

Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Wydziału Farmaceutycznego AM w Lublinie

BOŻENA MODZELEWSKA

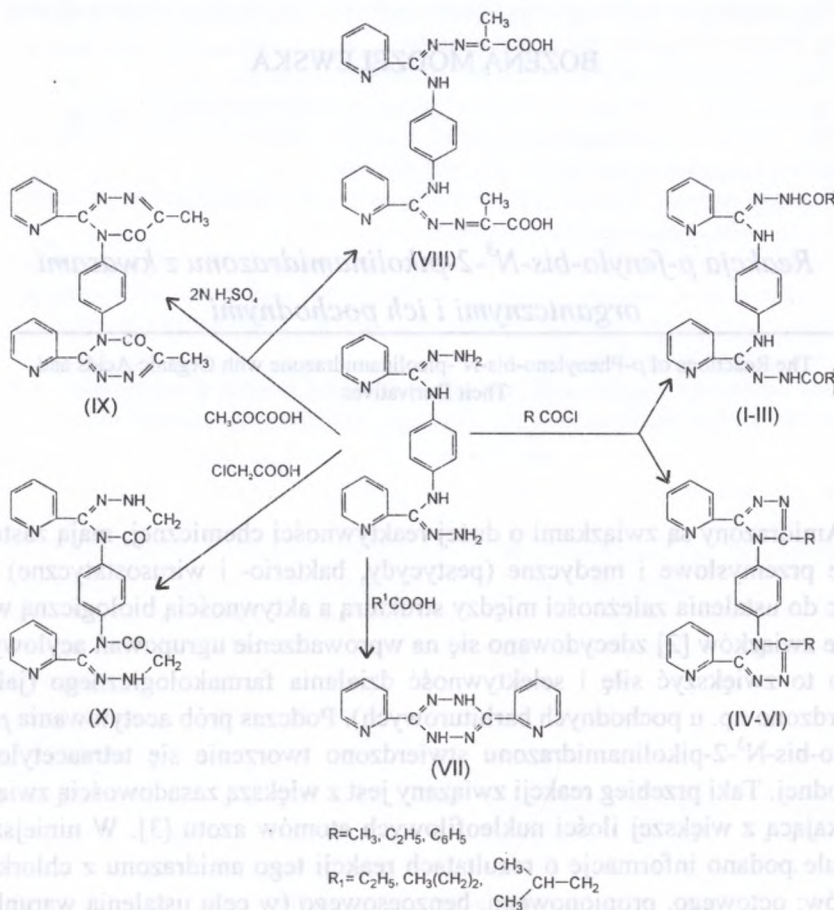
*Reakcja p-fenylo-bis-N³-2-pikolinamidrazonu z kwasami
organicznymi i ich pochodnymi*

The Reactions of *p*-Phenylene-bis-N³-picolinamidrazone with Organic Acids and
Their Derivatives

Amidrazony są związkami o dużej reaktywności chemicznej, mają zastosowanie przemysłowe i medyczne (pestycydy, bakterio- i wirusostatyczne) [1]. Dążąc do ustalenia zależności między strukturą a aktywnością biologiczną w tej grupie związków [2] zdecydowano się na wprowadzenie ugrupowań acylowych. Miało to zwiększyć siłę i selektywność działania farmakologicznego (jak to stwierdzono np. u pochodnych barbiturowych). Podczas prób acetylowania *p*-fenyleno-bis-N³-2-pikolinamidrazonu stwierdzono tworzenie się tetraacetylowej pochodnej. Taki przebieg reakcji związany jest z większą zasadowością związku wynikającą z większej ilości nukleofilowych atomów azotu [3]. W niniejszym artykule podano informację o rezultatach reakcji tego amidrazonu z chlorkami kwasów: octowego, propionowego, benzoesowego (w celu ustalenia warunków tworzenia się diacetylowych pochodnych) oraz z kwasami: propionowym, masłowym i izowalerianowym, pirogronowym i chlorooctowym.

Działając wymienionymi powyżej chlorkami kwasowymi na amidrazon w temperaturze 0°C otrzymano związki (I–III). Te same produkty, zmieszane w temperaturze pokojowej, dawały związki (IV–VI). Kwasy propionowy, masłowy, izowalerianowy w reakcji z amidrazonem we wrzącym metanolu dawały związek (VII). W warunkach opisanych przez D o r n o w a [4] reakcja amidrazonu z kwasem pirogronowym doprowadziła do powstania związków (VIII) lub

(IX). Ogrzewając amidrazon z kwasem chlorooctowym w wodzie otrzymano związek (IX). Związek (III) został wysłany do Merck Sharp and Dohme Research Laboratories New Jersey w celu wykonania testów farmakologicznych. Przebieg reakcji przedstawiono na rycinie 1.



Ryc. 1. Przebieg reakcji amidrazonu z kwasami i pochodnymi kwasowymi

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Widma IR wykonano spektrofotometrem specord IR-75 w KBr. Widma ^1H NMR wykonano spektrofotometrem tesla BS-567A (100 MHz).

1. *p*-Fenyleno-bis-(N¹-acylo-N³-2-pikolinamidrazony) (I-III)

Otrzymywanie związków (I-II)

0,05 mola amidrazonu rozpuszczono w 15 cm³ pirydyny. Całość oziębiono do temperatury 0°C, wdroplono stechiometryczną ilość chlorku acetylu lub propionylu, pozostawiono w lodzie na 1 h.

Wydzielony osad odsączono, dodano 5 cm³ wody. Powstał roztwór, który zobojętniono nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla potasu. Wydzielony osad odsączono i oczyszczono przez krystalizację z metanolu.

Otrzymywanie związku (III)

1,6 g (0,05 mola) amidrazonu rozpuszczono w 15 cm³ DMF. Całość oziębiono do temperatury 0°C i wdroplono 1,4 g (0,1 mola) chlorku benzoilu, pozostawiono w temperaturze pokojowej na 72 h. Po tym czasie dodano 2% wodny roztwór ługu sodowego, a wydzielony osad odsączono. W celu oczyszczenia osad rozpuszczono w 1 N kwasie solnym, odsączono od zanieczyszczeń, a przesącz zobojętniono nasyconym wodnym roztworem kwaśnego węgla potasu.

2. *p*-Fenyleno-bis-(3-/2-pirydylo-/-5-podstawione-1,2,4-triazole) (IV-IV)

Otrzymywanie związków (IV-V)

1,6 g (0,05 mola) amidrazonu rozpuszczono w 15 cm³ pirydyny i dodano w temperaturze pokojowej 0,1 mola chlorku acetylu lub propionylu. Całość pozostawiono na 1 tydzień. Wydzielony osad odsączono i przepłukano wrzącym etanolem. Wydzielony osad odsączono i przepłukano wrzącym etanolem.

Otrzymywanie związku (VI)

1,6 g (0,05 mola) amidrazonu rozpuszczono w 15 cm³ pirydyny i wdroplono w temperaturze pokojowej 1,4 g (0,1 mola) chlorku benzoilu. Mieszaninę po upływie 24 h ogrzewano przez 1 h w kolbce pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej. Wydzielony osad odsączono i przepłukano wrzącym etanolem. Związek nie rozpuszcza się w etanolu, acetonie, pirydynie i DMF.

3. 3,6-di-2-pirydylo-1,2,4,5-dihydro-tetrazyna (VII)

1,6 g (0,05 mola) amidrazonu zawieszono w 20 cm³ metanolu, dodano 0,1 mola kwasu propionowego, masłowego lub izowalerianowego. Całość utrzymywano przez 6 h we wrzeniu w kolbce pod chłodnicą zwrotną. Wydzielony osad odsączono i oczyszczono przez krystalizację z etanolu.

4. *p*-Fenyleno-bis-/*N*¹-karboksyetylideno-*N*³-2-pikolinamidrazon (VIII)

1,6 g (0,05 mola) amidrazonu zawieszono w 15 cm³ wody. Całość lekko ogrzewano na łaźni wodnej i wkroplono 0,8 g (0,1 mola) kwasu pirogronowego, pozostawiono na 24 h w temperaturze pokojowej. Wydzielony osad odsączono i oczyszczono przez krystalizację z wody.

5. *p*-Fenyleno-bis-(3-/2-pirydylo/-5-okso-6-metylo-4,5-dihydro-1,2,4-triazyna) (IX)

1,6 g (0,05 mola) amidrazonu rozpuszczonego w 5 cm³ 2 N kwasu siarkowego i 0,8 g (0,1 mola) kwasu pirogronowego pozostawiono na 50 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie zanieczyszczenia odsączono, a przesącz zobojętniono 2% wodnym roztworem ługu sodowego. Wydzielony osad oczyszczono przez krystalizację z wody.

6. *p*-Fenyleno-bis-(3-/2-pirydylo/-5-okso-1,6-dihydro-1,2,4-triazyna) (X)

1,6 g (0,05 mola) amidrazonu rozpuszczono w 10 cm³ 10% wodnego roztworu kwasu chlorooctowego. Całość utrzymywano przez 15 min. we wrzeniu w kolbce pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu wydzielony osad odsączono i oczyszczono przez krystalizację z wody.

Wzory sumaryczne i bliższą charakterystykę nowo otrzymanych połączeń podano w tabeli 1.

Tabela 1. Wzory sumaryczne i charakterystyka połączeń (I–X)

Nr związku	R	Wzór sumaryczny m.cz.	Wydajność, w [%]	T _m w [°C]	Analiza %			IR cm ⁻¹ (KBr)	¹ HNMR (DMSO)
					pierwiotek	obliczono	otrzymano		
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	CH ₃	C ₂₂ H ₂₂ N ₈ O ₂ 430,22	60	140	C	61,39	61,58	3212 NH	2,3(s,6H,2CH ₃) 6,6–9,0(12H arom. 2H,2NH) 10,0(s,2H,2NH) 11,0(s,2H,2NH)
II	C ₂ H ₅	C ₂₄ H ₂₆ N ₈ O ₂ 458,24	50	150	C	62,88	62,39	3220 NH	1,1–1,3(t,3H,2CH ₃) 3,6–3,7(m,4H,2CH ₂) 6,6–8,5(m,12H arom. 2H,2NH) 10,0(s,2H,2NH) 11,0(s,2H,2NH)
III	C ₆ H ₅	C ₃₂ H ₂₆ N ₈ O ₂ 554,32	45	280	C	69,31	69,72	3280 NH	6,8–8,6(m,22H arom. 2H,2NH) 10,0(s,2H,2NH) 10,5(s,2H,2NH)
IV	CH ₃	C ₂₂ H ₁₈ N ₈ 394,22	40	—	C	66,98	66,50	3050 CH	2,2(s,6H,2CH ₃) 6,9–9,2 (m,12H arom.)
V	C ₂ H ₅	C ₂₄ H ₂₂ N ₈ 422,24	40	—	C	68,24	68,69	3050 CH	1,1–1,3(t,6H,2CH ₃) 3,6–3,7(m,4H,2CH ₃) 7,0–7,8(m,12H arom.)

Tab. 1. - cd.

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10
VI	C_6H_5	$C_{32}H_{22}N_8$ 446,51	50	—	C H N	74,11 4,22 21,66	74,20 4,00 21,32	3000 arom.	6,7-7,9(m,22H arom.)
VII		$C_{12}H_{10}N_6$ 238,12		180	C H N	60,50 4,20 35,29	59,89 4,00 35,00	3300 3050 arom.	7,4-8,6(m,8H arom.) 9,0(s,2H,2NH)
VIII		$C_{24}H_{22}N_8O_4$ 222,13	45	160	C H N	58,92 4,20 23,23	58,34 4,07 23,48	3351 3056 1744 1283	1,8(s,6H,2CH ₃) 11,8(s,4H,sCOOH) 6,8-7,9(m,12H arom.) 9,9(s,2H,2NH)
IX		$C_{24}H_{18}N_8O_2$ 446,24	35	200	C H N	63,67 4,03 25,11	64,04 4,36 25,36	3030 2980 1673	2,2(s,6H,2CH ₃) 6,8-7,9(m,12H arom.)
X		$C_{22}H_{18}N_8O_2$ 426,22	40	190	C H N	61,97 4,22 26,29	62,28 4,05 25,73	3315 3056 1674	4,2(d,4H,2CH ₂) 6,8-8,2(m,12H arom.) 14,0(s,2H,2NH ₂)

LITERATURA

- [1] Neilson D.G., Roger R., Heatlie J.W.M., Newlandst L.R., *Chem. Rev.*, 70, 151 (1970).
- [2] Modzelewska B., *Acta Polon. Pharm.* (w druku).
- [3] Modzelewska B., *Ann. UMCS, Sec. AA*, 46/47, 62 (1991/1992).
- [4] Dornow A., Menzel H., *Ber.*, 97, 2185 (1964).

SUMMARY

The reaction of *p*-phenylene-bis- N^3 -2-picolinamidrazone with acetic, propionic, benzoic chloride. Propionic, butanoic, chloroacetic acid and pyrogronic acid were investigated.

