

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

Stanisław BILIŃSKI, Józef CHMIELEWSKI

### **Selenazole. IV. Reakcja 4-R-selenosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z omega-chloroacetofenem**

Селеназолы. IV. Реакция 4-R-селеносемикарбазида изоникотиновой кислоты с omega-хлорацетофеноном

Selenazoles. IV. The Reaction of Isonicotinic Acid 4-R-selenosemicarbazides with Omega-chloracetophenone

W części III poświęconej cyklizacji tytułowego związku z chloroacetonem stwierdzono, że przebiega ona w sposób wyraźnie różny od analogu siarkowego (1). Celem dalszych badań była reakcja z omega-chloroacetofenem.

Reakcja 4-etylo-selenosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z omega-chloroacetofenem

Powstaje związek A-III-Se, któremu na podstawie analizy spektrofotometrycznej (cz. V, spektroskopia w nadfiolecie, tab. 2 ryc. 1; spektroskopia w podczerwieni, tab. 5) i oscylopolarograficznej(2) przypisano budowę odpowiedniego hydrazonu selenazolonu-2. Jest on, podobnie jak A-I-Se, nietrwały w środowisku kwaśnym i zasadowym — ogrzewany z 15% wodnym roztworem HCl i 10% wodnym roztworem NaOH ulega rozkładowi z wydzieleniem selenu.

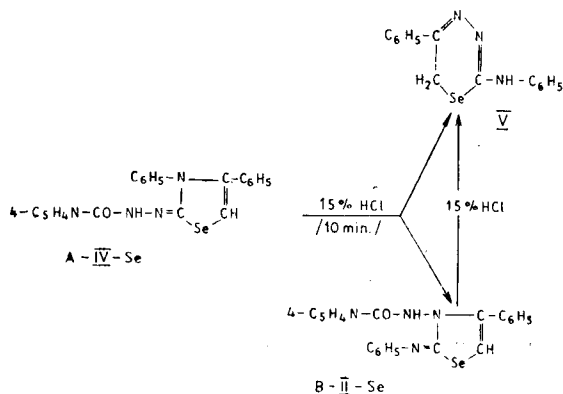
Reakcja 4-fenilo-selenosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z omega-chloroacetofenem

Roztwór metanolowy — podobnie jak w reakcji z chloroacetonem powstaje mieszanina trzech związków, przy czym równowaga przesunięta jest zdecydowanie w kierunku oksadiazolu I. Strukturę A-IV-Se i B-II-Se określono opierając się na wynikach pomiarów spektrofotometrycznych (cz. V, spektroskopia w nadfiolecie, tab. 1, ryc. 2; spektroskopia w podczerwieni, tab. 5 i 6, ryc. 8 i 9) i oscylopolarograficznych(2). Obydwa połączenia scharakteryzowano również dodatkowo w postaci pikrynianów.

Roztwór metanolowy w obecności bezwodnego octanu sodu — 4-fenilo-selenosemikarbazyd kwasu izonikotynowego zachowuje się identycznie jak jego analog siarkowy(3). Otrzymuje się z bardzo dobrą wydajnością tylko oksadiazol I. Związki A-IV-Se i B-II-Se wykazują bardzo ciekawe właściwości w warunkach hydrolizy kwaśnej i zasadowej.

15% wodny roztwór HCl.

Przy ogrzewaniu A-IV-Se w ciągu 10 minut otrzymuje się mieszaninę B-II-Se i selenodiazyny V. Natomiast dłuższe ogrzewanie, jak również hydroliza B-II-Se, daje tylko selenodiazynę V.



10% wodny roztwór NaOH.

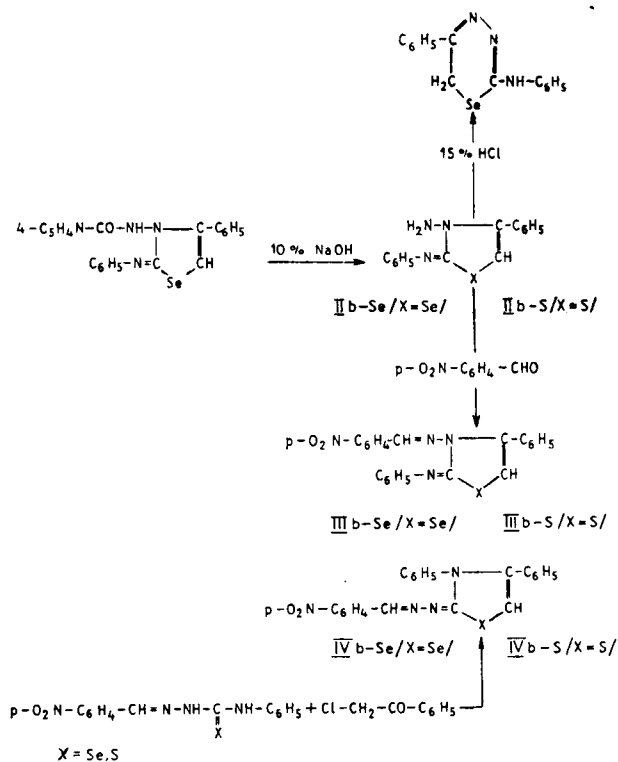
A-IV-Se jest trwały w tym środowisku. B-II-Se ogrzewany przez 7 godzin daje z dobrą wydajnością produkt o t.t. 200—201°C, zawierający selen, któremu na podstawie analizy i wyników pomiarów spektrofotometrycznych (cz. V, spektroskopia w nadfiolecie, tab. 3, ryc. 7; spektroskopia w podczerwieni, tab. 8, ryc. 10) przypisano budowę 2-fenyl-4-fenylselenodiazyny (IIb-Se).

Związek IIb-Se ogrzewany z 15% HCl daje wspomnianą już wyżej selenodiazynę V, a z aldehydem p-nitro-benzoesowym — pochodną p-nitro-benzylidenową (IIIb-Se), której widma w nadfiolecie (cz. V, tab. 2, ryc. 6) i podczerwieni (cz. V, tab. 7) są bardzo zbliżone do odpowiednich widm analogu siarkowego. Jednocześnie związek ten jest różny od opisanej przez Bulkę<sup>(4)</sup> pochodnej p-nitro-benzylidenowej hydrazonu 4,3-dwufenylo-selenazolonu-2 (IVb-Se). Wyniki te potwierdzały również słuszność struktury założonej dla selenazolinu IIb-Se.

#### Badania *in vitro* \*

4-etylo- i 4-fenylselenosemikarbazyd kwasu izonikotynowego, związki A-I-Se do A-IV-Se, B-I-Se i B-II-Se przebadano pod względem działania bakterio- i wirusostatycznego oraz grzybobójczego. Badania bakteriostatyczne przeprowadzono na 353 szczepach bakteryjnych wyhodowanych z różnych materiałów klinicznych (mocz, płwocina, wymazy z nosa

\* Badania wykonane zostały w Zakładzie Mikrobiologii Lekarskiej Instytutu Patologii Klinicznej Akademii Medycznej w Lublinie. Kierownik: prof. dr hab. Zygmunt Hencner.



i gardła, ropa), opornych lub średnioopornych na podstawowe antybiotyki i sulfonamidy. Użyto następujących rodzajów bakterii: *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Klebsiella ozenae*, *Pseudomonas aeruginosa*, prątki saprofityczne i patogenne ( $H_{37}Rv$ ). W badaniach tych działanie hamujące wzrost wszystkich wymienionych szczepów z wyjątkiem *Pseudomonas aeruginosa* i prątków kwasoopornych wykazały związki: A-I-Se (w 80%); A-II-Se (w 40%); B-I-Se i B-II-Se (w 70%). 4-etylo- i 4-fenilo-selenosemikarbazyd kwasu izonikotynowego oraz A-III-Se hamowały w 70% wzrost *Staphylococcus aureus* i *albus*. Związek A-IV-Se okazał się całkowicie bierny. Do badań wirusostatycznych użyto wirusów grypy A,  $A_2$  i B hodowanych na komórkach fibroblastów kurzych stosując roztwory badanych związków o stężeniu 45, 75 i 100 mcg/ml. Wyniki odczytywano metodą hemadsorpcji. Badania przeciwgrzybicze przeprowadzono na 63 szczepach *Candida albicans* wyizolowanych z górnych dróg oddechowych oraz z pochwy. Stężenia roztworów wynosiły: 200; 500 i 1000 mcg/ml. Wszystkie badane związki wykazały brak aktywności wirusostatycznej i grzybobójczej.

## CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. [4-fenylo-3-etylo-2,3-dwuhydro-selenazolideno-(2)]-hydryd kwasu izonikotynowego (A-III-Se).

Mieszaninę 1 g 4-etylo-selenosemikarbazydu kwasu izonikotynowego i 0,57 g omega-chloroacetofenonu w 10 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 30 minut. Po odsączeniu na gorąco śladów selenu roztwór rozcieńczono wodą do objętości 25 ml, zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu i pozostawiono na 24 godz. Wytrącony skrzepnięty olej przekrystalizowano z octanu etylu. Bezbarwne kostki o t.t. 189—191°C. Wydajność 1,15 (84,6%).

## A n a l i z a:

Dla wzoru  $C_{17}H_{16}N_4OSe$ . Obliczono: 54,98% C, 4,34% H, 15,08% N.

Otrzymano: 54,70% C, 4,09% H, 15,34% N.

Pikrynian związku A-III-Se.

Zmieszano gorące nasycone roztwory metanolowe 0,5 g związku A-III-Se i 0,3 g kwasu pikrynowego. Wytrącony osad odsączono po oziębieniu i przekrystalizowano z 2-metoksy-etanolu. Brunatnoczerwone igły o t.t. 201—203°C (z rozkładem). Wydajność 0,87 g (96,2%).

## A n a l i z a:

Dla wzoru  $C_{23}H_{19}N_7O_8Se$ . Obliczono: 46,00% C, 3,18% H.

Otrzymano: 45,73% C, 2,96% H.

2. [4,3-dwufenylo-2,3-dwuhydro-selenazolideno-(2)]-hydryd kwasu izonikotynowego (A-IV-Se), 2-fenyloimino-3-izonikotynoiloamino-4-fenylo-4-selenazolina (B-II-Se) i 2-fenyloamino-5-gamma-pirydylo/-oksadiazol-1,3,4 (I).

5,8 g 4-fenylo-selenosemikarbazydu kwasu izonikotynowego i 2,8 g omega-chloroacetofenonu w 100 ml metanolu ogrzewano do wrzenia przez 30 minut, odsączono na gorąco selen (0,95 g), przesącz oziębiono, wytrącony osad odsączono, zadano 50 ml wody i zobojętniono rozcieńczonym amoniakiem. 1,73 g produktu (frakcja a).

Przesącz metanolowy — zadano 2000 ml wody, pozostawiono na 24 godz., osad oddzielono, przemyto dokładnie eterem. Po przekrystalizowaniu z dużej objętości 75% metanolu otrzymano 1,15 g (15,1%) związku A-IV-Se. Bezbarwne igły o t.t. 194—196°C.

## A n a l i z a:

Dla wzoru  $C_{21}H_{16}N_4OSe$ . Obliczono: 60,14% C, 3,84% H, 13,36% N.

Otrzymano: 59,96% C, 3,98% H, 13,35% N.

Przesącz wodny — (po oddzieleniu związku A-IV-Se) — zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu, wytrącony osad odsączono, wysuszono, zadano 10 ml chloroformu i pozostawiono na 24 godz. Pozostałość (0,57 g, frakcja b) oddzielono. Roztwór chloroformowy zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, oleistą pozostałość przemyto 2 ml benzenu,

a następnie przekrystalizowano z benzenu otrzymując 0,78 g (10,2%) związku B-II-Se. Bezbarwne słupki o t.t. 196—198°C.

#### Analiza:

Dla wzoru  $C_{21}H_{16}N_4OSe$ . Obliczono: 60,14% C, 3,84% H, 13,36% N.

Otrzymano: 60,36% C, 3,81% H, 13,17% N.

Mieszanina ze związkiem A-IV-Se topi się z depresją.

Fracje a (1,73 g) i b (0,57 g) połączono razem i przekrystalizowano z etanolu. Bezbarwne płytki o t.t. 222—223°C. Oksadiazol I. Wydajność 2 g (46,3%). Mieszanina ze związkiem otrzymanym w cz. III, punkt 4, topi się bez depresji.

Pikrynian związku A-IV-Se.

Do gorącego roztworu 0,5 g związku A-IV-Se dodano 0,3 g kwasu pikrynowego w 5 ml metanolu. Roztwór z wytrąconym produktem oziębiono, odsączono i przekrystalizowano z 2-metoksy-etanolu. Jasnoczerwone igły o t.t. 212—214°C, z rozkładem). Wydajność 0,77 g (ilościowa).

#### Analiza:

Dla wzoru  $C_{27}H_{19}N_7O_8Se$ . Obliczono: 50,01% C, 2,95% H, 15,12% N.

Otrzymano: 49,89% C, 3,24% H, 15,39% N.

Pikrynian związku B-II-Se.

0,3 g związku B-II-Se i 0,18 g kwasu pikrynowego w 10 ml metanolu ogrzewano do wrzenia przez 5 minut. Wytrącony osad przekrystalizowano z propanolu. Żółte kostki o t.t. 217—219°C (z rozkładem). Wydajność 0,4 g (87%).

#### Analiza:

Dla wzoru  $C_{27}H_{19}N_7O_8Se$ . Obliczono: 50,01% C, 2,95% H, 15,12% N.

Otrzymano: 49,91% C, 3,24% H, 14,97% N.

3. 2-fenyloamino-5- gamma-pirydylo/oksadiazol-1,3,4 (I).

1 g 4-fenylo-selenosemikarbazydu kwasu izonikotynowego, 0,47 omega-chloroacetofenonu i 1,5 g bezwodnego octanu sodu w 20 ml metanolu ogrzewano przez 30 minut do wrzenia, odsączono na gorąco wydzielony selen (0,24 g). Wytrącony po oziębieniu osad odsączono i przekrystalizowano z etanolu. Bezbarwne płytki o t.t. 222—223°C. Wydajność 0,64 g (86,4%). Mieszanina ze związkiem otrzymanym w cz. III, punkt 4, topi się bez depresji.

4. Reakcje związku A-IV-Se.

a) 15% wodny roztwór HCl: 2-fenyloamino-5-fenylo-selenodiazyna-1,3,4 (V) i 2-fenyloimino-3-izonikotynoiloamino-4-fenylo-4-selenazolina (B-II-Se). 1 g związku A-IV-Se w 10 ml 15% HCl ogrzewano do wrzenia w ciągu 10 minut. Następnie oziębiono, wytrącony osad (chlorowodorek selenodiazyny) odsączono i rozpuszczono w 30 ml gorącego metanolu. Roztwór zobojętniono stężonym amoniakiem, rozcieńczono do objętości 100 ml wodą, pozostawiono na 24 godz. osad odsączono i przekrystalizo-

wano z octanu etylu otrzymując 0,4 g (54%) selenodiazyny V. Jasnożółte płytki o t.t. 181—182°C (z rozkładem).

#### A n a l i z a:

Dla wzoru  $C_{15}H_{13}N_3Se$ . Obliczono: 57,32% C, 4,17% H, 13,37% N.

Otrzymano: 57,59% C, 4,34% H, 13,15% N.

Mieszanina ze związkim otrzymanym według Bulki<sup>(4)</sup> w reakcji 4-fenilo-selenosemikarbazydu z omega-bromoacetofenonem topi się bez depresji.

Przesącz (po oddzieleniu chlorowodoru selenodiazyny V) rozcieńczono równą objętością wody, dodano węgla kostnego, przesączono i zubożniono rozcieńczonym amoniakiem. Wytrącony osad odsączono, wysuszono w temperaturze pokojowej, zadano 5 ml chloroformu i pozostawiono na 24 godz. Po kolejnym sączeniu roztwór chloroformowy zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowano z benzenu otrzymując 0,25 g (25%) związku B-II-Se.

b) 10% wodny roztwór NaOH.

Związek A-IV Se jest trwały w tym środowisku i mimo długotrwałego ogrzewania nie ulega zmianie.

#### 5. Reakcja związku B-II-Se.

a) 15% wodny roztwór HCl: 2-feniloamino-5-fenilo-selenodiazyna-1,3,4 (V). 0,6 g związku B-II-Se w 10 ml 15% HCl ogrzewano do wrzenia w ciągu 30 minut, oziębiono, wytrącony osad (chlorowoderek selenodiazyny) odsączono. Dalej postępowano jak w punkcie 4a otrzymując 0,16 g (35,5%) selenodiazyny V. Mieszanina ze związkim otrzymanym w punkcie 4a topi się bez depresji.

Przesącz (po oddzieleniu chlorowodoru selenodiazyny V) zubożniono rozcieńczonym amoniakiem otrzymując 0,25 g nie zmienionego związku B-II-Se.

b) 10% wodny roztwór NaOH: 2-feniloimino-3-amino-4-fenilo-4-selenazolina (Iib-Se). Zawiesinę 1,35 g połączenia B-II-Se w 40 ml 10% NaOH ogrzewano do wrzenia w ciągu 7 godz. Krystaliczny osad daje początkowo olej, który po pewnym czasie ponownie zestala się. Po oziębieniu produkt odsączono, przemyto dokładnie wodą i przekrystalizowano z octanu etylu otrzymując 0,58 g (57,4%) selenazoliny Iib-Se. Bezbarwne płytki o t.t. 200—201°C.

#### A n a l i z a:

Dla wzoru  $C_{15}H_{13}N_3Se$ . Obliczono: 57,32% C, 4,17% H, 13,37% N.

Otrzymano: 57,17% C, 4,09% H, 13,66% N.

Pochodna p-nitro-benzylidenowa (IIIb-Se).

0,16 g selenozoliny Iib-Se i 0,1 g aldehydu p-nitro-benzoowego w 5 ml metanolu ogrzewano do wrzenia przez 11 godz. Wytrącony pro-

dukt odsączono i przekrystalizowano z mieszaniny metanol: 2-metoksy-  
-etanol (1:1). Czerwone igły o t.t. 173—174°C. Wydajność 0,16 g (72,7%).

#### Analiza:

Dla wzoru  $C_{22}H_{16}N_4O_2Se$ . Obliczono: 59,06% C, 3,60 H, 12,52% N.

Otrzymano: 58,91% C, 3,89% H, 12,46% N.

6. Hydroliza (15% HCl) związku IIb-Se: 2-fenylamino-5-fenyl-selenodiazyna-1,3,4 (V).

0,1 g selenazolinu IIb-Se w 15 ml 15% HCl ogrzewano do momentu pojawienia się selenu (około 1 godz.) Roztwór z wydzielonym olejem oziębiono i pozostawiono na 24 godz., skrzepnięty produkt odsączono, rozpuszczono w 5 ml metanolu, zobojętniono stężonym amoniakiem i rozcieńczono wodą do objętości 100 ml. Wytrącony produkt przekrystalizowano z octanu etylu otrzymując 0,05 g (50%) 2-fenylamino-5-fenyl-selenodiazyny-1,3,4 (V). Jasnożółte płytki o t.t. 181—182°C (z rozkładem). Mieszanina ze związkiem otrzymanym w punkcie 4a i 5a topi się bez depresji.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Biliński S., Chmielewski J.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, sectio D, **32**, 231—239, 1977.
2. Biliński S., Chmielewski J., Gospodarek J., Urban T.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, sectio D, **31**, 61—68, 1976.
3. Biliński S.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, sectio AA, **12**, 203—222, 1968.
4. Bulka E., Ahlers K.: Z. Chem. **3**, 349—350, 1963.

Otrzymano 28 II 1976.

#### РЕЗЮМЕ

Исследовано реакцию 4-R-селеносемикарбазида изоникотиновой кислоты ( $R=C_2H_5$ ,  $C_6H_5$ ) с  $\omega$ -хлорацетофеноном.

1.  $R=C_2H_5$ . Образуется соединение A-III-Se.

2.  $R=C_6H_5$ .

а) В среде метанола. Получается смесь соединений A-IV-Se, B-II-Se и оксадиазол I.

б) В присутствии безводного  $CH_3COONa$  — оксадиазол I.

Изучено A-IV-Se и B-II-Se в условиях кислотного и щелочного гидролиза.

Представлено результаты антибактериального действия соединений: A-I-Se до A-IV-Se, B-I-Se и B-II-Se.

#### SUMMARY

The reaction of isonicotinic acid 4-R-selenosemicarbazides ( $R=C_2H_5$ ,  $C_6H_5$ ) with  $\omega$ -chloroacetophenone was examined.

1. When  $R=C_2H_5$ . The compound A-III-Se is obtained.

2. When  $R=C_6H_5$ .

a) In the methanol medium. A mixture of the compounds A-IV-Se, B-II-Se and oxadiazole I is obtained.

b) In the presence of anhydrous  $\text{CH}_3\text{COONa}$  — oxadiazole I.

The regroupment of the compounds A-IV-Se and B-II-Se in acid and alkaline conditions was examined.

The results of the research of the compounds A-I-Se to A-IV-Se, B-I-Se and B-II-Se are presented *in vitro*.