

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

Irena MUSIK, Stanisław BILIŃSKI

**Reakcja 1-acylo-4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu z α -chlorowcoketonami.
I. Cyklizacja z chloroacetonem**

Реакция 1-ацил-4-(*o*-толил)-тиосемикарбазида с α -галогенкетонами.
I. Циклизация с хлорацетоном

Reaction of 1-acyl-4-(*o*-tolyl)-thiosemicarbazide with α -halogenketones.
I. Cyclization with Chloroacetone

Wyniki dotychczasowych prac nad przebiegiem cyklizacji 1-acylo-4-(*p*-tolilo)-tio(seleno)-semikarbazydów z chloroacetonem i Ω -bromoacetofenonem wykazały, że nawet niewielki wzrost zasadowości atomu azotu N², rzędu 0,5 jednostki *pK*, w porównaniu z odpowiednimi analogami 4-fenylowymi (*pK_a* *p*-toluidyny = 5,1; *pK_a* aniliny = 4,63), może wywierać wyraźny wpływ na równowagę omawianych reakcji [1]. Obecnie podjęto badania nad cyklizacją 1-acylo-4-(*o*-tolilo)-tio(seleno)-semikarbazydów (*pK_a* *o*-toluidyny = 4,40) z wyżej wspomnianymi chlorowcoketonami. W planowanej serii 4 izologów siarkowych ograniczono się, ze względów praktycznych*, jedynie do 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu benzoowego (Ia) i izonikotynowego (Ib). Reakcję z chloroacetonem (schemat 1) prowadzono w 3 układach: 1) metanol — środowisko silnie kwaśne wskutek wydzielania chlorowodoru (sposób A); 2) metanol w obecności bezwodnego octanu sodu — środowisko słabo kwaśne (sposób B); 3) metanol w obecności trietyloaminy — środowisko silnie zasadowe (sposób C).

Budowę związku II potwierdzono na drodze jednoznacznej syntezy w reakcji 4-metylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-tionu (V) z siarczanem dimetylowym i hydrazylem kwasu izonikotynowego w obecności trietyloaminy. 5-Fenyl-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVa) i 5-(γ -pirydylo)-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVb) otrzymano dodatkowo jedną z ogólnie przyjętych metod [7] działaniem Hg(CH₃COO)₂ na 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazyd odpowiedniego kwasu (Ia, b). Przeprowadzono hydrolizę kwaśną (20% wodny roztwór HCl) i zasadową (10% wodny roztwór NaOH) związków II i III oraz pomiary spektrofotometryczne w podczerwieni (spektrofotometr UR-10 Carl Zeiss, Jena, pastylki KBr) i nadfiolecie (spektrofotometr (VSU-2P Carl Zeiss, Jena, roztwory etanolowe).

* W piśmiennictwie brak jest danych dotyczących dwóch pozostałych 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydów (kwasu nikotynowego i pikolinowego). Próby otrzymania tych związków ogólnie stosowanymi metodami nie dały zamierzonego rezultatu.

Sposób A. W reakcji 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu benzooesowego (Ia) otrzymano pochodną benzoilową 3-amino-4-metylo-2-(*o*-toliloamino)-4-tiazoliny (III) z wydajnością 65%. 4-Fenyltiosemikarbazyd kwasu benzooesowego daje pochodną odpowiedniej 3-amino-tiazoliny z wydajnością 68% [5]. Przy cyklizacji 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego (Ib) udało się wyizolować również tylko jedną pochodną, tym razem hydrazonu 4-metylo-3-(*o*-tolilo)-2-tiazolonu (II). Wydajność 33%. Analog 4-fenylowy omawianego tiosemikarbazydu daje natomiast mieszaninę izomerycznych połączeń odpowiedniego hydrazonu 2-tiazolonu (wyd. 10%) i 3-amino-tiazoliny (wyd. 50%) [2]. Stosunkowo mała wydajność związku II może sugerować obecność innych możliwych produktów reakcji, których nie udało się wyizolować, jednak obserwuje się tutaj przesunięcie równowagi w kierunku pochodnej hydrazonu 2-tiazolonu.

Sposób B. 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu benzooesowego daje mieszaninę 3-amino-tiazoliny III (wyd. 37,5%) i oksadiazolu IVa (wyd. 25,5%), kwasu izonikotynowego — tylko oksadiazol IVb (wyd. 47,6%). W reakcjach analogów 4-fenylowych otrzymuje się pochodną benzoilową 3-amino-tiazoliny z wydajnością 66,6% [3] oraz mieszaninę izomerycznych pochodnych izonikotynolowych hydrazonu 2-tiazolonu (wyd. 11,7%) i 3-amino-tiazoliny (wyd. 46,9%) [2]. W porównaniu z odpowiednimi 4-fenyltiosemikarbazydami równowaga reakcji przesunięta jest wyraźnie w kierunku oksadiazolu.

Sposób C. Obserwuje się również podobny kierunek zmian przejawiający się tym razem przede wszystkim wzrostem wydajności oksadiazoli. Przy 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydach obu kwasów wyizolowano wyłącznie oksadiazole IVa (wyd. 57%) i IVb (62,6%), podczas gdy ich analogi 4-fenylowe dają mieszaniny pochodnych 3-amino-tiazoliny i oksadiazolu z wydajnością odpowiednio: 35 i 28,7% [3] oraz 66 i 3,4% [2].

Hydroliza zasadowa związków II i III. Podobnie jak analogi fenylowe [2, 3] związki II i III ogrzewane z 10% wodnym roztworem NaOH dają odpowiednie oksadiazole IVb i IVa.

Hydroliza kwaśna związków II i III. Obydwa połączenia ogrzewane w 20% HCl dają tę samą 3-amino-4-metylo-2-(*o*-toliloimino)-4-tiazolinę (VI) wyodrębnianą i zidentyfikowaną w postaci pochodnej *p*-nitro-benzylidenowej VII. Do celów porównawczych otrzymano również izomeryczną pochodną hydrazonu 4-metylo-3-(*o*-tolilo)-2-tiazolonu (IX) w reakcji 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazonu aldehydu *p*-nitro-benzooesowego (VIII) z chloroacetonem. Analogi fenylowe omawianych połączeń (II i III) dają w tych samych warunkach 3-amino-2-fenylloimino-4-metylo-4-tiazolinę [2, 3].

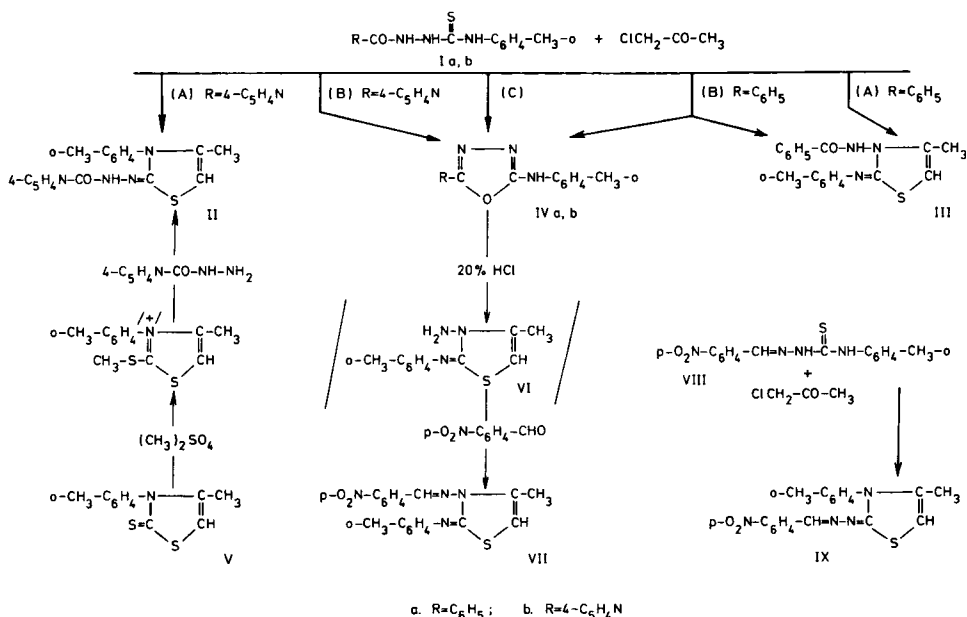
CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. Reakcje 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu benzooesowego z chloroacetonem

1.1. Sposób A — w metanolu: 3-benzoilamino-4-metylo-2-(*o*-toliloimino)-4-tiazolina (III).

0,01 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu benzooesowego [6] i 0,02 mola chloroacetonu w 15 cm³ metanolu ogrzewano 4 h do wrzenia. Roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 objętości, zobojętniono stężonym amoniakiem, wytrącony osad odsączono i krystalizowano z etanolu. Wydajność 65%. Bezbarwne płytki o t.t. 164–166°C.

Schemat 1


Analiza:

 Dla wzoru: C₁₈H₁₇N₃OS (c.cz. 323,40)

obliczono: 66,72% C; 5,28% H; 12,96% N;
 otrzymano: 66,76% C; 5,25% H; 12,90% N.

 Widmo IR. Pasma grupy CO (amidowe I): 1689 cm⁻¹.

 Widmo UV. λ_{max} (nm)/E. Pasma: 228/21400; 226–286 (przebiegię)/8200–6300.

1.2. Sposób B — w metanolu i w obecności bezwodnego CH₃COONa: 3-benzoiloamino-4-metylo-2-(*o*-toliloimino)-4-tiazolina (III) i 5-fenyl-2-(*o*-tolioloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVa).

0,005 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu benzoowego, 0,01 mola chloroacetonu i 0,01 mola bezwodnego octanu sodu w 15 cm³ metanolu ogrzewano 4 h do wrzenia. Roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do ok. 1/2 objętości, rozcieńczono wodą, wytrącony produkt przekrystalizowano z etanolu. Osad — 5-fenyl-2-(*o*-tolioloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVa). Bezbarwne kostki o t.t. 162–164°C. Wydajność 25,5%.

Analiza:

 Dla wzoru: C₁₅H₁₃N₃O (c.cz. 251,28)

obliczono: 71,69% C; 5,21% H; 16,72% N;
 otrzymano: 71,76% C; 5,03% H; 16,61% N.

Przesącz etanolowy — odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość przekrystalizowano z etanolu. 3-Benzoiloamino-4-metylo-

-2-(*o*-toliloimino)-4-tiazolina (III). Bezbarwne płytki o t.t. 164–166°C. Wydajność 37,5%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{18}H_{17}N_3OS$ (c.cz. 323,40) obliczono: 12,96% N;
otrzymano: 12,82% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanym w pkt 1.1. topi się bez depresji.

1.3. Sposób C — w metanolu i w obecności $N(C_2H_5)_3$: 5-fenyl-2-(*o*-toli-
loamino)-1,3,4-oksadiazol (IVa).

Mieszaninę 0,005 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu benzoowego, 0,01 mola chloroacetonu i 0,01 mola trietyloaminy w 15 cm³ metanolu utrzymywano 3 h w stanie wrzenia. Całość zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do ok. 1/4 objętości, produkt odsączono i krystalizowano z etanolu. Bezbarwne kostki o t.t. 162–164°C. Wydajność 57%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{15}H_{13}N_3O$ (c.cz. 251,28) obliczono: 16,72% N;
otrzymano: 16,50% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanym w pkt 1.2. topi się bez depresji.

2. Reakcja 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego z chloroacetonem

2.1. Sposób A — w metanolu: [4-metylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazid kwasu izonikotynowego (II).

0,01 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego [6] i 0,02 mola chloroacetonu w 30 cm³ metanolu utrzymywano 4 h w stanie wrzenia. Roztwór zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu. Produkt przekrystalizowano z nitrometanu. Jasnożółte igły o t.t. 249–250°C. Wydajność 33%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{17}H_{16}N_4OS$ (c.cz. 325,408)
obliczono: 62,93% C; 4,97% H; 17,27% N;
otrzymano: 62,68% C; 5,08% H; 17,08% N.

Widmo IR. Pasma grupy CO (amidowe I): 1660 cm⁻¹.

Widmo UV. λ_{max} (nm)/E. Pasma: 258/12200.

2.2. Sposób B — w metanolu i w obecności bezwodnego CH_3COONa : 5-(γ -pirydylo)-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVb).

0,005 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego, 0,01 mola chloroacetonu, 0,01 mola bezwodnego octanu sodu w 20 cm³ metanolu utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 5 h. Następnie roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do ok. 1/2 objętości, rozcieńczono wodą, produkt krystalizowano z octanu etylu. 5-(γ -Pirydylo)-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVb). Bezbarwne płytki o t.t. 180–182°C. Wydajność 47,6%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{14}H_{12}N_4O$ (c.cz. 252,27)

obliczono: 66,66% C; 4,79% H; 22,21% N;

otrzymano: 66,76% C; 5,06% H; 22,30% N.

2.3. Sposób C — w metanolu i w obecności $N(C_2H_5)_3$: 5-(γ -pirydylo)-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVb).

0,005 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu izonikotynowego, 0,01 mola chloroacetonu, 0,01 mola trietyloaminy w 15 cm³ metanolu ogrzewano 3 h do wrzenia. Roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do ok. 1/4 objętości, osad odsączono i krystalizowano z octanu etylu. 5-(γ -Pirydylo)-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol. Bezbarwne płytki o t.t. 180–182°C. Wydajność 62,6%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{14}H_{12}N_4O$ (c.cz. 252,27) obliczono: 22,21% N;

otrzymano: 22,62% N.

Mieszanina ze związkem otrzymanym w pkt 2.2. topi się bez depresji.

3. [4-Metylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazyd kwasu izonikotynowego (II)

Równomolowe ilości (0,0125 mola) 4-metylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ionu i siarczany dimetylu ostrożnie stopiono. Stop rozpuszczono w 5 cm³ etanolu, dodano 0,0125 mola trietyloaminy oraz 0,025 mola hydrazynu kwasu izonikotynowego i ogrzewano 20 min. utrzymując w stanie wrzenia. Wytrącony po oziębieniu produkt odsączono i krystalizowano z nitrometanu. [4-Metylo-3-(*o*-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazyd kwasu izonikotynowego (II). Jasnożółte igły o t.t. 249–250°C. Wydajność 76,3%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{17}H_{16}N_4OS$ (c.cz. 325,408) obliczono: 17,27% N;

otrzymano: 17,31% N.

Mieszanina ze związkem otrzymanym w pkt 2.1. topi się bez depresji.

4. Hydroliza zasadowa związków II i III: 5-R-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazole IV

Mieszaninę 1 g związku II lub III w 20 cm³ 10% roztworu NaOH utrzymywano 2 h w stanie wrzenia. Wytrącony po oziębieniu produkt krystalizowano z odpowiedniego rozpuszczalnika. III — etanol. 5-Fenilo-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVa). Bezbarwne kostki o t.t. 162–164°C. Wydajność 63%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{15}H_{13}N_3O$ (c.cz. 251,28) obliczono: 16,72% N;

otrzymano: 16,47% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanymi w pkt 1.1. topi się bez depresji. II — octan etylu. 5-(γ -Pirydylo)-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVb). Bezbarwne płytki o t.t. 180–182°C. Wydajność 80%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{14}H_{12}N_4O$ (c.cz. 252,27) obliczono: 22,21% N;
otrzymano: 22,28% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanymi w pkt 2.2. topi się bez depresji.

5. 5-R-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazole IVa,b

0,0032 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu odpowiedniego kwasu (Ia,b) i 0,0032 mola octanu rtęciowego w 20 cm³ 50% wodnego roztworu kwasu octowego utrzymywano określony czas w stanie wrzenia. Ia — 1 h. Gorącą zawiesinę zadano 10 cm³ etanolu, osad (siarczek rtęciowy) odsączono, przesącz rozcieńczono wodą. 5-Fenyl-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVa). Po krystalizacji z etanolu bezbarwne kostki o t.t. 162–164°C. Wydajność 50%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{15}H_{13}N_3O$ (c.cz. 251,28) obliczono: 16,72% N;
otrzymano: 16,47% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanymi w pkt 1.1. topi się bez depresji. Ib — 2 h. Zawiesinę oziębiono, osad (siarczek rtęciowy) odsączono, przesącz zobojętniono stężonym amoniakiem. 5-(γ -Pirydylo)-2-(*o*-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVb).

Analiza:

Dla wzoru: $C_{14}H_{12}N_4O$ (c.cz. 252,27) obliczono: 22,21% N;
otrzymano: 22,49% N.

Mieszanina ze związkami otrzymanymi w pkt 2.2. topi się bez depresji.

6. Hydroliza kwaśna związków II i III:

po pochodna *p*-nitro-benzylidenowa 3-amino-4-metylo-2-(*o*-toliloimino)-4-tiazoliny (VII)

1 g związku II lub III w 30 cm³ 20% wodnego roztworu HCl ogrzewano 3 h do wrzenia, oziębiono, zobojętniono stężonym amoniakiem, wytrącony osad odsączono i przekrystalizowano (ekstrakcja) z etanolu. Następnie do przesączu etanolowego dodano 0,20 g aldehydu *p*-nitro-benzoowego i ogrzewano 1,5 h, utrzymując w stanie wrzenia. Po oziębieniu produkt krystalizowano z 2-metoksy-etanolu. Pochodna *p*-nitro-benzylidenowa 3-amino-4-metylo-2-(*o*-toliloimino)-4-tiazoliny (VII). Czerwone igły o t.t. 183–185°C. Wydajność: II — 17%; III — 11%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{18}H_{16}N_4O_2S$ (c.cz. 352,41)

obliczono: 61,17% C; 4,85% H; 15,85% N;

otrzymano: 60,97% C; 4,62% H; 16,14% N.

Widmo UV. λ_{\max} (nm)/E. Pasma: 282/18800; 410/12400 (analog fenylowy: 285/19050; 410/12550 [4]).7. Pochodna *p*-nitro-benzylidenowa hydrazonu
4-metylo-3-(*o*-tolilo)-2-tiazolonu (IX)7.1. 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazon aldehydu *p*-nitro-benzoesowego (VIII).

0,01 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazydu i 0,01 mola aldehydu *p*-nitro-benzoesowego w 20 cm³ metanolu ogrzewano 5 min. do wrzenia. Osad odsączono i przemyto dwukrotnie ciepłym 2-metoksyetanołem (przy próbach krystalizacji związek rozłada się z wydzielaniem siarkowodoru). 4-(*o*-Tolilo)-tiosemikarbazon aldehydu *p*-nitro-benzoesowego (VIII). Żółte igły o t.t. 214–216°C. Wydajność 66%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{15}H_{14}N_4O_2S$ (c.cz. 314,36)

obliczono: 57,31% C; 4,48% H; 17,82% N;

otrzymano: 57,22% C; 4,77% H; 17,69% N.

7.2. 0,003 mola 4-(*o*-tolilo)-tiosemikarbazonu aldehydu *p*-nitro-benzoesowego (otrzymanego w pkt 7.1.) i 0,006 mola chloroacetonu w 20 cm³ metanolu ogrzewano 2 h, utrzymując w stanie wrzenia. Następnie zobojętniono nasyconym wodnym roztworem octanu sodu, osad odsączono i krystalizowano z 2-metoksy-etanolu. Pochodna *p*-nitro-benzylidenowa hydrazonu 4-metylo-3-(*o*-tolilo)-2-tiazolonu (IX). Czerwone płytki o t.t. 177–179°C. Wydajność 70%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{18}H_{16}N_4O_2S$ (c.cz. 352,41)

obliczono: 61,17% C; 4,85% H; 15,85% N;

otrzymano: 60,85% C; 4,70% H; 15,50% N.

Widmo UV. λ_{\max} (nm)/E. Pasma: 240–255 (przebiecie); 268/14500; 435/20250 (analog fenylowy: 240–260 (przebiecie); 271/14150; 435/10500 [4]).

PIŚMIENICTWO

1. Biliński S. i wsp.: Reakcja 1-acylo-4-(*p*-tolilo)-tiosemikarbazylu z α -chlorowcoketonami. III. Cyklizacja z Ω -bromoacetofenonem. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **43**, 1988.
2. Biliński S.: Kondensacja 4-R-tiosemikarbazylu kwasu izonikotynowego z α -chlorowcoketonami. I. Reakcje z chloroacetonem. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio AA **13**, 183, 1968.
3. Biliński S., Chmielewski J.: Badania nad produktami kondensacji 4-fenilo-tiosemikarbazylu kwasu benzoowego z α -chlorowcoketonami. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio AA **26/27**, 33, 1971/1972.
4. Biliński S., Chmielewski J.: Selenazole. V. Analiza spektrofotometryczna produktów reakcji 4-R-selenosemikarbazylu kwasu izonikotynowego z chloroacetonem i chloroacetofenonem. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **32**, 249, 1977.
5. Hünig S., Lampe W.: Umlagerungen in der Thiazolreihe. J. Prakt. Chem. **8**, 264, 1959.
6. Runti C., Collino F.: 1-Acil-4-aril-tiosemikarbazidi dotate di attivita tuberculostatica. Bollettino Chimico Farmaceutico **100**, 837, 1961.
7. Simiti J., Cihran D. S.: Heterocyclic Compounds 14. Bromation of 2-anilino-5-aryl-1,3,4-oksadiazoles. Arch. Pharm. (Weinheim) **304**, 270, 1971.

Otrzymano 1988.03.27.

РЕЗЮМЕ

Описаны реакции 4-(*o*-толил)-тиосемикарбазидов бензойной и изоникотиновой, кислот (Ia, b) с хлорацетоном в среде: 1) метанола (метод А); 2) метанола в присутствии безводного CH_3COONa (метод В); 3) метанола в присутствии $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (метод С). Изучены изменения соединений II и III в условиях кислотного и щелочного гидролиза. Приведены данные Уф и ИК-спектров.

SUMMARY

The reaction of 4-(*o*-tolyl)-thiosemicarbazides of benzoic and isonicotinic acids (Ia,b) with chloroacetone was investigated in: 1) methanol (method A); 2) methanol and anhydrous CH_3COONa (method B); 3) methanol and $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (method C). The properties of compounds II and III were determined under the conditions of acid and basic hydrolysis. The results of UV and IR measurements were presented.