

Z Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie  
 Kierownik: doc. dr Irena Krzeczowska

Stanisław BILIŃSKI, Włodzimierz TYBURCZYK,  
 Tadeusz URBAN

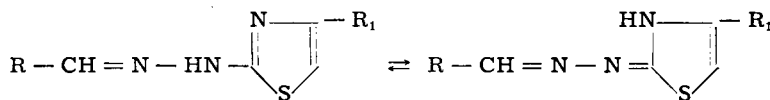
**O kondensacji tiosemikarbazonów aldehydów nikotynowego  
 i izonikotynowego z halogenoketonami**

**О конденсации тиосемикарбазонов никотинового и изотоникотинового  
 альдегидов с галогенкетонами**

**On the Condensation of Thiosemicarbazones of Nicotinic and Isonicotinic  
 Aldehydes with Halogenketones**

Prace Gardnera (7) i Focha (6) stwierdzające dużą czynność przeciwgruźliczą pirydynowych analogów Tibionu: tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego i tiosemikarbazonu aldehydu izonikotynowego zapoczątkowały szersze zainteresowanie tą grupą związków. Czynność przeciwgruźlicza związku jest ściśle związana z jego strukturą. Niewielkie zmiany w strukturze związku powodują bardzo duże zmiany w jego czynności, a nawet jej zanik. Dlatego też celem tej pracy była kondensacja tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego i izonikotynowego z halogenoketonami, powodująca zamknięcie bocznego łańcucha do odpowiedniego pierścienia tiazolowego i porównanie czynności przeciwgruźliczej otrzymanych połączeń z czynnością tiosemikarbazonów wyjściowych.

Na podstawie prac Beyera (1, 2, 3), Bose (4), Wollenberga (9) i Fodora (5) można przypuszczać, że kondensacja tiosemikarbazonów aldehydów nikotynowego i izonikotynowego z  $\omega$ -bromoacetofenonem i chloroacetonem prowadzi do powstania połączeń o strukturze:



I R = pirydyl-4, R<sub>1</sub> = —C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

II R = pirydyl-4, R<sub>1</sub> = —CH<sub>3</sub>

III R = pirydyl-3, R<sub>1</sub> = —C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

IV R = pirydyl-3, R<sub>1</sub> = —CH<sub>3</sub>

Połączenia te mogą występować w dwóch odmianach tautomerycznych.

Gardner kondensując tiosemikarbazony aldehydów nikotynowego i izonikotynowego oraz ich chlorowodorki z halogenoketonami w metanolu (8) otrzymał między innymi dwuchlorowodorki I, II, i IV. Przez działanie na dwuchlorowodorek IV amoniakiem otrzymał wolną zasadę IV o t. t. 213—214°C. Wolna zasada IV,

którą otrzymano w naszych badaniach przez działanie wodnym roztworem sody posiada t. t. 223—224°C. Gardner podaje również, że w badaniach *in vivo* dwu-chlorowodorek i wolna zasada nie wykazały czynności przeciwgruźliczej. W literaturze nie znaleziono danych dotyczących wolnych zasad I, II i III oraz ich czynności przeciwgruźliczej.

#### BADANIA WŁASNE

##### 1. Synteza.

Jako produktu wyjściowego użyto w naszej pracy tiosemikarbazonu aldehydu izonikotynowego, który otrzymano według metody podanej przez Foxa (6). Zmieniono jednak warunki reakcji (patrz niżej), co pozwoliło na uzyskanie większej wydajności (46%). Tiosemikarbazon aldehydu nikotynowego otrzymano w sposób analogiczny. Przez kondensację tiosemikarbazonu aldehydu izonikotynowego z  $\omega$ -bromoacetofenonem i chloroacetonem w etanolu otrzymano bromowoderek i wolną zasadę I, oraz chlorowoderek i wolną zasadę II. Przez kondensację tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z  $\omega$ -bromoacetofenonem i chloroacetonem w tych samych warunkach otrzymano nietrwałe produkty, które nie były analizowane, lecz bezpośrednio przeprowadzone w wolne zasady III i IV.

**Tiosemikarbazon aldehydu izonikotynowego.** Zawiesinę 40 g 1-izonikotynoilo-2-/p-toluenosulfonylo/hydrazyny, 16,8 g tiosemikarbazonydu, 40 g bezwodnego węglanu sodu w 201 ml suchej gliceryny w kolbie okrągłodennej z szeroką szyją zanurzano w łaźni olejowej o temp. 140°C utrzymując stan łagodnego burzenia. Ogrzewanie przerwano w chwili zanikania burzenia. Do otrzymanego stopu dodano porcjami 172 ml wody i odstawiono na noc. Wytrącony osad barwy piaskowej odsączono i przemyto kilkakrotnie zimną wodą. Wydajność surowego produktu 12 g (46%).

**Tiosemikarbazon aldehydu nikotynowego.** Zawiesinę 40 g 1-nikotynoilo-2-/p-toluenosulfonylo/hydrazyny, 16,8 g tiosemikarbazonydu, 40 g bezwodnego węglanu sodu w 201 ml suchej gliceryny zanurzano w łaźni olejowej o temp. 140°C i postępowano dalej jak przy tiosemikarbazonie aldehydu izonikotynowego. Wydajność surowego produktu 20 g (80%).

**2,3-dwuhydro-4-fenyl-2-(4-pirydyliometylenohydrazono) tiazol (I).** Zawiesinę 4,2 g tiosemikarbazonu aldehydu izonikotynowego w 80 ml etanolu zadano roztworem 5,8 g  $\omega$ -bromoacetofenonu w 20 ml etanolu i ogrzewano na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 30 min. Roztwór początkowo przybiera barwę wiśniową a następnie wytrąca się barwny osad. Roztwór z osadem oziębiono, osad odsączono i przemyto etanolem. Wydajność surowego produktu 8 g (95%). Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymano pomarańczowy produkt (igły) o t. t. 266—268°C.

Analiza:

dla wzoru  $C_{15}H_{13}N_4BrS$  obliczono  $N = 15,51\%$   
otrzymano  $N = 15,32\%$

Wolna zasada I. Bromowodorek rozpuszczono na gorąco w etanolu na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Następnie zadano nasyconym wodnym roztworem węglanu sodu, gotowano przez 10 min. i sączono na gorąco. Z przesączu po oziębieniu wytrąca się jasno żółty osad. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymano jasno żółty produkt (igły) o t. t. 250—252°C.

Analiza:

dla wzoru  $C_{15}H_{12}N_4S$  obliczono  $C = 64,29\%$ ,  $H = 4,28\%$ ,  $N = 19,97\%$ .  
otrzymano  $C = 64,30\%$ ,  $H = 3,99\%$ ,  $N = 20,02\%$ .

### 2,3-dwuhydro-4-metylo-2-(4-pirydylometrylenohydrazono) tiazol (II).

Do zawiesiny 10 g tiosemikarbazonu aldehydu izonikotynowego w 150 ml etanolu dodano roztwór 7 g chloroacetonu w 20 ml etanolu i ogrzewano na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 30 min. Następnie zawartość kolby oziębiono, osad odsączono i przemyto etanolem. Wydajność surowego produktu 10 g (71%). Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymano czerwony produkt (igły) o t. t. 255—257°C.

Analiza:

dla wzoru  $C_{10}H_{11}N_4ClS$  obliczono  $N = 21,99\%$   
otrzymano  $N = 21,73\%$ .

Wolna zasada II. Chlorowodorek rozpuszczono w wodzie o temp. 30—50°C i zadawano małymi porcjami nasyconego wodnego roztworu węglanu sodu do momentu ustania burzenia. Wytrącony osad odsączono i przemyto wodą. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymano jasnożółty produkt (igły) o t. t. 226—228°C.

Analiza:

dla wzoru  $C_{10}H_{10}N_4S$  obliczono  $C = 55,05\%$ ,  $H = 4,58\%$ ,  $N = 25,66\%$ .  
otrzymano  $C = 55,00\%$ ,  $H = 4,21\%$ ,  $N = 25,58\%$ .

### 2,3-dwuhydro-4-fenilo-2-(3-pirydylometrylenohydrazono) tiazol (III).

Do zawiesiny 10 g tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego w 140 ml etanolu dodano roztwór 14 g  $\omega$ -bromoacetofenonu w 30 ml etanolu i ogrzewano na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 30 min. Następnie zawartość kolby oziębiono, osad odsączono i przemyto etanolem. Wydajność surowego produktu 19 g (95%).

Wolna zasada III. Zawiesinę produktu w etanolu ogrzewano na łaźni wodnej przez 10 min. Następnie zadawano małymi porcjami nasyconego, wodnego roztworu węglanu sodu do momentu ustania burzenia. Roztwór z osadem oziębiono, osad odsączono i przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano jasnożółty produkt (igły) o t. t. 204—205°C.

Analiza:

dla wzoru  $C_{15}H_{12}N_4S$  obliczono C = 64,29%, H = 4,28%, N = 19,97%.  
otrzymano C = 64,50%, H = 3,97%, N = 19,84%.

### 2,3-dwuhydro-4-metylo-2-(3-pirydylometylenohydrazono) tiazol (IV).

Do zawiesiny 10 g tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego w 150 ml etanolu dodano roztwór 7 g chloroacetonu w 20 ml etanolu i ogrzewano na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 30 min. Następnie zawartość kolby oziębiono, osad odsączono i przemyto etanolem. Wydajność surowego produktu 12 g (85%).

Wolna zasada IV. Produkt rozpuszczono w wodzie i zadano wodnym nasyconym roztworem węglaanu sodu. Wytrącony osad odsączono i przemyto wodą. Po przekryształowaniu z etanolu otrzymano jasnożółty produkt (igły) o t. t. 223—224°C.

Analiza:

dla wzoru  $C_{10}H_{10}N_4S$  obliczono C = 55,05%, H = 4,58%, N = 25,66%.  
otrzymano C = 54,89%, H = 4,60%, N = 25,58%.

## 2. Badania *in vitro*.

Badania *in vitro* wolnych zasad I—IV przeprowadzono w Laboratorium Analitycznym Wojewódzkiej Przychodni Specjalistycznej w Lublinie metodą klasyczną na pożywce Löwensteina Jensena używając wzorcowego szczepu prątka grzylcy  $H_{37}R_v$ . Do badań używano zawiesin obu tiosemikarbazonów oraz substancji I—IV w roztworze sterylnej soli fizjologicznej. Do kontroli używano tiosemikarbazonów aldehydów nikotynowego i izonikotynowego. Wzrost odczytywano po 28 dniach. Badania powtórzono 5-krotnie otrzymując zgodne wyniki, które podano w tab. 1.

Tab. 1

Ilość badanej substancji w mcg	Kontrola A	Subst. I	Subst. II	Kontrola B	Subst. III	Subst. IV
0,5	—	++++	+—	—	++++	++
1,0	—	++++	—	—	++++	+
3,0	—	++++	—	—	+++	—
5,0	—	++++	—	—	+++	—
10,0	—	+++	—	—	+++	—
25,0	—	+++	—	—	++	—
50,0	—	++	—	—	+	—

Objaśnienia: A (tiosemikarbazon aldehydu izonikotynowego), B (tiosemikarbazon aldehydu nikotynowego), — (brak wzrostu) +— (wzrost do 10 kolonii), + (wzrost ponad 50 kolonii), ++ (wzrost ponad 100 kolonii), +++ (wzrost obfity), ++++ (wzrost bardzo obfity).

## OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Porównanie czynności przeciwgruźliczej otrzymanych połączeń I—IV z czynnością tiosemikarbazonów wyjściowych w badaniach *in vitro* wykazało nieznaczne jej obniżenie w przypadku związków II i IV oraz całkowity zanik w przypadku związków I i III.

## P I S M I E N N I C T W O

1. Beyer H., Höhn H., Lässig W.: Über Thiazole, XII. Mitteilung: Synthesen von Thiazolyl-(2)-hydrazinen. Chem. Ber. **85**, 1122—1129, 1952.
2. Beyer H., Lässig W., Ruhlig G.: Über Thiazole, XV. Mitteil.: Über die Kondensation von Chloroaceton mit Thiosemicarbazid und einige Umlagerungen in der Thiazolreihe. Chem. Ber. **86**, 764—769, 1953.
3. Beyer H., Bulka E.: Über Thiazole, XIX. Mitteil.: Über die Bildung von 2-Phenylhydrazino-thiazolen und von 2-Amino-4-phenyl-1,3,4-thiodiazinen. Chem. Ber. **87**, 223—227, 1954.
4. Bose P. K.: Thiodiazine. Chem. Zentr. **1**, 528—529, 1925.
5. Fodor G., Wilhelm G.: Synthese und Struktur des 2-hydrazino-4-methyl-thiazols. Act. Chim. Acad. Sci. Hung. **2**, 189—197 1952.
6. Fox H.: Synthetic tuberculostats III. Isonicotinaldehyde thiosemicarbazone and some related compounds. J. Org. Chem. **17**, 555—562, 1952.
7. Gardner T. S., Smith F. A., Wenis E., Lee J.: The synthesis of compounds for the chemotherapy of tuberculosis. I. Heterocyclic thiosemicarbazide derivatives. J. Org. Chem. **16**, 1121—1125, 1951.
8. Gardner S. T., Wenis E., Lee J.; The synthesis of compounds for the chemotherapy of tuberculosis. V. Some transformations of pyridylaldehyde thiosemicarbazones. J. Org. Chem. **20**, 976—980, 1955.
9. Wollenberg O., Über die kolorimetrische Bestimmung von Thiosemicarbazonen im Harn. Deutsch. med. Wochschr. **75**, 899—902, 1950.

## P E Z J U M E

1. Авторами описана конденсация тиосемикарбазонов никотинового и изоникотинового альдегидов, обнаруживающих противотуберкулезное действие, с  $\omega$ -бромацетофеноном и хлорацетоном в этаноле с целью установления возможных изменений этих противотуберкулезных свойств, вызванных циклизацией боковой цепи в соответственное тиазоловое кольцо.

2. Получены свободные основания не описанных в научной литературе соединений: 2,3-дигидро-4-фенил-2-/4-пиридилметиленигидра-

---

Pani mgr Halinie Król, asystentce Katedry Chemii Ogólnej Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Lublinie i pracownicze Laboratorium Analitycznego Wojewódzkiej Przychodni Specjalistycznej w Lublinie składamy tą drogą serdeczne podziękowania za przeprowadzenie badań *in vitro*.

зон) тиазол (I); 2,3-дигидро-метил-пиридилметиленигидрозного) тиазол (II); 2,3-дигидро-4-фенил-2-(3-пиридилметиленигидразон) тиазол (III), а также уже раньше описанное в литературе соединение: 2,3-дигидро-4-метил-2-(3-пиридилметиленигидразон) тиазол (IV).

3. На основании исследований *in vitro* установлено незначительное ослабление противотуберкулезного действия в случае возникновения соединений II и IV, а также полное отсутствие этого действия в случае возникновения соединений I и III.

---

## S U M M A R Y

1. The authors describe the condensation of thiosemicarbazones of nicotinic and isonicotinic aldehydes, which show an anti-tuberculous activity, with  $\omega$ -bromoacetophenone and chloroacetone in ethanol. The purpose of the investigations was to study the possible changes in that activity caused by closing the side chain to the corresponding thiazole ring.

2. The authors obtained free bases of compounds which so far have not been described in literature: 2,3-dihydro-4-phenyl-2-(4-pyridylmethylenehydrazone)thiazole (I); 2,3-dihydro-4-methyl-2-(4-pyridylmethylenehydrazone)thiazole (II); 2,3-dihydro-4-phenyl-2-(3-pyridylmethylenehydrazone) thiazole (III); as well as the already described 2,3-dihydro-4-methyl-2-(3-pyridylmethylenehydrazone)thiazole (IV).

3. When examined *in vitro*, compounds II and IV showed a slight decrease of the anti-tuberculous activity, while compounds I and III showed its complete disappearance.