

Zakład Chemii Farmaceutycznej, Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej,
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr Eugenia Domagalina

Eugenia DOMAGALINA, Irena BIENŃ,
Barbara GAJ, Paweł ZAWISZA

**Synteza aryliденоhydrzydów kwasu N-benzoksazolinonylo-,
N-benzotiazolinonylo- i N-benzoimidazoliloctowego**

Синтез арилиденогидразидов N-бензоксазолинонило-, N-бензотиазолинонило-
и N-бензоимидазолилоуксусной кислоты

Synthesis of N-benzoxazolinone-2, N-benzothiazolinone-2 and N-benzimidazole
Arylideneacetylhydrazides

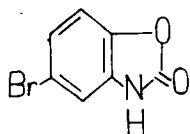
Pośród wielokierunkowej aktywności biologicznej różnych pochodnych benzo-ksazolinonów (BO), benzotiazolinonów (BS) i benzoimidazoli (BI) na uwagę zasługuje ich wspólny efekt przeciwdrobnoustrojowy. Wiadomo na przykład, że pochodne 3-alkiloaminometylowe BO działają przeciwbakteryjnie i przeciwgrzybiczo [9, 10], 3-trójchlorometylotio-podstawne BO [2] i BS [7] wykazują działanie przeciwgrzybicze, stwierdzone też u 2-metylo-1-(4'-chlorobenzyl)-BI, wprowadzonego do lecznictwa pod nazwą Chlormidazol. Kilka z syntezowanych przez nas pochodnych 3-alkiloaminometylowych BO oraz 2-alkiloaminometylowych izomerycznego benzoizoksazolinonu-3 i benzoizotiazolinonu-3 charakteryzuje się wysoką aktywnością przeciwrzęsistkową*. Zsyntezowano również N-benzylidenohydrazydy szeregów BO i BS o łańcuchu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-\text{N}=\text{CHAr}$, otrzymane z aldehydem salicylowym, p-dwumetyloaminobenzaldehydem i waniliną [4] oraz 2-chloro-1-benzylidenohydrazydy szeregu BI, dla których substratem karbonylowym był aldehyd benzooesowy, m-nitrobenzooesowy, p-dwuetyloaminobenzooesowy i 2-furfural [5].

Zarówno w świetle powyższych danych, jak też znanej właściwości tuberkulostatycznej aryliденоhydrzydów izonikotynowych (leki — Ftivazid, Verazid, Furi-lazon) otrzymano w niniejszej pracy N-aryliденоhydrzydy szeregów BO, BS i BI o łańcuchu $-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{N}=\text{CHAr}$, jako związki o spodziewanym działaniu przeciwdrobnoustrojowym i przeciwoobaczym.

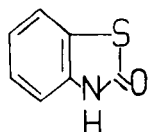
* Informacja uzyskana od A. Kurnatowskiej z Zakładu Biologii Akad. Med. w Łodzi.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

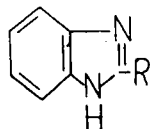
Związki wyjściowe



5-bromobenzoksazolinon-2 (5-Br-BO), t.t. 216°C, otrzymany z kwasu 5-bromosalicylohydroksamowego, cyklizowanego za pomocą SOCl_2 w benzenie [3].

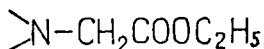


benzotiazolinon-2 (BS), t.t. 136°C, otrzymany przez stapianie 2-aminotiofenolu z mocznikiem.



benzoimidazol (BI, $\text{R}=\text{H}$), t.t. 170°C i 2-metylobenzoimidazol (2- CH_3BI , $\text{R}=\text{CH}_3$), t.t. 174°C, otrzymane metodą Phillipsa z o-fenylendwuaminy [8].

Estry etylowe kwasu N-(5-Br-BO), N-BS, N-BI
i N-(2- CH_3BI)-octowego



0,02 mola substratu wyjściowego z równoważną ilością sodu metalicznego (0,46 g) i chlorooctanu etylu (2,46 g) ogrzewano pod chłodnicą w roztworze 30 cm^3 bezw. etanolu, przy lekkim wrzeniu przez 4 godz. Po odsączeniu wydzielonego osadu NaCl roztwór poreakcyjny przerabiano jak niżej:

1. Po reakcji z 5-Br-BO i BS roztwór zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do około połowy objętości i wydzielony produkt rekrytalizowano z cykloheksanu. Wydajność ok. 60%, temp. topn. odpowiednio 79—80 i 95—96°C, zgodna z literaturą [6].

2. Po reakcji z BI etanol oddestylowano, a oleistą pozostałość rozpuszczono w gorącym cykloheksanie i odpędzono rozpuszczalnik, powtarzając tę czynność kilkakrotnie do momentu uzyskania krystalicznej masy, którą rekrytalizowano z wody. Wydajność 30%, temp. topn. 62—63°C, zgodna z literaturą [1].

3. Po reakcji z 2-CH₃BI z roztworu etanolowego zagęszczonego do ok. połowy objętości krystaliczny produkt wytrącono wodą. Wydajność 50%, temp. topn. 106—108°C.

Wyniki analizy elementarnej powyższych związków są zgodne z obliczonymi.

Hydrazydy kwasu N-(5-Br-BO), N-BS, N-BI
i N-(2-CH₃BI) - octowego



0,02 mola estru etylowego ogrzewano pod chłodnicą przez 15 min. z 0,04 mola 100% wodzianu hydrazyny, dodano bezw. etanolu w ilości niezbędnej do uzyskania roztworu i ogrzewanie przy lekkim wrzeniu prowadzono przez 1 godz. Po oddestylowaniu ok. połowy rozpuszczalnika uzyskany produkt rekrystalizowano z mieszaniny etanol/cykloheksan 4 : 1, a w przypadku pochodnych BI z 95% etanolu lub wody. Wydajność odpowiednio 70 i 40%, temp. topn. odpowiednio 247—249, 209—210, 155—157, 231°C.

Wyniki analizy elementarnej powyższych związków są zgodne z obliczonymi.

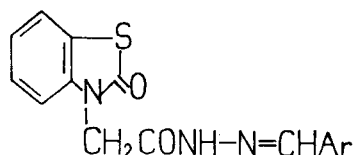
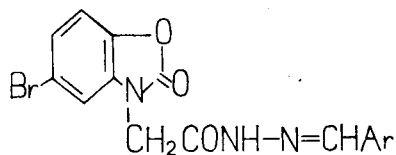
Aryli denohydrazydy kwasu N-(5-Br-BO), N-BS, N-BI
i N-(2-CH₃BI) - octowego



0,01 mola hydrazydu rozpuszczono we wrzącym roztworze dioksanu dla pochodnej 5-Br-BO, bezw. etanolu dla pochodnych BS i BI, dodano 0,011 mola odpowiedniego aldehydu i ogrzewano przy lekkim wrzeniu przez 2 godz. Uzyskane krystaliczne produkty ługowano gorącym etanolem (związki szeregu BO) lub krystalizowano z tego rozpuszczalnika.

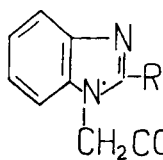
Wydajność, temperatury topnienia i wyniki analizy elementarnej zestawiono w tab. 1—2.

Tabela 1



Nr	Związek Ar	Wyd. %	T.t. °C	Wzór sumaryczny	Analiza %		
					C	H	N
1.		50	248	$C_{17}H_{14}BrN_3O_4$ 404,22	50,51 50,63	3,49 3,72	10,39 10,51
2.		57	255	$C_{19}H_{15}BrN_3O_6$ 464,27	49,15 49,30	3,91 4,07	9,05 8,93
3.		39	226	$C_{16}H_{11}BrN_4O_5$ 419,20	45,84 45,81	2,64 2,97	13,37 13,15
4.		43	234	$C_{16}H_{11}BrN_4O_5$ 419,20	45,84 45,66	2,64 2,94	13,37 13,11
5.		48	286	$C_{16}H_{11}BrN_4O_5$ 419,20	45,84 45,87	2,64 2,77	13,37 13,64
6.		33	248	$C_{14}H_{10}BrN_3O_4$ 364,16	46,17 46,44	2,77 3,05	11,54 11,38
7.		40	265	$C_{17}H_{15}N_3O_3S$ 341,37	59,81 59,68	4,43 4,61	12,31 12,26
8.		90	256	$C_{16}H_{12}ClN_3O_2S$ 345,79	55,57 55,49	3,50 3,50	12,15 11,90
9.		83	267	$C_{16}H_{12}N_4O_4S$ 356,35	53,92 53,98	3,39 3,41	15,72 16,01
10.		33	218	$C_{14}H_{11}N_3O_3S$ 301,31	55,80 55,79	3,68 3,60	13,95 13,90

Tabela 2



R=H, związki 11—16

R=CH₃, związki 17—20

Nr	Związek Ar	Wyd. %	T.t. °C	Wzór sumaryczny	Analiza %		
					C	H	N
11.		48	197	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ 308,50	66,19 66,40	5,23 5,15	18,16 17,89
12.		83	263	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₄ O 312,76	61,44 61,31	4,19 4,30	17,91 18,05
13.		87	218	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₃ 323,31	59,44 59,66	4,05 4,43	21,66 21,63
14.		44	204	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ 268,28	62,68 63,06	4,51 4,66	20,88 20,85
15.		70	243	C ₁₅ H ₁₂ N ₅ O 279,30	64,50 64,53	4,69 4,92	25,07 25,33
16.		95	284	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O 329,36	69,29 69,06	4,59 4,92	21,26 21,10
17.		58	315	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ 308,34	66,22 66,24	5,23 5,26	18,27 18,22
18.		58	231	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ 382,43	62,81 63,10	5,80 5,93	14,65 14,42
19.		25	254	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O 326,79	62,48 62,60	4,63 4,89	10,85 10,52
20.		55	253	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₃ 337,34	60,53 60,80	4,48 4,60	20,76 20,52

PIŚMIENICTWO

1. Cacace, T., Giuliano R., Haq J.: Benzimidazole N-acetic Acid and Its Growth Activity. *Atti Accad. Nazl. Lincei Rend. Classe sci. fiz. mat. e nat.* **22**, 510, 1957; *C.A.* **52**, 5725a, 1958.
2. Czerwińska E. i wsp.: Fungicidal Activity of N-trichloromethylthio Derivatives of Cyclic Carbamates. *Bull. Acad. Polon. Sci., Sér. sci. chem.* **15**, 473, 1967.
3. Domagalina E., Marzec Z., Zawisza P.: Nowe pochodne karbamidowe benzoksazolinonu-2. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D* **35**, 121, 1980.
4. Kalczewska W., Simow D.: Cyanoethylation of Benzoxazolethione, Benzoxazolone and some Benzoxazolone Derivatives. *God. Sofii Univer. Khim. Fak.* **64**, 33, 1972.
5. Łogaczew E. W. i wsp.: Sintez proizvodnykh 1-karbitoksymietilo-2-chlorobenzimidazola. *Ukr. chim. zh.* **42**, 401, 1976.
6. Nimnich W.: Benzothiazolinone-3-yl Carboxylic Acids. *J. Prakt. Chemie* **27**, 220, 1965; *C.A.* **62**, 11797, 1965.
7. Pat. belg. 608930, 6 IV 1962. Benzothiazolone derivatives. *C.A.* **57**, 5930c, 1962.
8. Phillips M. A.: The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles. *J. Chem. Soc.* 2393, 1928.
9. Varma R. S.: Potential Biologically Active Agents. VII. Synthesis of 3-Substituted-6-chloro-2-benzoxazolinones. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **26**, 449, 1974.
10. Varma R. S., Nobles W. L.: Synthesis and Antibacterial Activity of certain 3-Substituted Benzoxazolinones. *J. Pharm. Sci.* **57**, 39, 1968.

РЕЗЮМЕ

Разыскивая новые соединения противомикробного действия, авторы синтезировали 20 арилиденогидразидов, полученных в реакции с алдегидами: p-метоксибензойсовым, 3,4,5-триметоксибензойсовым, o-, m-, p-нитро и хлорбензойсовым, 2-фурфуралом и никотиновым и 4-хинолиновым алдегидом. Производительность, температуры плавления и результаты элементарного анализа представлено в таблицах.

SUMMARY

Condensation of N-benzoxazolinone, N-benzothiazolinone and N-benzimidazole acetylhydrazides with p-methoxy, 3,4,5-trimethoxy, o-, m-, p-nitro and chlorobenzaldehydes, 2-furfural, nicotinic and 4-quinoline aldehydes has afforded a series of new arylidenehydrazides, potential microbicidal and antihelmintic agents. Their yields, melting points and results of elemental analysis are presented in two tables.