydów aromatycznych, a zwłaszcza aldehydu p-acetyloaminobenzoesowego, posiadają działanie lecznicze, przeciwgruźlicze.

Dzięki tym odkryciom prowadzono badania nad syntezą różnych tiosemikarbazonów i nad ich działaniem farmakologicznym. W toku tych badań stwierdzono, że silne działanie przeciwgruźlicze wywiera tiosemikarbazon aldehydu izonikotynowego.

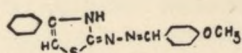
Pracując nad syntezą tiosemikarbazonów nasunęło mi się przypuszczenie, że produkty kondensacji tych połączeń z ω -halogenoketonami mogą wywierać podobne działanie i w tym też celu zajęłem się syntezą tych połączeń.

Ogrzewając tiosemikarbazon aldehydu benzooesowego jak również tiosemikarbazon aldehydu p-aminobenzoesowego z ω -bromoacetofenonem i jego pochodnymi p-amino względnie p-nitro- ω -bromoacetofenonem w roztworze etanolu uzyskałem połączenia o charakterze słabych zasad, które z kwasami mineralnymi tworzą sole ulegające pod wpływem wody hydrolizie, dające trwałe pikryniany, oraz ulegające acetylowaniu.

P. K. Bose (1) ogrzewając ω -bromoacetofenon z tiosemikarbazydem uzyskał w małej ilości oprócz głównego produktu reakcji 2-amino-5-fenyl-1,3,4-tiodiazyny połączenie o t. t. 167—168°, któremu przypisał budowę 2-keto-4-fenyl-2,3-dwuhydro-1,3-tiazolohydrazonu:

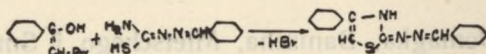


ogrzewając następnie to połączenie z anisaldehydem uzyskał 2-keto-4-fenylodwuhydro-1,3-tiazolooanisolohydrazon o t. t. 225° z rozkładem

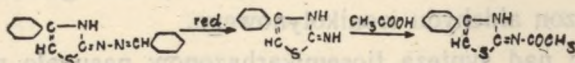


Powtarzając powyższą reakcję uzyskałem połączenie o niższym punkcie topnienia, a mianowicie 192—193° z rozkładem identyczne jednak z połączeniem otrzymanym przez bezpośrednie ogrzewanie tiosemikarbazonu anisaldehydu z ω -bromoacetofenonem.

Przebieg powyższych reakcji należy przedstawić według następującego równania:



Za słusnością powyższej reakcji przemawia również fakt, że połączenie otrzymane przy kondensacji tiosemikarbazonu aldehydu benzoowego z ω -bromoacetofenonem i poddane redukcji cynkiem w roztworze kwasu octowego udało mi się przemienić w 2-acetyloamino-4-fenylotiazol.



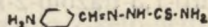
Tematem niniejszej pracy było otrzymanie tiosemikarbazonu aldehydu p-aminobenzoowego i jego pochodnej acetylowej na prostszej drodze, oraz kondensacji tiosemikarbazonu aldehydu benzoowego jak również tiosemikarbazonu aldehydu p-aminobenzoowego z ω -bromoacetofenonem, z ω -bromo-p-nitro i p-aminoacetofenonem.

Celem otrzymania tiosemikarbazonu aldehydu p-acetyloaminobenzoowego posługiwałem się metodą podaną w patencie DRP. 86874. Frdl. 4 (2), a polegającą na ogrzewaniu p-nitrotoluenu z siarką w roztworze wodnym ługu sodowego w obecności etanolu. Wytworzoną w równej ilości p-toluidynę oddestylowuje się z parą wodną od p-ami-

nobenzaldehydu, który się następnie ekstrahuje benzenem i acetyluje w roztworze benzenowym bezwodnikiem kwasu octowego w obecności octanu sodowego bezwodnego. Po oddestylowaniu benzenu uzyskany p-acetyloaminobenzaldehyd przekształca się z wody. Postępowanie powyższe uprościłem przez ominięcie destylacji z parą wodną i ekstrakcji z benzenem. Stwierdziłem mianowicie, że po oziębieniu ogrzewanego p-nitrotoluenu z siarką w wodnym roztworze ługu z etanolem następuje rozdzielanie się warstwy wodnej od alkoholowej. Przez następne wkroplenie warstwy alkoholowej do roztworu tiosemikarbazynu w wodzie i ogrzanie do wrzenia uzyskuje się tiosemikarbazon aldehydu p-aminobenzoowego, który po wykrystalizowaniu i odsączeniu acetyluje się bezwodnikiem kwasu octowego w roztworze kwasu octowego. Uproszczenie to z przemysłowego punktu widzenia ma duże znaczenie.

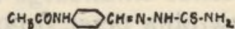
Część doświadczalna

Otrzymanie tiosemikarbazonu aldehydu
p-aminobenzoowego.



Roztwór 25 g wodorotlenku sodowego w 150 ml wody gotuje się pod chłodnicą zwrotną z 12,5 g sproszkowanej siarki przez 2 godziny. Po rozpuszczeniu siarki dodaje się 25 g p-nitrotoluenu i 120 ml etanolu i całość gotuje przez dalsze 2 godziny. Po ochłodzeniu oddziela się w rozdzielaczu warstwę górną alkoholową i wkrapla z mieszaniem do ciepłego roztworu 10 g tiosemikarbazynu w 100 ml wody. Po wkropleniu roztwór ogrzewa się do zagotowania i odstawia do krystalizacji. Wydziela się żółty krystaliczny produkt tiosemikarbazonu aldehydu p-aminobenzoowego w ilości 15 g o p. t. 193°. 1).

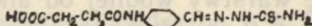
Otrzymanie tiosemikarbazonu aldehydu
p-acetyloaminobenzoowego.



1) Tiosemikarbazon aldehydu p-aminobenzoowego wyżej podaną metodą otrzymałem jeszcze w roku 1950 w Zakładzie Farmakologii A. M. w Krakowie.

10 g tiosemikarbazonu aldehydu p-aminobenzoesowego rozpuszcza się w 100 ml kwasu octowego lodowatego i na gorąco dodaje obliczoną ilość bezwodnika kwasu octowego. Wydziela się krystaliczny produkt prawie ilościowo o p. t. 232° z rozkładem.

Otrzymanie tiosemikarbazonu aldehydu
p-sukcynyloaminobenzoesowego.

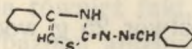


Obliczoną ilość bezwodnika kw. bursztynowego rozpuszcza się w kwasie octowym i wprowadza na gorąco do roztworu tiosemikarbazonu aldehydu p-aminobenzoesowego rozpuszczonego w kwasie octowym. Po krótkim ogrzewaniu wydziela się krystaliczny osad o p. t. 210—212°.

Kondensacja tiosemikarbazonu aldehydu benzoowego
z ω-bromoacetofenonem

(współpracownik Wł. Tyburczyk)

4-fenyldwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-benzalhydrazon.



Równomolarne ilości tiosemikarbazonu aldehydu benzoowego i ω-bromoacetofenonu ogrzewa się przez pół godziny w roztworze etanolu. Po oziębieniu wydziela się krystaliczny produkt w postaci igieł, który po odsączeniu i przemyciu roztworem węglanu sodowego przekształca się w etanolu. Bezbarwne igły o t. t. 192—3°C.

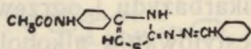
Analiza: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ Oblicz. N 15,05%. Znal. N 15,21%.

Redukcja 4-fenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-benzalhydrazonu
do 2-acetyloamino-4-fenylotiazolu.

2 g 4-fenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-benzalhydrazonu rozpuszcza się w 50 ml octu lodowatego, dodaje 5 g metalicznego cynku i gotuje pod chłodnicą zwrotną przez 6 godzin. Po odsączeniu zadaje się produkt redukcji wodą, a wydzielony osad przekształca się z wody. Uzyskane połączenie o t. t. 210—211° jest identyczne z 2-acetyloamino-4-fenylotiazolem otrzymanym na innej drodze.

Kondensacja p-chloroacetyloacetanilidu
z tiosemikarbazonem aldehydu benzoowego.

4-acetyloamino-fenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo
2-keto-benzaldehydrazon.



1,3 g p-chloroacetyloacetanilidu rozpuszcza się w 80 ml etanolu, dodaje 1 g tiosemikarbazonu aldehydu benzoowego i ogrzewa na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Wydziela się osad barwy jasno-żółtej, który po odsączeniu i przemyciu roztworem dwuwęglanu sodowego przekryształizowuje z etanolu.

Blaszki pomarańczowe o t. t. 242°.

Analiza: $C_{18}H_{16}ON_4S$ Oblicz. N 16,66%. Znal. N 16,73%.

Pikrynian 4-p-acetyloamino-fenylo-dwuhydro-
1,3-tiazolo-2-keto-benzaldehydrazonu.

Gorące roztwory 0,5 g kwasu pikrynowego i 1 g 4-p-acetyloaminofenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-benzaldehydrazonu w etanolu zlewa się razem, krótko ogrzewa do wrzenia i po oziębieniu odsącza. Żółte igły z etanolu o t. t. 212°.

Analiza: $C_{24}H_{20}O_8N_7S$ Oblicz. N 17,31%. Znal. N 17,04%.

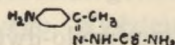
Chlorowodorek 4-p-aminofenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-
2-keto-benzaldehydrazonu.

4-p-aminofenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-benzaldehydrazonu przez zmydlanie pochodnej acetylowej w stanie czystym nie udało się otrzymać ze względu na jego nietrwałość. Wyodrębniono go w postaci chlorowodorku. Słupki z etanolu o t. t. około 220° z rozkł.

Pikrynian 4-p-aminofenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-benzaldehydrazonu uzyskuje się przez ogrzewanie obliczonej ilości chlorowodorku 4-p-aminofenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-benzaldehydrazonu z kwasem pikrynowym w etanolu. Żółte igły o t. t. 207°.

Analiza: $C_{22}H_{17}O_7N_6S$. Oblicz. N 16,51%. Znal. N 16,68%.

Tiosemikarbazon p-aminoacetofenonu

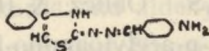


0,5 g p-aminoacetofenonu rozpuszcza się w 25 ml etanolu, dodaje następnie 0,3 g tiosemikarbazydu i ogrzewa przez 1 godz. pod chłodnicą zwrotną. Po oddestylowaniu alkoholu pozostałość przekrystalizowuje się z wody. Blaszkki o t. t. 180°.

Analiza: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ Oblicz. N 26,92%. Znal. N 27,32%.

- Kondensacja ω -bromoacetofenu z tiosemikarbazonem aldehydu p-aminobenzoowego.
(współpracownik J. Mikulski).

4-fenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-aminobenzalhydrazon



Tiosemikarbazon aldehydu p-aminobenzoowego i ω -bromoacetofenon w ilościach równomolarnych tworzą po zmieszaniu czerwone zabarwienie. Początkowo klarowny roztwór przy ogrzewaniu zaczyna mętnieć i po pewnym czasie wydziela się krystaliczny czerwony osad w postaci igieł. Po odsączeniu i przemyciu produktu reakcji roztworem kwaśnego węgla sodowego wolna zasada krystalizuje w postaci bezbarwnych blaszek o t. t. 215° z rozkł.

Analiza: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ Oblicz. N 19,05%. Znal. N 19,40%.

Pochodną acetylową 4-fenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-p-aminobenzalhydrazonu uzyskuje się przez ogrzewanie wolnej zasady w roztworze kw. octowego z dodatkiem bezwodnika kwasu octowego. Wydzielony krystaliczny produkt przekrystalizowuje się z etanolu. Pięcioboczne blaszki o t. t. 265°.

Analiza: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ON}_4\text{S}$ Oblicz. C 64,26%, H 4,79%, N 16,66%
Znal. C 64,14%, H 4,79%, N 16,47%.

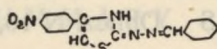
Pikrynian 4-fenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-p-aminobenzalhydrazonu uzyskuje się przez ogrzewanie równomolarnych ilości wolnej zasady i kwasu pikrynowego w etanolu. Wydzielony krystaliczny osad topi się w temp. 196—198°.

Analiza: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}_7\text{S}$ Oblicz. N 18,74%. Znal. N 18,86%.

Kondensacja ω -bromo-p-nitroacetofenonu
z tiosemikarbazonem aldehydu benzooesowego.

(współpracownik J. Płachcińska)

4-p-nitrofenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-benzaldehydrazon.



P-nitrobromoketon i tiosemikarbazon aldehydu benzooesowego w ilościach równomolarnych ogrzewa się w etanolu. Wydziela się żółty osad, który po przemyciu roztworem kwaśnego węgla sodowego krystalizuje się z kw. octowego. Żółte blaszki o t. t. 248—250°

Analiza: $C_{16}H_{12}N_4O_2S$ Oblicz. C 59,28%, H 3,70%, N 17,30%

Znal. C 58,94%, H 3,77%, N 17,70%.

Pikrynian 4-p-nitrofenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-benzaldehydrazonu uzyskuje się przez ogrzewanie wolnej zasady z kwasem pikrynowym w kwasie octowym. Żółte elipsy z kw. octowego o t. t. 215°.

Analiza: $C_{22}H_{15}O_9N_7S$. Oblicz. N 18,24%. Znal. N 18,33%.

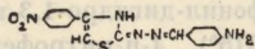
Acetylo-4-p-nitrofenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-benzaldehydrazon uzyskuje się przez ogrzewanie 4-p-nitrofenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-benzaldehydrazonu w kwasie octowym z dodatkiem bezwodnika kw. octowego. Bezbarwne igły z kw. octowego o t. t. 200°.

Analiza: $C_{18}H_{15}N_4O_3S$ Oblicz. N 15,26%. Znal. N 15,72%.

Kondensacja ω -bromo-p-nitroacetofenonu

z tiosemikarbazonem aldehydu p-aminobenzooesowego

4-p-nitrofenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-p-aminobenzaldehydrazon.



ω -bromo-p-nitroacetofenon i tiosemikarbazon aldehydu p-aminobenzooesowego ogrzewa się w równomolarnych ilościach przez pół godziny w roztworze etanolu. Wytworzone połączenie po przemyciu roztworem kwaśnego węgla sodowego tworzy bezbarwny krystaliczny produkt trudno rozpuszczalny w organicznych rozpuszczalnikach. Igły o t. t. 240—247°.

Analiza: $C_{16}H_{13}O_2N_5$ Oblicz. N 20,63%. Znal. N 20,14%.

Acetylo-p-nitrofenylo-dwuhydro-1,3-tiazolo-2-keto-p-aminobenzaldehydrazon uzyskuje się przez ogrzewanie p-nitrofenylo-dwuhydro-

1,3-tiazolo-2-keto-p-aminobenzalhidrazonu w kwasie octowym z dodatkiem bezwodnika kw. octowego, albo przez kondensacje ω -bromo-p-nitroacetofenonu z tiOSEMIKARBAZONEM aldehydu p-acetyloaminobenzoesowego w roztworze alkoholowym.

Bezbarwne igły z etanolu o t. t. 250°.

Analiza: $C_{20}H_{17}N_5O_4S$ Oblicz. N 16,31%. Znal. N 16,27%.

L I T E R A T U R A

1. Bose P. K. i Sen B. K. — Journ. Ind. Chem. Soc. 1, 51 (1924).
2. DRP. 86874. Frdl. 4.

Р Е З Ю М Е

4-фенил-дигидро-1,3-тиазол-2-кето-бензальгидразон получают конденсируя тиосемикарбазон бензальдегида с бромацетофеноном в этиловом спирте.

Соединение это образует устойчивый пикрат и с минеральными кислотами дает соли легко гидролизующие под влиянием воды. При восстановлении цинком в растворе уксусной кислоты превращается в 2-ацетиламино-4-фенилтиазол.

Другие ароматические тиосемикарбазоны образуют с галогидокетонами следующие гомологи 4-фенил-дигидро-1,3-тиазол-2-кетобензальгидразона:

4-п-ацетиламинофенил-дигидро-1,3-тиазол-2-кето-бензальгидразон (т. п. 242°), 4-фенил-дигидро-1,3-тиазол-2-кето-п-аминобензальгидразон (п. т. 215°), 4-п-нитрофенил-дигидро-1,3-тиазол-2-кето-бензальгидразон (п. т. 250°), 4-п-нитрофенил-дигидро-1,3-тиазол-2-кето-п-аминобензальгидразон (п. т. 240-247°).

SUMMARY

The 4-phenyl-dihydro-1,3-thiazol-2-keto-benzalhydrazone was obtained by condensation of benzaldehydthiosemicarbazone with ω -bromocetophenon in the aethylalkohol solution. This compound gives the salt with mineral acids, which hydrolizes in the water solution and is giving the stable picrate. Reduced by metallic zinc in acetic acid changes in 2-acetylamino-4-phenylthiazole.

The other aromatic thiosemicarbazones are giving with ω -halogenacetophenones the followes homologues of 4-phenyl-dihydro-1,3-thiazol-2-keto-benzalhydrazone:

4-p-acetylamino-phenyl - dihydro - 1,3-thiazol - 2-keto-benzalhydrazone (m. p. 242°), 4-phenyl-dihydro - 1,3-thiazol-2-keto-p-aminobenzalhydrazone (m. p. 215°), 4-p-nitrophenyl-dihydro - 1,3-thiazol-2-keto-benzalhydrazone (m. p. 250°) and 4-p-nitrophenyl-dihydro - 1,3-thiazol-2-keto-p-aminobenzalhydrazone (m. p. $240-247^{\circ}$).

