

Katedra i Zakład Chemii Ogólnej. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: doc. dr hab. Stanisław Biliński

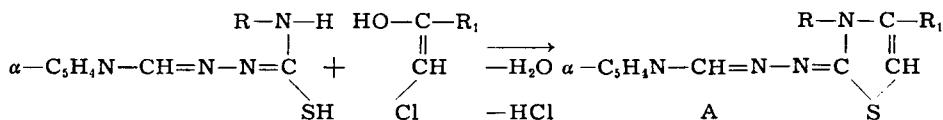
Stanisław BILIŃSKI, Lidia BIELAK

**O kondensacji 4-R-tiosemikarbazonów aldehydów pirydynowych z  $\alpha$ -chlorowcoketonami. III. Kondensacja 4-R-tiosemikarbazonu aldehydu pikolinowego z chloroacetonem i  $\omega$ -chloroacetofenonem**

Конденсация 4-R-тиосемикарбазонов пиридиновых альдегидов с  $\alpha$ -хлоркетонами.  
III. Конденсация 4-R-тиосемикарбазона пикколинового альдегида с хлорацетоном и  $\omega$ -хлорацетофеноном

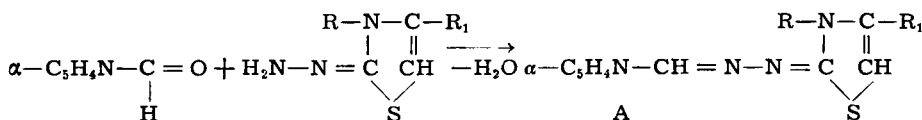
Condensation of 4-R-thiosemicarbazones of Pyridine Aldehydes with  $\alpha$ -halogenketones. III. Condensation of Picolinaldehyde 4-R-thiosemicarbazone with Chloroacetone and  $\omega$ -chloroacetophenone

Aktywność bakteriostatyczna niektórych z opisanych w części II połączeń szeregu  $\gamma$ -pirydylowego (1) a zwłaszcza silne działanie hamujące rozwój wirusów grypy A, A<sub>2</sub> i B spowodowało nasze zainteresowanie odpowiednimi połączeniami  $\alpha$ pirydylowymi. Związki typu A podobnie jak szereg analogów  $\beta$  i  $\gamma$  otrzymano drogą kondensacji 4-R-tiosemikarbazonu aldehydu pikolinowego (R = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) z chloroacetonem i  $\omega$ -chloroacetofenonem.

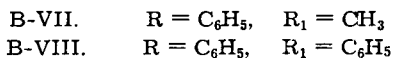
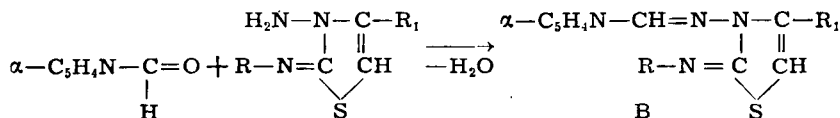


- |        |                                     |  |
|--------|-------------------------------------|--|
| A-IX.  | R = CH <sub>3</sub> ,               | R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub>               |
| A-X.   | R = CH <sub>3</sub> ,               | R <sub>1</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |
| A-XI.  | R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , | R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub>               |
| A-XII. | R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , | R <sub>1</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |

oraz w reakcji aldehydu pikolinowego z odpowiednim hydrazonem 3-R-4-R<sub>1</sub>-tiazolonu-2.

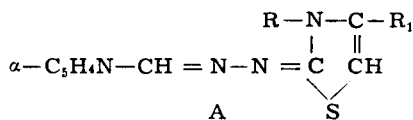


Z połączeń typu B udało się uzyskać tylko trzy związki.



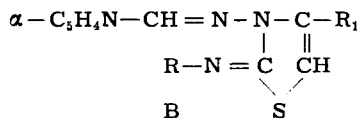
Dwa z nich: B-VII i B-VIII zostały zidentyfikowane w postaci wolnych zasad, trzeci B-IX jedynie w postaci pochodnej acetylowej i benzoilowej. Wszystkie omawiane związki przedstawione są w tab. 1 i 2.

Tabela 1



Związek	R	R <sub>1</sub>	t.t.
A-IX	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	129-131
A-X	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	118-120
A-XI	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	142-144
A-XII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	230-232

Tabela 2



Związek	R	R <sub>1</sub>	t.t.
B-VII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	173-175°C
B-VIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	137-139°C

#### CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

[3,4-dwumetylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazon aldehydu pikolinowego (A-IX).

## 1. Chl o r o w o d o r e k

Zawiesinę 14,2 g 4-metylo-tiosemikarbazonu aldehydu pikolinowego (2) i 24 g chloroacetonu w 80 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 7 godz. Następnie roztwór oziębiono, zadano nadmiarem eteru. Wytrącony osad odsączono. Wydajność 17,1 g (91%). Po krystalizacji z propanolu żółte blaszki o t.t. 196—198°C.

Analiza: Dla wzoru  $C_{11}H_{12}N_4S \cdot HCl$  obliczono: 20,84% N  
otrzymano: 20,77% N

## 2. W o l n a z a s a d a

a) Roztwór 2 g chlorowodoru w 50 ml wody zobojętniono stężonym amoniakiem. Wytrącony osad odsączono i przemyto dokładnie wodą. Wydajność ilościowa. Po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu metanol:woda=1:2) żółte kostki o t.t. 129—131°C.

Analiza: Dla wzoru  $C_{11}H_{12}N_4S$  obliczono: 56,86% C, 5,20% H, 24,12% N  
otrzymano: 56,81% C, 5,02% H, 24,33% N

b) 1,8 g dwumetylo-tiazolotyonu-2 (3) stopniowo ostrożnie z 1,6 g siarczanu dwumetylowego. Klarowny stop rozpuszczono w 7 ml etanolu, rozcieńczono równą objętością wody i przy ciągłym mieszaniu wkropiono 50 ml 20% wodzianu hydrazyny. Otrzymany roztwór zakwaszono 50 ml lodowatego kwasu octowego, dodano 2 g aldehydu pikolinowego, ogrzano do temp. 70°C, oziębiono i zobojętniono stężonym amoniakiem. Wytrącony osad odsączono, przemyto dokładnie wodą. Wydajność 1,64 g (56% w przeliczeniu na tion). Po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu (jak w punkcie a) żółte kostki o t.t. 129—131°C. Mieszanina ze związkiem otrzymanym w punkcie a topi się bez depresji.

**[4-fenyl-3-metylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-hydrazon aldehydu pikolinowego (A-X).**

## 1. Chl o r o w o d o r e k

Zawiesinę 14 g 4-metylo-tiosemikarbazonu aldehydu pikolinowego i 11,2 ω-chloroacetofenonu w 60 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 8 godz. Roztwór z wytrąconym osadem odsączono i przemyto zimnym metanolem. Wydajność 17,6 g. Surowy produkt zadano 50 ml wody, zagotowano i przesączono na gorąco. Po oziębieniu otrzymano 13,75 g (64,8%) chlorowodoru (żółte blaszki) o t.t. 222—224°C.

Analiza: Dla wzoru  $C_{16}H_{14}N_4S \cdot HCl$  obliczono: 16,93% N  
otrzymano: 17,20% N

## 2. W o l n a z a s a d a

a) 2 g chlorowodoru rozpuszczono w 20 ml wody i zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu. Osad odsączono, przemyto wodą. Wydajność ilościowa. Po krystalizacji z 50% metanolu żółte słupki o t.t. 118—120°C.

Analiza: Dla wzoru  $C_{16}H_{14}N_4S$  obliczono: 65,27% C, 4,79% H, 19,03% N  
otrzymano: 65,18% C, 4,57% H, 19,26% N

b) 2,4 g hydrazonu 3-metylo-4-fenylotiazolonu-2 (4) rozpuszczono w 9 ml metanolu, dodano 1,44 g aldehydu pikolinowego i ogrzewano do wrzenia w ciągu 30 min. Całość oziębiono i zadano nadmiarem wody. Wydzielony osad odsączono. Wydajność 3,24 g (95%). Po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu (metanol:woda=2:1) żółte słupki o t.t. 118—120°C. Mieszanina ze związkami otrzymanymi w punktach a i b topi się bez depresji.

**[4-metylo-3-fenylotiazolideno-(2)]-hydrazon aldehydu pikolinowego (A-XI).**

1. Wolna zasada

a) Mieszaninę 1 g 4-fenylotiosemikarbazonu aldehydu pikolinowego (5) i 0,4 g chloroacetonu w 10 ml metanolu ogrzewano do wrzenia 2 godz. Następnie dodano ponownie 0,4 g chloroacetonu i ogrzewano dalsze 3 godz. Otrzymany roztwór rozcieńczono równą objętością wody i zobojętniono nasyconym, wodnym roztworem octanu sodu. Wydzielony olej po kilkunastu godz. krzepnie. Skrzepniętą masę odsączono, przemyto wodą. Wydajność 1,1 g (96%). Po krystalizacji z 50% metanolu żółte słupki o t.t. 142—144°C.

Analiza: Dla wzoru  $C_{16}H_{14}N_4S$  obliczono: 65,27% C, 4,79% H, 19,03% N  
otrzymano: 65,24% C, 4,72% H, 19,21% N

b) Do zawiesiny 2 g hydrazonu 3-fenylotiazolonu-2 (4) w 7 ml metanolu dodano 1,17 g aldehydu pikolinowego. Całość ogrzewano do wrzenia w ciągu 15 min., oziębiono, dodano 4 ml wody. Wydzielony olej po potarciu krzepnie. Wydajność 2,7 g (96%). Po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu (metanol:woda=3:2) żółte słupki o t.t. 142—144°C. Mieszanina związków otrzymanych w punktach a i b topi się bez depresji.

2. Chlorowodorek

2 g zasady rozpuszczono na zimno w 10 ml metanolu nasyconego gazowym chlorowodorem. Do otrzymanego roztworu dodano mieszaninę aceton-eter (1:10), wytrącony osad odsączono. Wydajność 2,1 g (96%). Po krystalizacji z alkoholu izopropylowego otrzymano pomarańczowy produkt o t.t. 128—130°C.

Analiza: Dla wzoru  $C_{16}H_{14}N_4S \cdot HCl$  obliczono: 58,08% C, 4,57% H  
otrzymano: 57,79% C, 4,87% H

**[3,4-dwufenylotiazolideno-(2)]-hydrazon aldehydu pikolinowego (A-XII).**

a) Do zawiesiny 2 g 4-fenylotiosemikarbazonu aldehydu pikolinowego

wego w 20 ml metanolu dodano 1,2 g  $\omega$ -chloroacetofenonu. Całość ogrzewano do wrzenia 2,5 godz. Roztwór z osadem oziębiono, dodano 15 ml wody i zobojętniono wodnym roztworem węgla sodu. Osad odsączono, przemyto wodą. Wydajność 2,5 g (92%). Po krystalizacji z metanolu żółte słupki o t.t. 230—232°C.

Analiza: Dla wzoru  $C_{21}H_{16}N_4S$  obliczono: 70,76% C, 4,52% H, 15,72% N  
otrzymano: 70,87% C, 4,45% H, 15,80% N

b) Mieszaninę 2 g hydrazonu 3,4-dwufenylotiazolonu-2 (4) i 0,95 g aldehydu pikolinowego w 10 ml etanolu ogrzewano 30 min. do wrzenia, oziębiono, wytrącony osad odsączono, przemyto etanolem. Wydajność 2,5 g (96%). Po krystalizacji z propanolu żółte kostki o t.t. 230—232°C. Mieszanina ze związkami otrzymanym w punkcie a topi się bez depresji.

#### 2-fenylaimino-3-pikolinylidenoamino-4-metylo-4-tiazolina (B-VII).

Mieszaninę 2 g 2-fenylaimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny (4), 1,17 g aldehydu pikolinowego i 10 ml metanolu ogrzewano do wrzenia 20 min. Osad odsączono, przemyto etanolem 2,44 g (85%). Po krystalizacji z etanolu żółte słupki o t.t. 173—175°C.

Analiza: Dla wzoru  $C_{16}H_{14}N_4S$  obliczono: 65,27% C, 4,79% H, 19,03% N  
otrzymano: 65,50% C, 5,02% H, 19,05% N

#### 2-fenylaimino-3-pikolinylidenoamino-4-fenyl-4-tiazolina (B-VIII).

Mieszaninę 1 g 2-fenylaimino-3-amino-4-fenyl-4-tiazoliny (4) i 0,4 g aldehydu pikolinowego w 15 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 5 godz. Roztwór z osadem oziębiono, osad odsączono, przemyto etanolem. Wydajność 0,92 g (65%). Po krystalizacji z etanolu żółte igły o t.t. 137—139°C.

Analiza: Dla wzoru  $C_{21}H_{16}N_4S$  obliczono: 70,76% C, 4,52% H, 15,72% N  
otrzymano: 70,91% C, 4,68% H, 16,01% N

#### 2-imino-3-pikolinylidenoamino-4-metylo-4-tiazolina (B-IX).

Do roztworu 3,3 g 2-imino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny (6, 7) w 200 ml wody dodano 2,4 g aldehydu pikolinowego i pozostawiono na 24 godz. w temp. pokojowej. Wytrącony osad odsączono, przemyto dokładnie wodą. Wydajność 4 g (70%), t.t. surowego produktu 97—101°C.

#### Pochodna acetylowa

Do roztworu 2 g surowej zasady w 25 ml suchej pirydyny dodano 0,4 ml chlorku acetylu i ogrzewano w temp. 50—60°C w ciągu 2 godz. Następnie roztwór oziębiono, zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość zwilżono niewielką ilością 10% wodnego roztworu metanolu i odsączono. Wydajność 1,4 g (58%). Po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu (metanol:woda=1:2) bezbarwne igły o t.t. 127—129°C.

Analiza: Dla wzoru  $C_{12}H_{12}N_4OS$  obliczono: 55,15% C, 5,01% H, 21,52% N  
otrzymano: 55,26% C, 4,73% H, 21,76% N

#### Pochodna benzoilowa

Mieszanie 1 g surowej zasady i 0,3 ml chlorku benzoilu w 13 ml suchej pirydyny ogrzewano w temp. 70—80°C w ciągu 2 godz. Otrzymany roztwór zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zwilżono niewielką ilością 20% wodnego roztworu acetonu i odsączono. Wydajność 0,92 g (62%). Po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu (metanol:woda=2:1) bezbarwne słupki o t.t. 157—159°C.

Analiza: Dla wzoru  $C_{17}H_{14}N_4OS$  obliczono: 63,33% C, 4,37% H, 17,38% N  
otrzymano: 63,18% C, 4,32% H, 17,51% N

### Badania *in vitro*\*

Opisane w części II i III wolne zasady A-V do A-XII, B-V i B-VII oraz chlorowodorki A-V, A-VII, A-IX i A-X przebadane zostały pod względem ich aktywności bakteriostatycznej. Badane bakterie obejmowały szczepy wrażliwe, średnio wrażliwe i odporne na wszystkie podstawowe antybiotyki i sulfonamidy. Użyto następujące gatunki: *Staph. albus* i *aureus*, *Streptococcus* hemolizujące i zieleniące, *E. coli*, *K. rhinoscleromatis*, *K. aerogenes*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* oraz prątki saprofityczne. Słabe działanie hamujące rozwój większości bakterii stwierdzono jedynie w przypadku wolnych zasad A-X i B-VII oraz chlorowodorków A-VII, A-IX i A-X. Saprofityczne szczepy prątków okazały się odporne.

W badaniach nad wrażliwością wirusów grypy na wyżej wspomniane związki stwierdzono, że połączenia A-VII i A-IX działają hamująco na rozwój wirusa grypy A-II, natomiast A-V — na rozwój wirusów grypy A i B, obniżając ich miano o 1—3 log.

Badania przeciwgrzybicze wykazały silne działanie chlorowodorków A-V, A-IX i A-X, hamujące rozwój drożdżaka *Candida albicans*. Próby przeprowadzono na 37 szczepach wyhodowanych z wymazów od dzieci i płwocin osób ze zmiętami w drogach oddechowych.

### PIŚMIENICTWO

1. Biliński S., Chmielewski J.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, sec. D, 25, 541—547, 1970.
2. Fukujiro Fujikawa i współprac.: Yakugaku Zasshi. 79, 1231—1934, 1959, C. A. 54, 10049b.

\* Badania przeprowadzone zostały w Katedrze Mikrobiologii Lekarskiej Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie. Dokładne wyniki będą przedstawione w odrębnych publikacjach.

3. Kendall J. D., Suggate H. G.: J. Chem. Soc., 1503, 1949.
4. Hünig S., Lampe W.: J. Pract. Chem., 280, 264, 1959.
5. Grammaticakis P.: Bull. Soc. Chim. France, 109, 1956.
6. Beyer H., Lässig W., Bulka E.: Ber. 87, 1385—1392, 1954.
7. Grundmann Ch.: Ber. 82, 227—229, 1949.

Otrzymano 15 XII 1970.

## РЕЗЮМЕ

При поисках новых химиотерапевтических средств изучили реакцию 4-R-тиосемикарбазона пиколинового альдегида ( $R = CH_3, C_6H_5$ ) с хлорацетоном и  $\omega$ -хлорацетофеноном. Установили, что полученные продукты имеют структуру А. Соединения со структурой В получили путем прямой конденсации пиколинового альдегида с соответствующим 2-R-имино-3-амино-4-R<sub>1</sub>-тиазолином.

В работе даны результаты исследований *in vitro*.

## SUMMARY

In search of new compounds of expected chemotherapeutic action there was examined the reaction of picolinaldehyde 4-R-thiosemicarbazone ( $R = CH_3, C_6H_5$ ) with chloroacetone and  $\omega$ -chloroacetophenone. The obtained compounds were found to have structure A. The compounds of structure B were obtained from direct condensation of picolinaldehyde with the corresponding 2-R-imino-3-amino-4-R<sub>1</sub>-4-thiazoline.

The results of investigations *in vitro* were given.





ANNALES  
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA  
LUBLIN—POLONIA

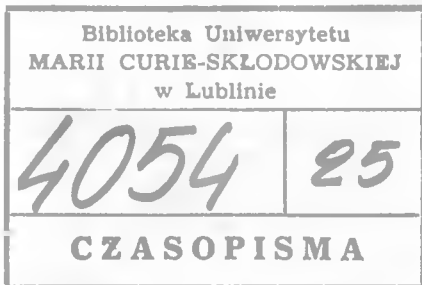
VOL. XXIV

SECTIO D

1969

- 
18. M. Latański: The Fine Structure of Epithelial Cells of the Bulbo-urethral Gland after Prostatectomy.
  19. I. Borkowska i M. Szczerbo: Incorporation of  $^{32}\text{P}$  into Different RNA Fractions of Embryo Chicken Brain.
  20. H. Szurska: Some Pharmacological Properties of  $\Sigma$ -aminocaproic Acid.
  21. M. Rozynek: The Role of the Pathologist in Elucidating Latrogenic Disease.
  22. M. Mysakowska, M. Smaga: Quelques données cliniques sur les cas de tuberculose pulmonaire traités à la Clinique Phtisiologique de l'Académie de Médecine de Lublin dans les années 1955—1964.
  23. T. Widomska-Czekajska: Aminoaciduria in Myocardial Infarction.
  24. J. Kowalewski: A Fifteen-Year Activity of the Research Centre in Health Resort Nałęczów, Affiliated with the Second Clinic of Internal Diseases, Medical Academy, Lublin.
  25. W. Szcweczykowski, I. Wolański, S. Buczyńska-Hencner: Changes in the ECG Record among the Rural Population of the Lublin District.
  26. T. Gerkowicz, A. Jakubiuk: *Bronchitis Spastica* in Staphylococcal Bacteraemia in Infants.
  27. T. Jacyna-Onyszkiewicz, Z. Papliński, D. Rakowska-Sory: Tumours of the Mediastinum.
  28. M. Zakryś, J. Michalak, T. Olewiński: Surgical Treatment of Atherosclerotic Occlusions of the Lower Extremities in the Light of the Authors' Observations.
  29. G. Jarzab: Thromboelastographic Methods (TEG) in the Evaluation of Bleeding Following Oral Surgical Treatment.
  30. A. Szczerbo, T. Spruch, J. Lübek, Z. Aleksandrowicz: Results of the Surgical Treatment of Prostatic Adenoma in the Clinic of Urology, Lublin.
  31. W. Stein, W. Kawiak, Z. Stelmasiak, A. Gieracz: The Effect of Deseril-Retard and Migristén on the Excretion of 5-hydroxy-indoloacetic Acid and P-hydroxy-M-methoxymandelic Acid in the Urine of Patients suffering from Migraine.
  32. II. Koźniewska, J. Wroński, E. Zderkiewicz, K. Moszyński: Prognosis in Decerebration Following Acute Closed Craniocerebral Injuries.
  33. M. Kaczyński: A Research into the Involutional Period in Human Life.
  34. M. Ważny: A Cinefluorographic Evaluation of Oddi's Sphincter in Experiments with Dogs.

ANNALE  
UNIVERSITATIS MARIAE C  
LUBLIN—POL  
VOL. XXIV                      SECTION D



1970

35. K. Gerkowicz, I. Kozuchowska - Wł  
suppressive Action of Trenimon in
36. R. Michałowski: *Naevus Fusco-Caeruleus Ophthalmo-Maxillaris* of Ota and  
its Incidence in Poland.
37. J. Tynecki, H. Żrubek, H. Doraczyński: Preventive Measures in Acute  
Toxaemia of Pregnancy and an Attempt of their Comparative Evaluation.
38. B. Semczuk, Z. Hencner, S. Klonowski: Clinical and Microbiological  
Examinations of Patients, Affected with Rhinoscleroma, from Endemic  
Foci of the Lublin District.
39. G. Rzeszowska - Tokarska: Observations histochimiques de l'activité des  
enzymes hydrolytiques dans la glande pinéale chez les rats dans les  
diverses périodes de grossesse.
40. K. Grzycka: Untersuchungen über den DNS-Gehalt und das Volumen der  
interphasischen Zellkerne in den Wurzeln bei *Vicia faba* L.
41. S. Grzycki: The Comparative Anatomy of Man and Animals in *Historiae  
Naturalis* by Pliny The Elder from the First Century A.D.

Adresse:

<b>UNIWERSYTET MARIJ CURIE-SKŁODOWSKIEJ</b>
<b>BIURO WYDAWNICTW</b>
<b>LUBLIN                      Plac Litewski 5                      POLOGNE</b>