

związków, na opisane w części I przegrupowania, jakim ulegały odpowiednie analogi 4-metylowe (A-II i B-I).

4-metylo-tiosemikarbazyd kwasu izonikotynowego

Podobnie jak w reakcji z chloroacetonem, otrzymano produkt typu A (cz. I. A-III, $R = C_6H_5$). Budowę tego związku ustalono drogą kondensacji hydrazynu kwasu izonikotynowego z 3-metylo-4-fenylotiazolotioionem-2 (cz. I. A-III, $R = CH_3$, $R_1 = C_6H_5$) i chlorku izonikotynoilu z hydrazonem 3-metylo-4-fenylotiazolonu-2 (cz. I. $R = CH_3$, $R_1 = C_6H_5$).

4-fenylotiosemikarbazyd kwasu izonikotynowego

1. Roztwór metanolowy

Otrzymano z bardzo dobrą wydajnością mieszaninę, którą na drodze krystalizacji frakcjonowanej z 95% metanolu rozdzielono na dwa produkty o identycznym składzie $C_{21}H_{16}N_4OS$ (cz. I. A-IV, $R = R_1 = C_6H_5$, t. t. 190—192°C; B-II, $R = R_1 = C_6H_5$, t. t. 194—196°C).

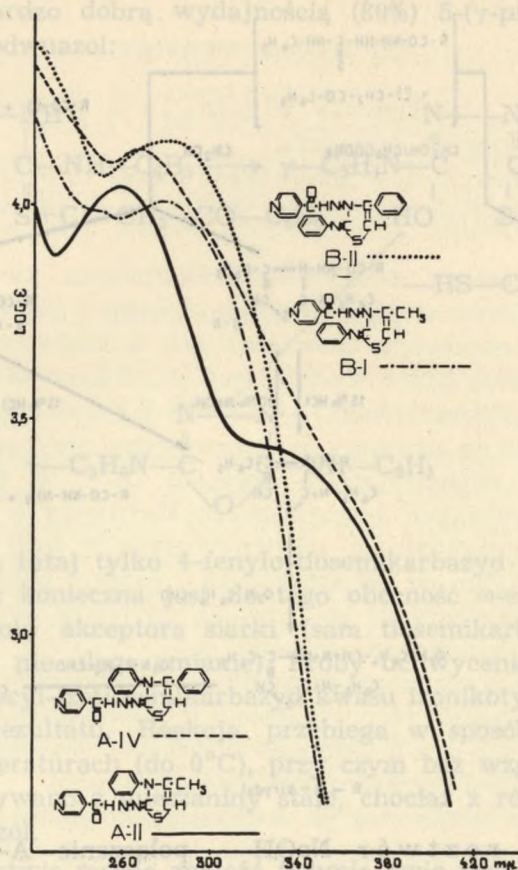
Budowę związku A-IV ustalono w sposób analogiczny jak A-III, przez kondensację hydrazynu kwasu izonikotynowego z 3,4-dwufenylotiazolotioionem-2 (cz. I. A-IV, $R = R_1 = C_6H_5$) oraz chlorku izonikotynoilu z hydrazonem 3,4-dwufenylotiazolonu-2 (cz. I. A-IV, $R = R_1 = C_6H_5$). W pierwszej reakcji potwierdził się blokujący wpływ rodnika izonikotynoiloowego na przegrupowanie postaci A do B.

A-IV daje obraz oscylopolarograficzny (cz. I. ryc. 1, I) o takich samych praktycznie wartościach Q wcięć ($Q = 0,57, 0,60$ i słabe $0,95$), jak przy pozostałych połączeniach typu A (A-I do A-III). Za strukturą A przemawiało również porównanie krzywych absorpcji w świetle ultrafioletowym (ryc. 1) związków A-II i A-IV. Występujące różnice — większa absorpcja i przesunięcie maksimum w kierunku dłuższej fali w przypadku krzywej A-IV — dają się wytłumaczyć w wystarczającym stopniu obecnością drugiego rodnika fenylowego.

Porównanie krzywych B-II i B-I (ryc. 1) wskazywało na podobieństwo obu związków i przemawiało za przyjęciem dla drugiego składnika mieszaniny budowy typu B (B-II, $R = C_6H_5$). Dokładniejszych danych dostarczył charakterystyczny obraz oscylopolarograficzny B-II. Przy odpowiednim ustawieniu składowych prądu wcięcie katodowe przesuwają się w czasie trwania kropli, tworząc w końcowej fazie wyraźną pętlę, przecinającą anodową gałąź oscylogramu. Taki sam, nietypowy i bardzo rzadko spotykany obraz (przepętlenie) daje wolna zasada 2-fenylimino-3-amino-4-fenylotiazoliny [2]. Potwierdzało to w większym jeszcze stopniu przyjętą budowę B-II.

Dalsze informacje o B-II uzyskano przeprowadzając hydrolizę kwaśną i zasadową produktów kondensacji z ω -chloroacetofenonem (patrz schemat).

Metanol nasycony gazowym chlorowodorem — obydwie związki (A-IV i B-II) są trwale w tym środowisku i mimo dłu-

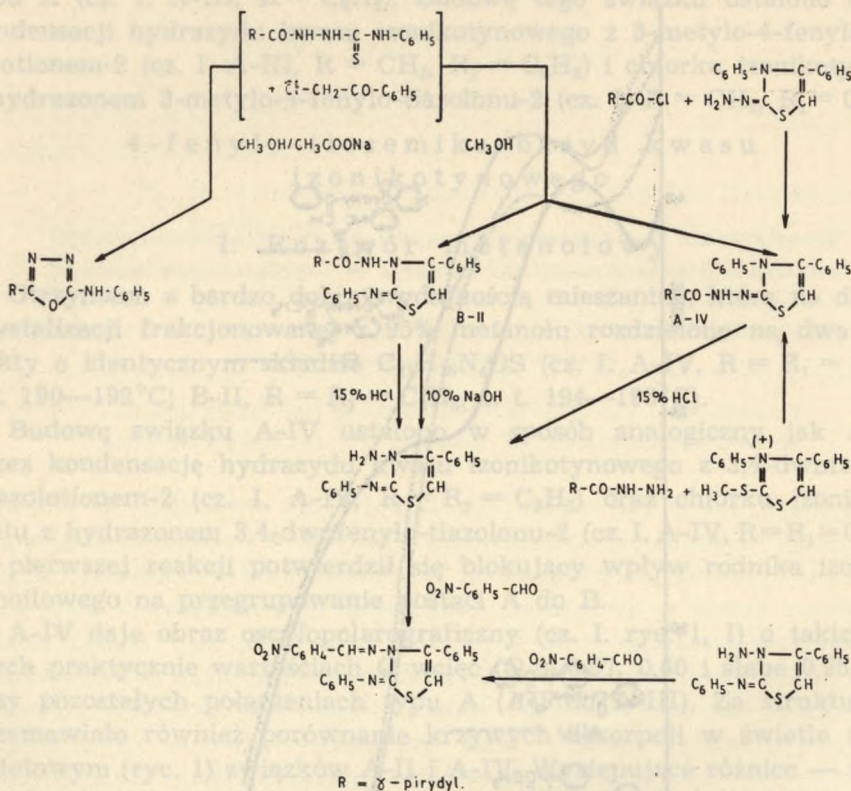


Ryc. 1. Widma w nadfiolecie związków A-II, A-IV, B-I, B-II

giego ogrzewania nie ulegają zmianie. Obecność rodnika fenylowego w położeniu 4- pierścienia tiazolinowego blokuje przegrupowanie, obserwowane przy parze analogów 4-metylowych (A-II i B-I).

15% wodny roztwór HCl — A-IV i B-II zachowują się podobnie, jak pochodne 4-metylowe, dają 2-fenylimino-3-amino-4-fenyl-4-tiazolinę. Związek ten oraz jego pochodna p-nitro-benzylidenowa są identyczne z odpowiednimi połączeniami, otrzymanymi na innej drodze według H ü n i g a. Wynik ten wskazuje na taki sam przebieg reakcji,

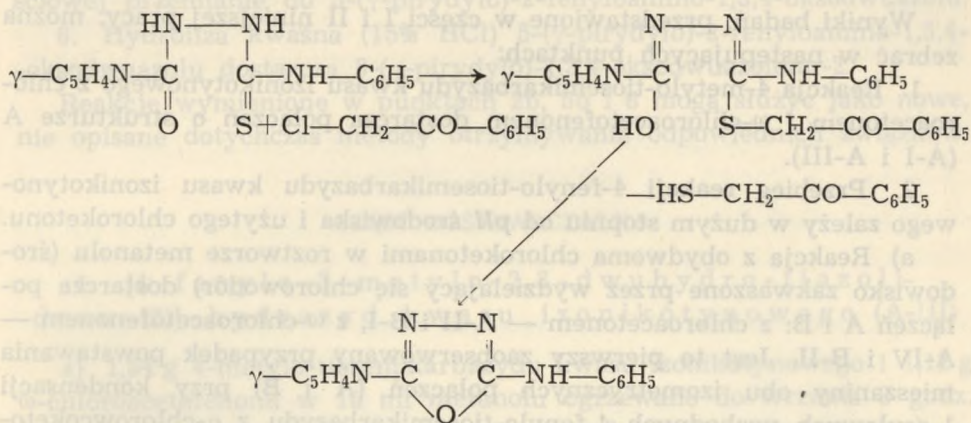
jak w przypadku A-II i B-I. Przy A-IV ma miejsce odszczepienie reszty izonikotynoiloowej i przegrupowanie wolnego hydrazonu 3,4-dwufenylotiazolonu-2, przy B-II — tylko hydroliza do wolnej tiazoliny. Zakładając strukturę A-IV za dostatecznie udowodnioną, wynik uzyskany przy hydrolizie kwaśnej B-II potwierdzał budowę tego ostatniego.



5% wodny roztwór NaOH — połączenie A-IV jest trwałe w tym środowisku. Z roztworu uzyskanego po ogrzewaniu B-II udało się wyizolować produkt, który po kondensacji z aldehydem p-nitro-benzoesowym okazał się identyczny z pochodną p-nitro-benzylidenową 2-fenylimino-3-amino-4-fenyl-4-tiazoliny. Otrzymanie tiazoliny zarówno przy hydrolizie kwaśnej, jak i zasadowej wskazywało ostatecznie na strukturę B-II, jako 2-fenylimino-3-izonikotynoiloamino-4-fenyl-4-tiazoliny. Rzecz ciekawa, że A-IV i B-II przy ogrzewaniu z NaOH nie ulegają przemianom do oksodwiazolu, jak to miało miejsce w przypadku analogów 4-metylowych (A-II i B-I). Widać tutaj również wpływ rodnika fenylowego w położeniu 4- pierścienia tiazolinowego, hamujący hydrolizę wiązania N₃-C₄.

2. Roztwór metanolowy w obecności bezwodnego octanu sodu

Obecność octanu sodu w roztworze zmienia w sposób całkowicie nieoczekiwany bieg tej reakcji. Zamiast mieszaniny odpowiednich związków o strukturze A i B (jak to miało miejsce w przypadku chloroacetonu) otrzymano z bardzo dobrą wydajnością (80%) 5-(γ -pirydylo)-2-fenylamino-1,3,4-oksodwuazol:



Cyklizacji ulega tutaj tylko 4-fenyltiosemikarbazyd kwasu izonikotynowego, chociaż konieczna jest do tego obecność ω -chloroacetofenonu, który spełnia rolę akceptora siarki (sam tiosemikarbazyd ogrzewany z octanem sodu nie ulega zmianie). Próby uchwycenia związku przejściowego (S-fenacyl-izotiosemikarbazyd kwasu izonikotynowego) nie dały oczekiwanego rezultatu. Reakcja przebiega w sposób ciągły również w niskich temperaturach (do 0°C), przy czym bez względu na czas jej trwania otrzymywano z mieszaniny stale, chociaż z różną wydajnością, tylko oksodwuazol.

W piśmiennictwie można znaleźć jedynie dwie prace omawiające podobną cyklizację acylowych pochodnych tiosemikarbazydu pod wpływem połączeń chlorowcokarbonylowych do odpowiednich 1,3,4-oksodwuazoli. Jedna z nich [3] dotyczy otrzymywania 2-amino-5-R-1,3,4-oksodwuazolu (R = γ -pirydyl) w reakcji 1-acylo-tiosemikarbazydu z $\text{RR}_1\text{CH}(\text{Br})\text{CH}(\text{Br})\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ w obecności octanu sodu. Druga — reakcji 1-benzoilo-4-fenyltiosemikarbazydu z estrem etylowym kwasu chlorooctowego, również w obecności octanu sodu, prowadzącej do powstania 5-fenyl-2-fenylamino-1,3,4-oksodwuazolu, przy czym udało się tutaj otrzymać produkt przejściowy w postaci $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHNC}(\text{SCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5)\text{NHC}_6\text{H}_5$ (ogrzewanie substratów w roztworze etanolowym bez octanu sodu) [4].

Spotyka się także wiele innych reakcji, umożliwiających otrzymywanie 5-R-2-R₁-amino-1,3,4-oksodwuzoli [5—13]. Omawiana reakcja 4-fenylotiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z ω-chloroacetofenonem w obecności octanu sodu stanowi nową, prostą i bardzo wydajną metodę syntezy 5-(γ-pirydylo)-2-fenylamino-1,3,4-oksodwuzolu.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wyniki badań, przedstawione w części I i II niniejszej pracy, można zebrać w następujących punktach:

1. Reakcja 4-metylotiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z chloroacetonem i ω-chloroacetofenonem dostarcza połączeń o strukturze A (A-I i A-III).

2. Przebieg reakcji 4-fenylotiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego zależy w dużym stopniu od pH środowiska i użytego chloroketonu.

a) Reakcja z obydwoma chloroacetofenonami w roztworze metanolu (środowisko zakwaszone przez wydzielający się chlorowódór) dostarcza połączeń A i B: z chloroacetonem — A-II i B-I, z ω-chloroacetofenonem — A-IV i B-II. Jest to pierwszy zaobserwowany przypadek powstawania mieszaniny obu izometrycznych połączeń (A i B) przy kondensacji 1-acylowych pochodnych 4-fenylotiosemikarbazydu z α-chlorowcoketonami. Struktura produktów, otrzymywanych w tego typu reakcjach, zależy więc nie tylko od pH środowiska i rodzaju podstawnika w położeniu 4- tiosemikarbazydu, ale również od charakteru rodnika acyloвого (mniej lub bardziej kwasowego).

b) Cyklizacja w roztworze metanolu i w obecności bezwodnego octanu sodu ma zdecydowanie różny przebieg: z chloroacetonem otrzymuje się mieszaninę A-II i B-I, z ω-chloroacetofenonem — zupełnie nieoczekiwane, 5-(γ-pirydylo)-2-fenylamino-1,3,4-oksodwuzol.

3. Budowę połączeń A-I do A-IV ustalono drogą syntezy: chlorku izonikotynoilu z hydrazonem 3-R-4-R₁-tiazolonu-2 i hydrazydu kwasu izonikotynowego z odpowiednim 3-R-4-R₁-tiazolotiohem-2. Otrzymywanie produktów o strukturze A, również w reakcji hydrazydu kwasu izonikotynowego z 3-fenylotiosemikarbazydem-2, wskazuje na wpływ rodnika izonikotynoiloowego, blokującego przegrupowanie do izomerycznego połączenia B, jakie obserwuje się w analogicznym procesie z hydrazidem kwasu benzoowego.

4. Budowę połączeń B-I i B-II ustalono drogą hydrolizy kwaśnej i zasadowej (15% HCl i 5% NaOH), otrzymując produkty, których pochodne p-nitro-benzylidenu okazały się identyczne z pochodnymi uzyskanymi w reakcji aldehydu p-nitro-benzoowego z odpowiednią 2-fenylotiosemikarbazydem (R₁ = CH₃, C₆H₅).

5. Stwierdzono ciekawe, nie opisane dotychczas przegrupowania, jakim ulegają pochodne 4-metylowe typu A i B (A-II i B-I).

a) A-II ogrzewany w metanolu nasyconym gazowym chlorowodorem ulega częściowemu przegrupowaniu do B-I. B-I w tych samych warunkach daje częściowo A-II, przy czym zawartość związków w otrzymanej w obu przypadkach mieszaninie jest stała i wynosi A-II : B-I = 1 : 6.

b) B-I ogrzewany z 5% NaOH ulega całkowitej, a A-II tylko częściowej przemianie do 5-(γ -pirydylo)-2-feniloamino-1,3,4-oksodwuazolu.

6. Hydroliza kwaśna (15% HCl) 5-(γ -pirydylo)-2-feniloamino-1,3,4-oksodwuazolu dostarcza 5-(γ -pirydylo)-1,3,4-oksodwuazolonu-2.

Reakcje wymienione w punktach 2b, 5b i 6 mogą służyć jako nowe, nie opisane dotychczas metody otrzymywania odpowiednich związków.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. [4-fenilo-3-metylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazyd kwasu izonikotynowego (A-III)

a) 1,54 g 4-metylo-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego i 1,12 g ω -chloroacetofenonu w 10 ml metanolu ogrzewano do wrzenia 3 godz. Następnie roztwór oziębiono, wytrącony osad odsączono, przemyto benzenem, rozpuszczono w 150 ml gorącej wody z dodatkiem 5 ml metanolu i zobojętniono wodnym roztworem octanu sodu. Wydajność 1,09 g (49,3%). Po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu (metanol : woda = 2 : 1), bezbarwne płytki o t. t. 210—212°C.

Analiza:

Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4OS$ obliczono: 61,91% C, 4,54% H, 18,05% N.
otrzymano: 62,09% C, 4,34% H, 18,08% N.

b) Stop, otrzymany przez ostrożne ogrzanie 2,6 g 3-metylo-4-fenilo-tiazolionu-2 i 1,7 g siarczanu dwumetylowego, rozpuszczono w 15 ml etanolu, dodano 1,8 g trójetyloaminy, 3,43 g hydrazydu kwasu izonikotynowego i ogrzewano do wrzenia w ciągu 30 min. Następnie roztwór oziębiono, wytrącony osad odsączono, przemyto etanolem. Wydajność 2,19 g (56,5%). Po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu (punkt a) bezbarwne płytki o t. t. 210—212°C.

Analiza:

Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4OS$ obliczono: 18,05% N.
otrzymano: 18,00% N.

c) Stop, otrzymany jak w punkcie b, rozpuszczono w 7 ml etanolu, rozcieńczono równą objętością wody i silnie mieszając wkroplono 50 ml

20% roztworu wodzianu hydrazyny. Wytrącony olej wyekstrahowano 20 ml chloroformu, ekstrakt osuszono bezwodnym Na_2SO_4 , oddestylowano chloroform, początkowo pod normalnym, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały hydrazon 3-metylo-4-fenilo-tiazolonu-2 (2 g) rozpuszczono w 20 ml suchej pirydyny, dodano 2 g trójetyloaminy i 1,2 g świeżo przesublimowanego chlorowodoru chlorku kwasu izonikotynowego w 20 ml pirydyny. Całość ogrzewano 3 godz. w temp. 70—80°C, pozostawiono na 12 godz., odparowano pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadano 4 ml acetonu, zagotowano, oziębiono, osad odsączono, przemyto zimnym acetonem. Wydajność 0,9 g (29,8%). Po krystalizacji, jak w punkcie a, bezbarwne płytki o t. t. 210—212°C.

Analiza:

Dla wzoru $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ obliczono: 18,05% N.

otrzymano: 17,85% N.

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

2. [3,4-dwufenilo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-
-hydrazyd kwasu izonikotynowego (A-IV)
i 2-fenylimino-3-izonikotynoiloamino-4-
-fenylo-4-tiazolina (B-II)

Mieszaninę 3,7 g 4-fenylotiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego i 2,02 g ω -chloroacetofenonu w 35 ml metanolu ogrzewano do wrzenia, silnie mieszając, w ciągu 30 min. Następnie roztwór oziębiono, wytrącony osad odsączono, przemyto małą ilością zimnego metanolu i acetonu. Produkt zawieszono w 15 ml wody, dodano krystalicznego octanu sodu w dużym nadmiarze, mieszaninę dokładnie roztarto, pozostawiono na 1 godz., przesączono, przemyto wodą. Wydajność 3,35 g (frakcja a).

Przesącz metanology rozcieńczono wodą do pierwszego zmętnienia, zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu, osad odsączono, przemyto wodą. Wydajność 1,23 g (frakcja b). Frakcja a — całość przekrystalizowano z 95% metanolu z dodatkiem węgla kostnego. Roztwór silnie oziębiono, osad odsączono (1,46 g, frakcja c), przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 objętości, wytrącony osad odsączono (0,96 g, frakcja d), przesącz zadano nadmiarem wody, otrzymując frakcję e, 0,42 g. Frakcja d — zadano 10 ml zimnego 95% metanolu, pozostały po 2 godz. osad odsączono (0,66 g, frakcja f), przesącz zadano nadmiarem wody, otrzymując frakcję g, 0,25 g. Frakcje: b (1,23 g), c (1,46 g) i f (0,66 g) połączono razem i przekrystalizowano z 95% metanolu, otrzymując [3,4-dwufenilo-

2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazyd kwasu izonikotynowego (A-IV), o t. t. 190—192°C. Bezbarwne igły. Wydajność 2 g (39,5%).

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{21}H_{16}N_4OS$

obliczono: 67,71% C, 4,33% H, 15,04% N, 8,60% S.

otrzymano: 67,51% C, 4,22% H, 14,98% N, 8,86% S.

Fracje: e (0,42 g) i g (0,25 g) połączono razem i przekrystalizowano z benzenu. Po wysuszeniu w temp. 100°C nad P_2O_5 pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano 2-fenylloimino-3-izonikotynoiloamino-4-fenyl-4-tiazolinę (B-II), o t. t. 194—196°C. Wydajność 0,47 (9,2%).

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{21}H_{16}N_4OS$

obliczono: 67,71% C, 4,33% H, 15,04% N, 8,60% S.

otrzymano: 67,67% C, 4,66% H, 14,91% N, 8,60% S.

Mieszanina ze związkami A-IV topi się z depresją (140°C).

3. [3,4-dwufenyl-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazyd kwasu izonikotynowego (A-IV)

a) Mieszaninę 1,68 g 3,4-dwufenyl-tiazolotionu-2 [1] i 0,8 g siarczanu dwumetylowego ogrzano ostrożnie do całkowitego rozpuszczenia osadu. Otrzymany stop rozpuszczono w 10 ml ciepłego etanolu, dodano 0,85 g trójetyloaminy oraz 1,71 g hydrazydu kwasu izonikotynowego i ogrzewano do wrzenia 30 min. Następnie roztwór oziębiono, wytrącony osad odsączono, przemyto etanolem, zawieszono w 15 ml wody, mieszaninę zagotowano i sączono na gorąco. Wydajność 1,9 g (82,5%). Po krystalizacji z etanolu bezbarwne igły o t. t. 190—192°C.

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{21}H_{16}N_4OS$ obliczono: 67,71% C, 4,33% H, 15,04% N.

otrzymano: 67,50% C, 4,25% H, 15,02% N.

b) 1,3 g hydrazonu 3,4-dwufenyl-tiazolotionu-2 [1] rozpuszczono w 15 ml suchej pirydyny, dodano 1,3 g trójetyloaminy, a następnie porcjami roztwór 0,9 g chlorowodoru chloru kwasu izonikotynowego w 15 ml pirydyny. Dalej postępowano jak w punkcie 1c. Wydajność 1,75 g (96,6%). Po krystalizacji z etanolu bezbarwne igły o t. t. 190—192°C.

A n a l i z a:

Dla wzoru $C_{21}H_{16}N_4OS$ obliczono: 15,04% N.

otrzymano: 14,85% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanymi w punktach 2 i 3a topi się bez depresji.

4. Reakcje [3,4-dwufenylo-2,3-dwuhydro-
-tiazolideno-(2)]-hydrazynu kwasu
izonikotynowego (A-IV)

15% wodny roztwór HCl: 2-fenyloimino-3-amino-4-fenylo-4-tiazolina. Roztwór 1 g związku A-IV w 20 ml 15% HCl ogrzewano 1 godz. do wrzenia, oziębiono, dodano małą ilość węgla kostnego, przesączono i zobojętniono stężonym amoniakiem do $pH = 7$. Wytrącony osad odsączono i powtórzono kolejno wszystkie czynności. Wydajność 0,17 g (23,9%). Po krystalizacji z etanolu bezbarwne kryształy o t. t. 196—198°C.

Analiza:

Dla wzoru $C_{15}H_{13}N_3S$ obliczono: 11,99% S.
otrzymano: 12,14% S.

Mieszanina z 2-fenyloimino-3-amino-4-fenylo-4-tiazoliną otrzymaną według H ü n i g a [1] topi się bez depresji.

Pochodna p-nitro-benzylidenowa. Mieszaninę 0,17 g tiazoliny i 0,1 g aldehydu p-nitro-benzoowego w 6 ml metanolu ogrzewano do wrzenia 7 godz., oziębiono, osad odsączono, przemyto metanolem. Wydajność 0,12 g (48%). Po krystalizacji z mieszaniny: etanol : 2-metoksy-etanol = 2 : 1, czerwone igły o t. t. 163—164°C.

Analiza:

Dla wzoru $C_{22}H_{16}N_4O_2S$ obliczono: 13,99% N.
otrzymano: 14,10% N.

Mieszanina z pochodną p-nitro-benzylidenową, otrzymaną według H ü n i g a [1], topi się nie wykazując depresji.

5. Reakcje 2-fenyloimino-3-izonikotynoiloamino-
-4-fenylo-4-tiazoliny (B-II)

a) 15% wodny roztwór HCl: — 2-fenyloimino-3-amino-4-fenylo-4-tiazolina. 1 g związku B-II rozpuszczono w 20 ml 15% HCl i postępowano jak w punkcie 4. Wydajność 0,28 g (39,4%). Odpowiednie mieszaniny z 2-fenyloimino-3-amino-4-fenylo-4-tiazoliną oraz jej pochodną p-nitro-benzylidenową, otrzymanymi w punkcie 4, topią się bez depresji.

b) 10% wodny roztwór NaOH: 2-fenyloimino-3-amino-4-fenylo-4-tiazolina. 1 g związku B-II w 20 ml 10% NaOH ogrzewano do wrzenia 3 godz., oziębiono, osad odsączono, przemyto dokładnie wodą. Wydajność 0,4 g (56,3%). Dalej postępowano jak w punkcie 4. Odpowiednie mieszaniny z 2-fenyloimino-3-amino-4-fenylo-4-tiazoliną oraz

z jej pochodną p-nitro-benzylidenową, otrzymanymi w punkcie 4, topią się bez depresji.

6. 5-(γ -pirydylo)-2-fenyloamino- -1,3,4-oksodwuzol

Mieszaninę 3 g 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego, 1,64 g ω -chloroacetofenonu i 2 g bezwodnego octanu sodu w 20 ml metanolu ogrzewano do wrzenia, silnie mieszając, w ciągu 1 godz. Następnie roztwór z wytrąconym osadem oziębiono, osad odsączono i przemyto metanolem. Po krystalizacji z etanolu bezbarwne blaski o t. t. 222—223°C. Wydajność 2,1 g (80%).

Analiza:

Dla wzoru $C_{13}H_{10}N_4O$ obliczono: 65,53% C, 4,53% H, 23,51% N.
otrzymano: 65,76% C, 4,42% H, 23,60% N.

Mieszanina ze związkiem otrzymanym według Gehlena (cz. I, punkt 7), topi się bez depresji.

ANALIZA SPEKTROFOTOMETRYCZNA

Celem badań spektrofotometrycznych w nadfiolecie i podczerwieni było przede wszystkim potwierdzenie struktury B, przyjętej dla związków B-I i B-II.

Spektroskopia w nadfiolecie

Pomiary przeprowadzono przy pomocy spektrofotometru samopiszącego JPS-3, firmy Hitachi, stosując roztwory etanolowe badanych związków. Jako wzorców użyto porównywalne pary pochodnych aldehydu nikotynowego typu A i B (A-2 i B-2, oraz A-3 i B-3) [14] i dodatkowo odpowiednie pochodne β -pirydynowe (A-1 i A-V β) i γ -pirydynowe (A-1 γ i A-V) [15].

Pochodne aldehydowe (tab. 1)

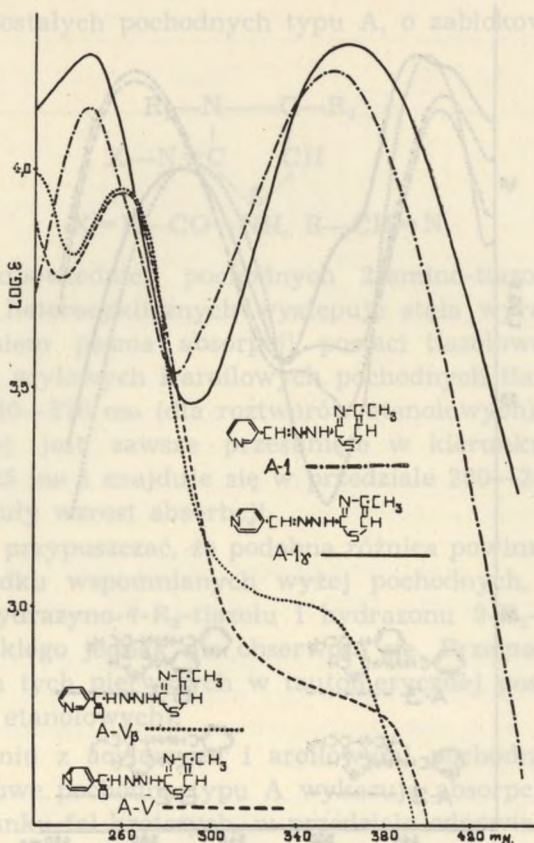
Wszystkie związki o strukturze A dają bardzo podobne widma o dwóch pasmach:

pierwsze w zakresie krótkofalowym, $\lambda_{\max} = 244\text{—}246\text{ m}\mu$;

drugie w zakresie długofalowym, $\lambda_{\max} = 355\text{—}384\text{ m}\mu$.

λ_{\max} pierwszego pasma zachowuje stałą wartość bez względu na rodzaj podstawnika w położeniu 3- i 4- pierścienia tiazolowego (H, CH_3 lub C_6H_5 , ryc. 2 i 3). Zamiana rodnika β -pirydylowego na γ -pirydylowy (A-1 i A-1 γ) nie powoduje również zmian wartości λ_{\max} , zwiększa się tylko absorpcja w tym przedziale. W widmach związków A-2 i A-3, po-

Widma pochodnych pirydoilowych typu A charakteryzują się obecnością tylko jednego pasma w obszarze krótkofalowym, przy czym λ_{\max} jest również praktycznie jednakowe (260–261 m μ , ryc. 1 i 2) bez względu na rodzaj R (β - lub γ -pirydył), R₁ i R₂ (H, CH₃, C₆H₅). λ_{\max} związku A-IV jest nieznacznie przesunięte w kierunku fal dłuższych (266 m μ). Wytłumaczyć to można obecnością aż dwóch rodników fenylo- wych w cząsteczce.

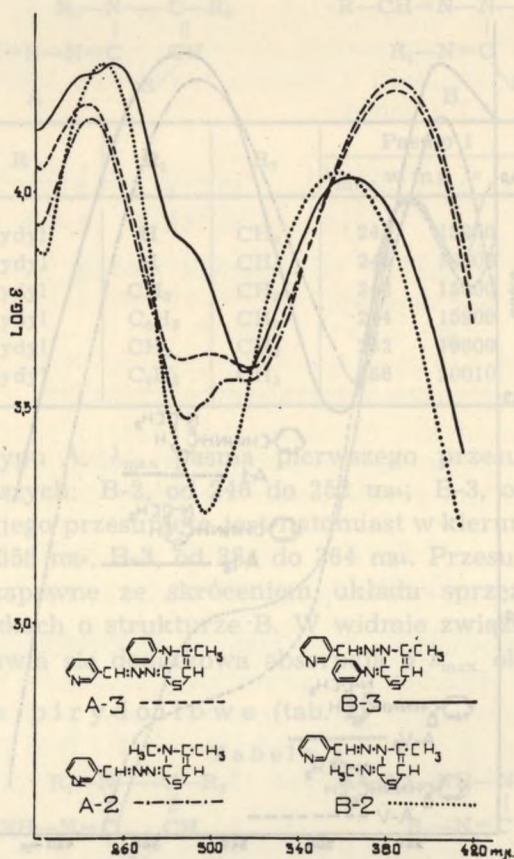


Ryc. 2. Widma w nadfiolecie związków A-I, A-I γ , A-V, A-V β

Porównanie widm pochodnych A i B (A-II i B-I, oraz A-IV i B-II) pozwala na stwierdzenie zmian podobnych do tych, jakie obserwuje się w przypadku pasma pierwszego pochodnych aldehydowych. Związki B-I i B-II wykazują jednakową absorpcję o $\lambda_{\max} = 281$ m μ , przesuniętym wyraźnie w kierunku fal dłuższych. W paśmie związku B-I, posiadającym ten sam układ 2-fenylomino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny, jak pochodna aldehydowa B-3, obserwuje się również dodatkową absorpcję

o λ_{\max} ok. 246 m μ . Wyniki te wskazują na podobieństwo związków szeregu A i B, a tym samym potwierdzają strukturę założoną dla B-I i B-II.

Różnice w widmach pochodnych aldehydowych i pirydoilowych (A i B) znajdują swoje odbicie w układzie wiązań. W pochodnych aldehydowych wiązania sprzężone przebiegają przez całą cząsteczkę, przy czym wszystkie związki charakteryzują się określoną barwą (od jasnożółtej

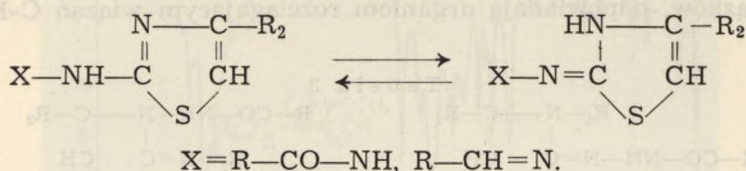


Ryc. 3. Widma w nadfiolecie związków A-2, A-3, B-2, B-3

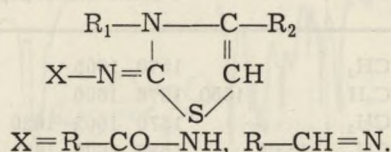
do pomarańczowej). Wprowadzenie grupy karbonylowej na miejsce metinowej w pochodnych pirydoilowych powoduje rozdzielenie systemu sprzężonego na dwa niezależne układy, co przejawia się w występowaniu tylko jednego pasma w części krótkofalowej widma.

Ciekawie przedstawia się porównanie widm pochodnych aldehydowych A-1 i A-1 γ oraz pirydoilowych A-V β i A-V, w których obecność

układu tiazolowego z nie podstawionym atomem azotu umożliwia występowanie dwóch postaci tautomerycznych:



z widmami pozostałych pochodnych typu A, o zablokowanej strukturze tiazolinowej



W widmach odpowiednich pochodnych 2-amino-tiazolu ($\text{X} = \text{R} \text{---} \text{CO} \text{---}$) i innych amin heterocyklicznych występuje stała wyraźna różnica pomiędzy położeniem pasma absorpcji postaci tiazolowej i tiazolinowej [16, 17]. Pasma acylowych i aroilowych pochodnych tiazolu leży zawsze w przedziale 260—270 $\text{m}\mu$ (dla roztworów etanolowych). Pasma pochodnej tiazolinowej jest zawsze przesunięte w kierunku dłuższych fal, średnio o 20—25 $\text{m}\mu$ i znajduje się w przedziale 280—290 $\text{m}\mu$. Towarzyszy temu z reguły wzrost absorpcji.

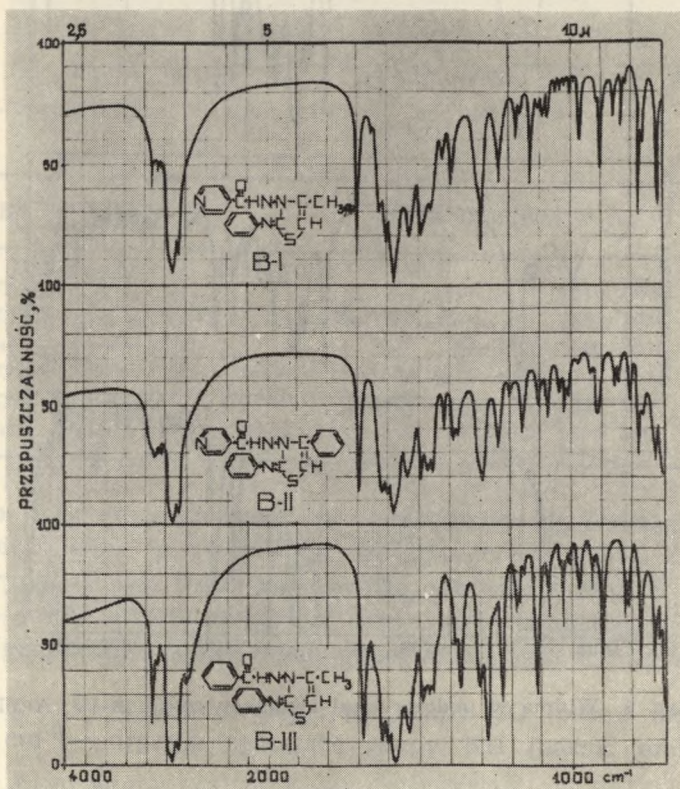
Można było przypuszczać, że podobna różnica powinna wystąpić również w przypadku wspomnianych wyżej pochodnych, zwłaszcza pirydoilowych, 2-hydrazyno-4- R_2 -tiazolu i hydrazonu 3- R_1 -4- R_2 -tiazolonu-2. Przesunięcia takiego jednak nie obserwuje się. Przemawiać to może za występowaniem tych pierwszych w tautomerycznej postaci tiazolinowej (w roztworach etanolowych).

W porównaniu z acylowymi i aroilowymi pochodnymi 2-imino-tiazoliny pirydoilowe pochodne typu A wykazują absorpcję o λ_{max} przesuniętym w kierunku fal krótszych, w przedziale odpowiadającym pochodnym 2-amino-tiazolu (260—270 $\text{m}\mu$). Absorpcję w przedziale charakterystycznym dla pochodnych tiazolinowych (280—290 $\text{m}\mu$) wykazują natomiast pochodne pirydoilowe typu B.

Spektroskopia w podczerwieni

Pomiary związków A-II, A-IV, B-I i B-II przeprowadzone spektrofotometrem UR-10 firmy C. Zeiss (Jena), stosując zawiesiny w oleju parafinowym (nujol). Jako wzorców użyto parę pochodnych benzoilowych typu A (A-VI) i B (B-III), otrzymanych według H ü n i g a [1]. Wyniki

wiadające drganiom rozciągającym grupy C=N. Wchodzi ona w skład obu struktur (A i B), jednak w widmach A-II i A-IV brak jest absorpcji w tym przedziale.



Ryc. 5. Widma w podczerwieni związków B-I, B-II, B-III

Zmiany w widmach wszystkich porównywanych połączeń, wskazujące na określoną zależność od struktury (A lub B), stwierdzić można w przedziale $1650\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ (pasmo amidowe I, tab. 4). Pasma grupy karbonylowej związków B wykazuje charakterystyczne przesunięcie w kierunku większych liczb falowych w porównaniu z odpowiednim związkiem A (ok. $30\text{--}35\text{ cm}^{-1}$). Wyniki te, podobnie jak pomiary w nadfiolecie, potwierdzają podobieństwo budowy związków szeregu A i B, a tym samym związków B-I i B-II.

BADANIA IN VITRO

Związki A-I, A-II, A-IV i B-I przebadano pod względem ich aktywności bakteriostatycznej na szczepach z rodzaju: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*,

Salmonella typhi, *Shigella flexneri dysenteriae*, *Corynebacterium diphtheriae* (szczep PW₃), *Bacterium pyocyaneus*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus anthracis*.

Tabela 5

Związek	Stężenie hamujące w γ /ml	
	bez surowicy	z surowicą
A-I	500	1000
A-II	125	1000
A-III	250	500

W badaniach tych wszystkie połączenia okazały się nieaktywne. Związki: A-I, A-II i A-III wykazały słabą aktywność tuberkulostatyczną (szczep H₃₇Rv) — tab. 5. Związek A-II wykazał również działanie hamujące rozwój *Trichomonas vaginalis* na podłożu Pawłowa, przy stężeniu 1000 γ /ml.

*
* *
*

Większość badań opisanych w części I i II niniejszej pracy wykonana została w Pracowni Związków Przeciwgruźliczych Wszechzwiązkowego Naukowo-Badawczego Chemiczno-Farmaceutycznego Instytutu im. S. Ordżonikidze w Moskwie. Kierownik: prof. M. N. Szczukina. Badania spektrofotometryczne — w Pracowni Chemii Fizycznej. Kierownik: prof. J. N. Szejnker. Badania *in vitro* — w Pracowni Chemoterapii. Kierownik: członek korespondent Akademii Nauk ZSRR, prof. G. N. Pierszin.

PIŚMIENNICTWO

1. Hünig S. i współprac.: J. prakt. Chem., **280**, 264 (1959).
2. Biliński S., Matysik J.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, sectio AA **XXIII** 16 (1968).
3. Lora Tamayo M.: Bull. Soc. chim. France, 259 (1954).
4. Masaki Ohta i współprac.: Nippon Kagaku Zasshi, **82**, 1530 (1961).
5. Gehlen H. i współprac.: Liebigs Ann. Chem., **660**, 144 (1962).
6. Греков А. П. и сотр.: Журнал общей химии, **30**, 3802 (1960).
7. Греков А. П.: Журнал общей химии, **30**, 3240 (1960).
8. Moeckel K.: Z. Chem., **4**, 388 (1964).
9. Silberg A. i współprac.: Acad. rep. populare Romine, Filiala Cluj, Studii cercetari chim., **10**, 151 (1959).
10. Греков А. П.: Методы получения хим. реактивов и препаратов, **7**, 92 (1963).

11. Najer H. i współprac.: Compt. rend., **259**, 2668 (1964).
12. Huisgen R. i współprac.: Ber., **91**, 1555 (1961).
13. Patent francuski M 3573, 2 XI 1965, C. A., **64**, 5106f (1966).
14. Biliński S., Bielak L.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, sectio AA, **XXIII**, 15 (1968).
15. Biliński S., Moszew J., Urban T.: Bull. Acad. Pol. sci. Chim., **13**, 393 (1965).
16. Шейнкер Ю. Н. и сотр.: Журнал физ. химии, **31**, 1745 (1957).
17. Шейнкер Ю. Н. и сотр.: Журнал физ. химии, **33**, 2096 (1959).

РЕЗЮМЕ

Исследована реакция конденсации 4-R-тиосемикарбазида изоникотиновой кислоты ($R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$) с ω -хлорацетофеноном.

1. $R = \text{CH}_3$. Образуется соединение A-III.

2. $R = \text{C}_6\text{H}_5$.

a) В среде метанола. Получается смесь изомерных соединений A-IV и B-II.

b) В присутствии безводного CH_3COONa . Неожиданно получено производное 1,3,4-оксидиазола.

3. Представлены результаты спектрального анализа (УФ и ИК).

4. Исследовано антибактериальное действие синтезированных соединений.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Kondensationsreaktion von 4-R-Thiosemikarbazid der Isonikotinsäure und ω -Chlorazetophenon untersucht.

1. $R = \text{CH}_3$. Es entsteht die Verbindung A-III.

2. $R = \text{C}_6\text{H}_5$.

a) In Methanollösung. Es entsteht ein Gemisch von isomeren Verbindungen A-IV und B-II.

b) In Gegenwart von wasserfreiem CH_3COONa . Völlig unerwartet wurde ein Oxodiazol-1,3,4-Derivat erhalten.

3. Die ergebnisse der Spektrophotometrischen Analyse (Ultraviolet und Infrarot) wurden dargestellt.

4. Es wurde die bakterio-statische Wirkung der erhaltenen Verbindungen untersucht.