

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

Stanisław BILIŃSKI, Lidia BIELAK, Józef CHMIELEWSKI,
Barbara MARCEWICZ-ROJEWSKA, Irena MUSIK

Reakcja 1-acylo-4-(*p*-tolilo)-tiosemikarbazydu z α -chlorowcoketonami. III. [1, 2] Cyklizacja z Ω -bromoacetofenonem

Реакция 1-ацил-4-(*p*-толил)-тиосемикарбазида с α -галогенкетонами.
III. [1, 2] Циклизация с Ω -бромацетофеноном

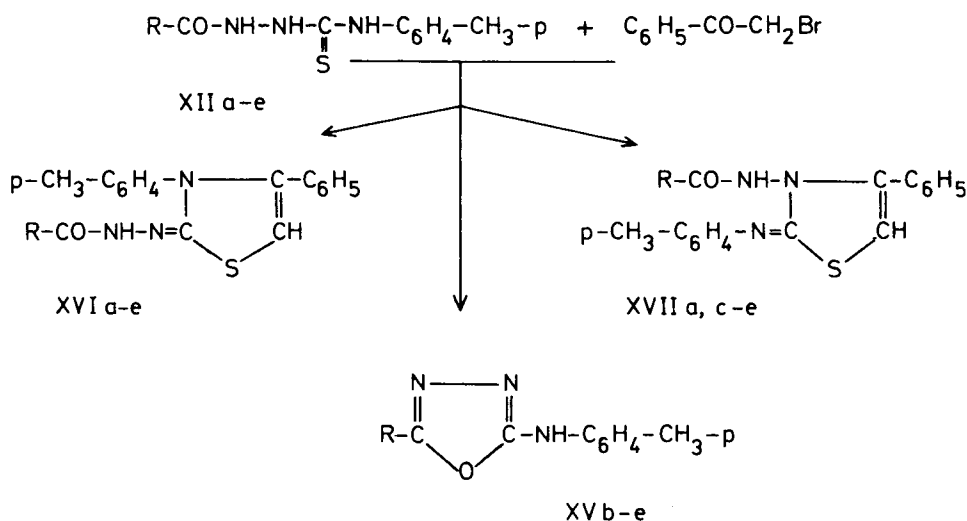
Reaction of 1-acyl-4-(*p*-tolyl)-thiosemicarbazide with α -halogenketones.
III. [1, 2] Cyclization with Ω -bromoacetophenone

Opierając się na założeniach i wynikach przedstawionych w części I [1] i II [2] przebadano reakcje 4-(*p*-tolilo)-tiosemikarbazydów kwasu octowego, benzooesowego, izonikotynowego, nikotynowego i pikolinowego (XIIa-e) z Ω -bromoacetofenonem (schemat 1). Reakcje prowadzono w 2 układach: 1) metanol — środowisko silnie kwaśne wskutek wydzielania bromowodoru (sposób A), 2) metanol w obecności bezwodnego octanu sodowego — środowisko słabo kwaśne (sposób B). Otrzymane związki zestawiono w tab. 1 (XVIa-e) i tab. 2 (XVIIa,c-e). Związki XVIb,c,d,e otrzymano dodatkowo w reakcji 4-fenilo-3-(*p*-tolilo)-tiazolo-2-tionu z siarczanem dimetylowym, a następnie hydrazidem odpowiedniego kwasu (sposób D). Związki XVIb,c,d — również przez bezpośrednie acylowanie hydrazonu 4-fenilo-3-(*p*-tolilo)-2-tiazolonu (sposób E). Wszystkie związki XVI i XVII poddano hydrolizie kwaśnej (20% wodny roztwór HCl) i zasadowej (10% wodny roztwór NaOH).

Podobnie jak w przypadku pochodnych metylowych przedstawionych w części II., w widmach w podczerwieni odpowiednich izomerycznych par związków XVI i XVII stwierdzono charakterystyczne przesunięcie pasm grupy karbonylowej (spektrofotometr UR-10 Carl Zeiss, Jena, pastylki KBr. Pasma amidowe I, tab. 1 i 2). Widma związków XVI i XVII w nadfiolecie (spektrofotometr VSU-2P Carl Zeiss, Jena, roztwory etanolowe, tab. 1 i 2) nie wykazały istotnych zmian.

Sposób A. Zgodny z oczekiwaniem okazał się jedynie przebieg reakcji 4-(*p*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu benzooesowego (XIIb). Z mieszaniny poreakcyjnej udało się wyizolować z wydajnością 28% tylko jeden związek, ale okazał się on benzoilową pochodną hydrazonu (XVIb). Przy cyklizacji 4-fenilo-tiosemikarbazydu kwasu benzooesowego w tych samych warunkach uzyskuje się tylko 3-benzoiloamino-2-feniloimino-4-fenilo-4-tiazolinę z wydajnością 75% [8]. W pozostałych reakcjach uzyskano różne wyniki. Przy XIIa: acylowe pochodne hydrazonu (XVIa) z wydajnością 41% (wzrost w porównaniu z 29% wydajnością analogu 3-fenylowego) i 3-aminotiazoliny (XVIIa) z wydajnością 37% (analog 2-feniloiminy — 36%) [3]. Przy XIIc: XVIc z wydajnością 43% (39%) i XVIIc z wydajnością 9% (9%) [4]. Przy XIIId: XVIId z wydajnością 36% (nieoczekiwany spadek

Schemat 1



w porównaniu z 51% wydajnością analogu 3-fenyłowego) i XVIIId z wydajnością 30% (nieoczekiwany wzrost w porównaniu z 13% wydajnością analogu 2-fenylloiminowego) [5]. Przy XIIe: XVIe — wydajność 30% (27%) i XVIIe — wydajność 15% (spadek w porównaniu z 32% wydajnością analogu 2-fenylloiminowego) [6].

Sposób B. Pozytywny wynik dały reakcje związków XIIb-e. 4-(*p*-Tolilo)-tiosemikarbazydy kwasu benzoowego (XIIb), izonikotynowego (XIIc) i nikotynowego (XIId) zachowują się identycznie jak ich analogi 4-fenylowe — dają wyłącznie odpowiednie oksadiazole: XVb — 73% (analog fenylloaminowy — 80%) [7]; XVc — wydajność 80% (80%) i XVd — wydajność 76% (76%). Różnice stwierdzono jedynie przy cyklizacji 4-(*p*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu pikolinowego (XIIe), który daje również wyłącznie oksadiazol (XVe) z wydajnością 51%, podczas gdy 4-fenyltiosemikarbazyd tego kwasu daje w tych samych warunkach mieszaninę pochodnych hydrazonu 3,4-difenyl-2-tiazolonu (9%) i 3-amino-2-fenylloimino-4-fenyl-4-tiazoliny (18%) oraz 2-fenylloamino-5-(α -pirydyllo)-1,3,4-oksadiazol (6%).

Hydroliza kwaśna związków XVIa-e i XVIIa,c-e. Związki XVIa i XVIIa dają 3-amino-4-fenyl-2-(*p*-toliloinimino)-4-tiazolinę. Związki XVIIb-e i XVIIc-e — mieszaninę tiazoliny i 5-fenyl-2-(*p*-toliloinimino)-6H-1,3,4-tiadiazyny. Analog fenylowy związku XVIIe jest trwały w tym środowisku. Pozostałe dają tylko 3-amino-2-fenylloimino-4-fenyl-4-tiazolinę.

Hydroliza zasadowa związków XVIa-e i XVIIa,c-e. Wszystkie związki, podobnie jak ich analogi fenylowe, nie ulegają zmianie.

Rezultaty uzyskane w części II i III niniejszej pracy wskazują, że nawet stosunkowo niewielkie różnice w zasadowości atomu N₄ wyjściowego 1-acylo-4-R-tiosemikarbazydu mogą mieć wpływ na przebieg cyklizacji z α -chlorowocoketonami. Mimo iż ustalone w pracy wydajności poszczególnych związków są na pewno obciążone błędem, wynikającym z trudnego rozdzielenia otrzymanych mieszanin, wpływ taki stwierdzono zwłaszcza w reakcji z chloroacetonem w metanolu (sposób A).

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. Reakcja 4-(*p*-tolilo)-tiosemikarbazydów XIIa-e z Ω -bromoacetofenonem

1.1. Sposób A — w metanolu: [4-fenylo-3-(*p*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazydy XVIa-e; 3-acyloamino-4-fenylo-2-(*p*-toliloimino)-4-tiazoliny XVIIa,c-e.

0,01 M 4-(*p*-tolilo)-tiosemikarbazydu odpowiedniego kwasu i 0,01 M Ω -bromoacetofenonu w odpowiedniej objętości metanolu utrzymywano określony czas w stanie wrzenia.

XIIa — 20 cm³, 3,5 h. Po oziębieniu całość zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu i rozcieńczono wodą. Skrzepnięty olej odsączono, przemyto eterem dietylowym i przekrystalizowano z metanolu. Osad — 3-acytyloamino-4-fenylo-2-(*p*-toliloimino)-4-tiazolina (XVIIa). Przesącz metanolowy zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do ok. 1/2 objętości i rozcieńczono wodą. Produkt krystalizowano z mieszaniny CCl₄/*n*-heptan (2:1), a następnie z CCl₄ — [4-fenylo-3-(*p*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazyd kwasu octowego (XVIa).

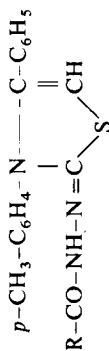
XIIb — 40 cm³, 4 h. Po zobojętnieniu nasyconym wodnym roztworem octanu sodu produkt krystalizowano z etanolu. [4-Fenylo-3-(*p*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazyd kwasu benzoowego (XVIb).

XIIc — 20 cm³, 2,5 h. Po oziębieniu rozcieńczono eterem dietylowym. Wytrącony bromowodorek odsączono, rozpuszczono w metanolu i zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu. Produkt przekrystalizowano z *n*-propanolu. Osad — [4-fenylo-3-(*p*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazyd kwasu izonikotynowego (XVIc). Przesącz *n*-propanolowy zagotowano z węglem kostnym i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość krystalizowano z CCl₄. 4-Fenylo-3-izonikotynoiloamino-2-(*p*-toliloimino)-4-tiazolina (XVIIc).

XIIId — 30 cm³, 3 h. Oziębiono i przesączono. Osad rozpuszczono w ciepłym metanolu i zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu. Po krystalizacji z etanolu — 4-fenylo-3-nikotynoiloamino-2-(*p*-toliloimino)-4-tiazolina (XVIIId). Przesącz rozcieńczono eterem dietylowym. Wytrącony bromowodorek rozpuszczono w małej ilości metanolu i zobojętniono wodnym nasyconym roztworem octanu sodu. Po krystalizacji z mieszaniny benzen/*n*-heksan (2:1), a następnie z propanolu — [4-fenylo-3-(*p*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazyd kwasu nikotynowego (XVIId).

XIIe — 30 cm³, 2,5 h. Do oziębionego roztworu dodano 30 cm³ wody i przesączono. Osad po krystalizacji z benzenu, a następnie z etanolu — [4-fenylo-3-(*p*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazyd kwasu pikolinowego (XVIe). Przesącz metanolowo-wodny zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu. Wytrącony produkt przemyto gorącym acetonem (15 cm³)

Tabela 1



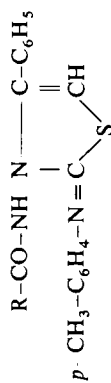
XVIa-e

Związek	R	tt. °C Rozp. do kryst. Postać krystaliczna	Wzór sumaryczny c.c.z.	Analiza			IR Pasma walencyjne CO (amidowe I) (cm ⁻¹)	UV λ _{max} (E)	Sposób (Wydajność %)		
				Obliczono Otrzymano		%N			A	D	E
%C	%H										
XVIa	CH ₃	173–175 CCl ₄ bezbarwne kostki	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ OS 323,406	66,84 66,95	5,29 5,06	12,99 12,82	1658	273 (10 600)	41	–	–
XVIb	C ₆ H ₅	224–226 <i>n</i> -propanol jasnożółte kostki	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ OS 385,493	71,66 71,36	4,96 5,13	10,90 10,98	1657	270 (12 600)	28	71	80
XVIc	4-C ₃ H ₄ N	192–194 <i>n</i> -propanol jasnożółte słupki	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ OS 386,474	68,37 68,35	4,69 4,63	14,49 14,57	1670	269 (12 100)	43	40	30
XVI d	3-C ₃ H ₄ N	226–228 60% <i>n</i> -propanol jasnożółte słupki	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ OS 386,474	68,37 68,54	4,69 4,92	14,49 14,65	1642	268 (14 600)	36	40	80
XVI e	2 C ₃ H ₄ N	220–222 etanol żółte słupki	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ OS 386,474	68,37 68,50	4,69 4,81	14,49 14,33	1665	256–270* (13 400)	30	50	–

* Przegięcie.

* Infection.

Tabela 2



XVIIa, c-e

Związek	R	t.t. °C Rozp. do kryst. Postać krystaliczna	Wzór sumaryczny c.c.z.	Analiza			IR Pasmo walencyjne CO (amidowe I) (cm ⁻¹)	UV λ_{max} (E)	Wydajność %
				Obliczono Otrzymano		%N			
			%C	%H	%N				
XVIIa	CH ₃	225–227 metanol bezbabarwne słupki	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ 323,406	66,84	5,29	12,99	1712	290 (13 900)	37
				67,19	5,19	12,83			
XVIIc	4–C ₅ H ₄ N	202–204 CCl ₄ bezbabarwne kostki	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₃ 386,474	68,37	4,69	14,49	1695	281 (15 250)	9
				68,73	4,81	14,20			
XVIIId	3–C ₅ H ₄ N	198–200 etanol bezbabarwne słupki	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₃ 386,474	68,37	4,69	14,49	1695	264 (14 600)	30
				68,59	5,00	14,18			
XVIIe	2–C ₅ H ₄ N	203–205 etanol bezbabarwne słupki	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₃ 386,474	68,37	4,69	14,49	1702	266 (9 150) 288 (8 550)	15
				68,13	4,84	14,22			

i przekrystalizowano z etanolu. 4-Fenylo-3-pikolinoiloamino-2-(*p*-toliloimino)-4-tiazolina (XVIIe).

Temperatury topnienia, rozpuszczalniki do krystalizacji, postaci krystaliczne, wydajności oraz wyniki analizy elementarnej zestawiono w tab. 1 (związki XVI) i tab. 2 (związki XVII).

1.2. Sposób B — w metanolu i obecności bezwodnego CH_3COONa : 5-R-2-(*p*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazole (XVb-e).

0,003 M tiosemikarbazydu XIIb-e, 0,003 M Ω -bromoacetofenonu i 0,01 M bezwodnego octanu sodu w metanolu utrzymywano w stanie wrzenia.

XIIb — 40 cm^3 , 1 h. Całość oziębiono, osad odsączono i przekrystalizowano z etanolu. 5-Fenylo-2-(*p*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (XVb). Wydajność 73%.

XIIc — 20 cm^3 , 1 h. Postępowano jak przy XIIb. 5-(γ -Pirydylo)-2-(*p*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (XVc). Wydajność 80%.

XIId — 10 cm^3 . Mieszaninę zagotowano, oziębiono. Produkt odsączono i przekrystalizowano z 2-metoksy-etanolu. 5-(β -pirydylo)-2-(*p*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (XVd). Wydajność 76%.

XIIe — 20 cm^3 , 19 h. Rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość przemyto eterem dietylowym i wodą, a następnie przekrystalizowano z etanolu. 5-(α -Pirydylo)-2-(*p*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (XVe). Bezbarwne kostki o t.t. 229–231°C. Wydajność 51%.

Analiza:

Dla wzoru: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ obliczono: 66,65% C, 4,79% H, 22,20% N;
otrzymano: 66,76% C, 4,62% H, 22,12% N.

Temperatury topnienia, postaci krystaliczne oraz wyniki analizy elementarnej związków XVb-d podano w części II w tab. 4 [2].

2. [4-Fenylo-3-(*p*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazydy XVI

2.1. Sposób D (związki XVIb-e).

0,01 M 4-fenylo-3-(*p*-tolilo)-tiazolo-2-tionu [1] stopiono ostrożnie z równomolową ilością siarczanu dimetylowego. Stop rozpuszczono w 15 cm^3 etanolu, dodano 0,01 M trietyloaminy, 0,02 M hydrazydu odpowiedniego kwasu i ogrzewano określony czas do wrzenia.

XVIb — 10 min. Po oziębieniu produkt odsączono i przekrystalizowano z 2-metoksy-etanolu.

XVIc — 2 h. Po oziębieniu produkt odsączono, przemyto dokładnie gorącą wodą i przekrystalizowano z *n*-propanolu.

XVI d — 2 h. Po oziębieniu rozcieńczono wodą. Produkt przekrystalizowano z izopropanolu.

XVI e — 1,5 h. Postępowano jak przy XVI d. Produkt przekrystalizowano z etanolu.

2.2. Sposób E (związki XVIb,c,d).

0,005 M hydrazonu 4-fenylo-3-(*p*-tolilo)-2-tiazolonu [1] w 15 cm³ suchej pirydyny (przy XVIIb dimetyloformamidu) dodano 0,5 g trietyloaminy i 0,005 M chlorku odpowiedniego kwasu (przy XVIc,d chlorowodorku chlorku).

XVIIb — pozostawiono na 24 h. Osad (chlorowodorek trietyloaminy) odsączono, przesącz rozcieńczono wodą. Produkt przekrystalizowano z 2-metoksy-etanolu.

XVIc — utrzymywano w ciągu 3 h w temp. 60–80°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, suchą pozostałość przemyto dokładnie wodą i przekrystalizowano z propanolu.

XVIId — postępowano jak przy XVIc. Produkt przekrystalizowano z mieszaniny benzen/*n*-heksan (4: 1).

PIŚMIENNICTWO

1. Biliński S. i wsp.: Reakcja 1-acylo-4-(*p*-tolilo)-tiosemikarbazydu z α -chlorowcoketonami. I. Hydrazon 4-R-3-(*p*-tolilo)-tiazol-2-onu i 3-amino-4-R-2-(*p*-toliloimino)-4-tiazolina. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **38**, 225, 1983.
2. Biliński S. i wsp.: Reakcja 1-acylo-4-(*p*-tolilo)-tiosemikarbazydu z α -chlorowcoketonami. II. Cyklizacja z chloroacetonem. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **43**, 1988.
3. Biliński S., Marcewicz-Rojewska B.: Kondensacja 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu octowego z chloroacetonem i Ω -bromoacetofenonem. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **34**, 383, 1979.
4. Biliński S.: Kondensacja 4-R-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z α -chlorowcoketonami. II. Reakcja z Ω -chloroacetofenonem. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **13**, 203, 1968.
5. Biliński S., Bielak L.: Kondensacja 4-R-tiosemikarbazydu kwasu nikotynowego z α -chlorowcoketonami. II. Reakcja z Ω -chloroacetofenonem. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **28**, 171, 1973.
6. Biliński S., Bielak L.: Kondensacja 4-R-tiosemikarbazydu kwasu pikolinowego z α -chlorowcoketonami. Cz. II. Reakcja z Ω -chloroacetofenonem. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **30**, 113, 1975.
7. Biliński S., Chmielewski J.: Badania nad produktami kondensacji 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu benzoowego z α -chlorowcoketonami. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio AA, **26/27**, 33, 1971/1972.
8. Hünig S., Lampe W.: Umlagerungen in der Thiazolreihe. J. prakt. Chem. **8**, 264, 1959.

Otrzymano 1988.02.02.

РЕЗЮМЕ

Описаны реакции 4-(*p*-толил)-тиосемикарбазидов уксусной, бензойной, изоникотиновой, никотиновой и пиколиновой кислоты (XIIa–e) с Ω -бромацетофеноном в среде: 1) метанола (метод А); 2) метанола в присутствии безводного CH₃COONa (метод В). Изучены изменения соединений XVIa–e и XVIIa, c–e в условиях кислотного и щелочного гидролиза. Проведены данные Уф и ИК-спектров. Получены результаты (ч. II и III)

показывают, что даже небольшое изменение основности атома азота N⁴ исходного тиосемикарбазида XII (pK_a *p*-толуидина = 5,1) по сравнению с соответствующими 4-фенил-тиосемикарбазидами (pK_a анилина = 4,63) может оказывать определенное влияние на равновесие исследованных реакций.

SUMMARY

The reaction of 4-(*p*-tolyl)-thiosemicarbazides of acetic, benzoic, isonicotinic, nicotinic and picolinic acids (XIIa-e) with Ω -bromacetophenone was investigated in various media: 1) methanol (method A); 2) methanol and anhydrous CH₃COONa (method B). Acid and basic hydrolysis of compounds XVIa-e and XVIIa,c-e was investigated. Results of UV and IR spectrometric measurements were also presented. The obtained results (Part II and III) suggest that even a small change in nitrogen atom N⁴ basicity of the thiosemicarbazide XII (pK_a of *p*-toluidine = 5.1), when compared with 4-phenyl-thiosemicarbazides (pK_a of aniline = 4.63), may influence the equilibrium of the examined reaction.