ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA
VOL. XLV, 19 SECTIO D 1990

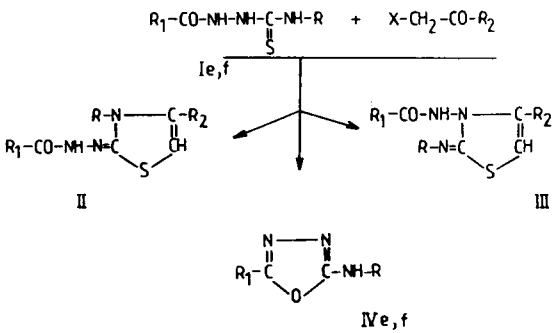
Katedra i Zakład Chemii Ogólnej. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Stanisław Biliński

Ewa BIELAK, Stanisław BILIŃSKI

Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i ω-bromoacetofenonem. III. 4-Fenylo- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu o-nitrobenzoesowego

Reactions of 1-(X-Benzoyl) -4-R-tiosemicarbazide with Chloroacetone and ω-Bromoacetophenone. III. 4-Phenyl- and 4-(p-Tolyl)- thiosemicarbazide of o-Nitrobenzoic Acid

Kolejną część prezentowanej serii prac stanowiły badania nad cyklizacją 4-fenylo- i 4- (p-tolilo)--tiosemikarbazydów kwasu o-nitrobenzoesowego ($pK_a = 2{,}17$), najmocniejszego w szeregu dotychczas stosowanych [1, 2]. Pochodne o-nitrobenzoilowe IIi-l otrzymano, podobnie jak w części I i II, działaniem chlorku kwasu o-nitrobenzoesowego na hydrazon 3-R-4-R_2-2-tiazolonu (Sposób A). Reakcja hydrazydu tytułowego kwasu z 3-R-4-R_2-tiazol-2-tionem w obecności trietyloaminy (Sposób B) pozwoliła na uzyskanie tylko związków p-tolilowych IIk i II-l. Przy 3-fenylo-4-metylo- i 3,4-difenylo-tiazol-2-tionie otrzymano w tych warunkach związki IIIi i IIIj.



e. R = C_6H_5, R_1 = o-O_2N-C_6H_4; f. R = p-CH_3-C_6H_4; R_1 = o-O_2N-C_6H_4

Wszystkie zaplanowane pochodne o-nitrobenzoilowe 3-amino-tiazoliny (IIIi-l) otrzymano natomiast sposobem C. Podobnie jak w części I i II prowadzono również tytułowe reakcje z chloroacetonem i ω-bromoacetofenonem (sposób D, E, F). Dane dotyczące związków IIi-l i IIIi-l oraz wyniki pomiarów w nadfiolecie i podczerwieni zestawiono w tab. 1 i 2. Związki IIi-l i IIIi-l ogrzewane w 10% wodnym roztworze NaOH, stężonym HCl i metanolu wysyconym gazowym chlorowodorem zachowują się tak samo jak ich analogi p-chloro- i p-nitrobenzoilowe. W pierwszym

przypadku IIi, IIk, IIIi i IIIk ulegają odbudowie z równoczesną recyklizacją do oksadiazolu IVe lub IVf. Pozostałe w tym środowisku były trwałe. W drugim — wszystkie dają odpowiednie 3-amino-tiazoliny. W trzecim — nie ulegają zmianie.

Sposób D. W reakcjach obu tiosemikarbazydów nie stwierdzono różnic. Tak jak przy analogach p-nitrobenzoilowych (Ic, d), uzyskano każdorazowo mieszaniny izomerycznych związków: IIj (51%), IIIj (35%), II-l (46%) i III-l (40%) oraz IIk (44%) i IIIk (48%). Wyraźne przesunięcie równowagi w kierunku struktury II stwierdzono tym razem w reakcji Ie z chloroacetonem, w której otrzymano mieszaninę izomerycznych IIi (43%) i IIIi (48%). Analog p-nitrobenzoilowy Ic daje tylko pochodną 3-amino-tiazoliny.

Sposób E. W reakcjach z ω-bromoacetofenonem wyizolowano w obu przypadkach mieszaniny: IIIj (11%) i IVe (72%) oraz III-l (15%) i IVf (64%). Ic i Id dają w tych warunkach tylko odpowiednie oksadiazole. Odmienny okazał się również przebieg reakcji If z chloroacetonem. Uzyskano mieszaninę izomerycznych IIk (40%) i IIIk (49%), podczas gdy przy Id powstaje tylko pochodna 3-amino-tiazoliny. Ie — z tym samym chloroketonem, podobnie jak analog p-nitrobenzoesowy (Ic), daje tylko związek IIIi (84%).

Sposób F. Różnice stwierdzono tylko w reakcjach Ie i If z ω-bromoacetofenonem. Otrzymano mieszaniny: IIIj (11%) i IVe (70%) oraz III-l (28%) i IVf (60%). Przy Ic i Id powstają wyłącznie oksadiazole. Reakcje z chloroacetonem przebiegają bez zmian. Wyizolowano tylko pochodną 3-amino-tiazoliny IIIi (89%) i IIIk (90%). Oparta na kwasowości acylu interpretacja przedmiotowych reakcji (por. wstęp w części I) nie wyjaśnia ich dwukierunkowego przebiegu w metanolu (Sposób D) również w przypadku 4-R-tiosemikarbazydów kwasów mocniejszych od benzoesowego. Przebieg taki (pojawienie się obok związków III izomerycznych związków II) można natomiast uzasadnić w oparciu o wartości pK_a hydrazydów (stanowiących składową wyjściowych tiosemikarbazydów I), związane z równowagą:

$$R_1\text{-CO-NH-NH}_2 + H^+ \rightleftarrows R_1\text{-CO-NH-NH}_3^+$$

W szeregu hydrazydów kwasów: benzoesowego (pK_a) = 3,05); p-chlorobenzoesowego (pK_a = 3,02); p-nitrobenzoesowego (pK_a = 2,69) i o-nitrobenzoesowego (pK_a = 2,48) [5, 6] ma miejsce spadek zasadowości atomu N^2, a tym samym wzrost ruchliwości związanego z nim atomu wodoru, co powoduje stopniowe przesuwanie równowagi tautomerycznej w kierunku formy warunkującej cyklizację do struktury II. Zmniejszenie zasadowości atomu N^4 tiosemikarbazydu I (składowa aminowa: anilina, pK_a = 4,63; p-toluidyna, pK_a = 5,09) efekt ten dodatkowo zwiększa.

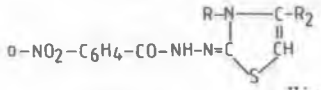
Przy takim założeniu można również wyjaśnić wspomniany we wstępie do części I fakt otrzymywania wyłącznie pochodnej aminotiazoliny III w reakcji 4-fenylo-tiosemikarbazydu kwasu pikolinowego z chloroacetonem w metanolu. Kwas ten jest wprawdzie wyraźnie słabszy od benzoesowego (pK_a kwasu benzoesowego = 4,19; pK_a kwasu pikolinowego = 5,52), ale odpowiednia wartość pK_a jego hydrazydu jest praktycznie taka sama i wynosi 3,07.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. Reakcja hydrazonu 4-R_2-3-R-2-tiazolonu z chlorkiem kwasu o-nitrobenzoesowego (Sposób A) (4-R_2-3-R-tiazol-2-ilideno)-hydrazydy kwasu o-nitrobenzoesowego (IIi-l)

Mieszaninę odpowiednich związków w ilościach przedstawionych w części I pkt 1 pozostawiono na 24 h w temperaturze pokojowej (IIj, IIk) bądź ogrzewano do wrzenia w ciągu 5 h i oziębiano (IIi, II-l). Następnie oddzielano

Tabela 1

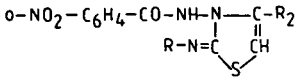


IIi-l

(4-R_2-3-R-tiazol-2-ilideno)-hydrazydy kwasu o-nitrobenzoesowego

Związek nr	R	R_2	Rozpuszczalnik do krystalizacji Postać krystaliczna t. t. °C	Wzór sumaryczny c. cz.	Analiza Obliczono Otrzymano %C	%H	%N	IR pasmo grupy CO (amidowe I) (cm^{-1})	UV max/E (nm)	Sposób (Wydajność) % A	B	D	E
IIi	C_6H_5	CH_3	izopropanol jasnobrązowe płytki 170—172	$C_{17}H_{14}N_4O_3S$ 354,39	57,59 57,38	3,98 4,20	15,81 15,54	1665	254/12600	77	—	43	—
IIj	C_6H_5	C_6H_5	n-propanol słupki 198—200	$C_{22}H_{16}N_4O_3S$ 416,46	63,44 63,69	3,84 4,07	13,45 13,72	1668	266/14000	75	—	51	—
IIk	p-CH_3—C_6H_4	CH_3	izopropanol jasnobrązowe kostki 181—183	$C_{18}H_{16}N_4O_3S$ 368,46	58,63 58,72	4,37 4,31	15,20 15,14	1662	250/12750	40	43	44	40
II-l	p-CH_3—C_6H_4	C_6H_5	n-propanol jasnobrązowe kostki 205—207	$C_{23}H_{18}N_4O_3S$ 430,49	64,18 64,01	4,21 4,29	13,01 13,12	1682	268/15150	60	87	46	—

Tabela 2



IIIi–l

2-R-imino-3-(o-nitrobenzoiloamino)-4-R_2-4-tiazoliny

Związek nr	R	R_2	Rozpuszczalnik do krystalizacji Postać krystaliczna t. t. °C	Wzór sumaryczny c. cz.	Analiza Obliczono Otrzymano %C	%H	%N	IR pasmo grupy CO (amidowe I) (cm^{-1})	UV max/E (nm)	Sposób (Wydajność) % B	C	D	E	F
IIIi	C_6H_5	CH_3	etanol słupki 191—193	$C_{17}H_{14}N_4O_3S$ 354,39	57,59 57,43	3,98 3,70	15,81 15,49	1684	290/13150	90	77	48	84	89
IIIj	C_6H_5	C_6H_5	2-metoksyetanol słupki 242—244	$C_{22}H_{16}N_4O_3S$ 416,46	63,44 63,21	3,84 3,70	13,45 13,29	1700	282/14550	60	70	35	11	11
IIIk	p-CH_3—C_6H_4	CH_3	2-metoksyetanol kostki 235—237	$C_{18}H_{16}N_4O_3S$ 368,42	58,63 58,49	4,37 4,16	15,20 15,32	1695	288/12500	—	78	48	49	90
IIIl	p-CH_3—C_6H_4	C_6H_5	etanol słupki 225—227	$C_{23}H_{18}N_4O_3S$ 430,49	64,18 63,89	4,21 4,49	13,01 13,30	1698	280/14900	—	52	40	15	28

chlorowodorek trietyloaminy, przesącz rozcieńczano wodą (IIi, II-l) lub zatężano pod zmniejszonym ciśnieniem do ok. 1/3 objętości. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia i wydajności (Sposób A) oraz wyniki analizy elementarnej zestawiono w tab. 1.

2. Reakcja 4-R_2-3-R-tiazol-2-tionu z hydrazydem kwasu o-nitrobenzoesowego w obecności $N(C_2H_5)_3$ (Sposób B). (4-R_2-3-R-tiazol-2-ilideno)-hydrazydy kwasu o-nitrobenzoesowego (IIk, l) oraz 2-R-imino-3-(o-nitrobenzoiloamino)-4-R_2-4-tiazoliny (IIIi, j)

Stosując odpowiednie tiony postępowano jak w części I pkt 2. Rozpuszczalniki do krytalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia oraz wydajności (Sposób B) zestawione są w tab. 1 i 2.

3. Reakcja 4-R_2-3-R-tiazol-2-tionu z hydrazydem kwasu o-nitrobenzoesowego (Sposób C). 2-R-imino-3-(o-nitrobenzoiloamino)-4-R_2-4-tiazoliny (IIIi-l)

Postępowano jak w części I pkt 2, z wyłączeniem trietyloaminy. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób C) oraz wyniki analizy elementarnej zestawiono w tab. 2.

4. Reakcja 4-R-tiosemikarbazydu kwasu o-nitrobenzoesowego Ie, f z chloroacetonem i ω-bromoacetofenonem

4.1. W metanolu (Sposób D).

4.1.1. Reakcja z chloroacetonem: związki IIi, IIIi, IIk i IIIk.

0,01 mola 4-fenylo- [4] lub 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu o-nitrobenzoesowego i 0,02 mola chloroacetonu w 30 cm^3 metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 5 h i oziębiano. Ie — zobojętniano nasyconym wodnym roztworem CH_3COONa. Produkt krystalizowano z etanolu. Osad — związek IIIi. Przesącz odparowywano pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha otrzymując związek IIi. If — zobojętniano rozcieńczonym NH_3 (1:1). Produkt krystalizowano z izopropanolu. Osad — związek IIIk. Przesącz odparowywano pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha otrzymując związek IIk. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób D) zestawione są w tab. 1 i 2.

4.1.2. Reakcja z ω-bromoacetofenonem: związki IIj, IIIj, II-l i III-l.

Mieszaninę 0,01 mola 4-fenylo- lub 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu o-nitrobenzoesowego i 0,01 mola ω-bromoacetofenonu ogrzewano określony czas do wrzenia. Ie — czas ogrzewania 10 h. Po oziębieniu przesączono. Osad — związek IIIj. Przesącz zobojętniano nasyconym wodnym roztworem CH_3COONa otrzymując związek IIj. If — czas ogrzewania 4 h, po oziębieniu zobojętniano jak wyżej. Produkt krystalizowano z etanolu. Osad — związek III-l. Przesącz odparowywano pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha otrzymując związek II-l. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób D) zestawiono w tab. 1 i 2.

4.2. W metanolu i obecności bezwodnego CH_3COONa (Sposób E).
4.2.1. Reakcja z chloroacetonem: związki IIIi, IIk i IIIk.

0,01 mola tiosemikarbazydu Ie lub If, 0,02 mola chloroacetonu, 0,03 mola bezwodnego octanu sodu w 20 cm^3 metanolu utrzymywano w stanie wrzenia 4 h. Ie — oziębiano otrzymując IIIi. If — po oziębieniu produkt krystalizowano z etanolu. Osad — związek IIIk. Przesącz odparowywano pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha otrzymując związek IIk. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (sposób E) zestawione są w tab. 1 i 2.

4.2.2. Reakcja z ω-bromoacetofenonem: związki IIIj, IVe, III-l i IVf.

0,01 mola tiosemikarbazydu Ie lub If, 0,01 mola ω-bromoacetofenonu i 0,03 mola bezwodnego CH_3COONa w 30 cm^3 metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 10 h, oziębiano i sączono. Osad — związki IIIj lub III-l. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób E) zestawione są w tab. 1 i 2. Przesącz zatężono do ok. 1/4 objętości. Produkt krystalizowano otrzymując oksadiazole IVe lub IVf.

Ie — 2-fenyloamino-5-(o-nitrofenylo)-1,3,4-oksadiazol (IVe). Bezbarwne słupki z etanolu o t.t. 162-164°C, wydajność 72%.

Analiza:
Dla wzoru: $C_{14}H_{10}N_4O_3$ (c.cz. 282,25)
obliczono: 59,57% C; 3,57% H; 19,84% N;
otrzymano: 59,40% C; 3,62% H; 19,55% N.

Mieszanina ze związkiem otrzymanym według Ghelena [3] topi się bez depresji.

If — 5-(o-nitrofenylo)-2-(p-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVf). Bezbarwne igły z metanolu o t.t. 176-178°C, wydajność 64%.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{15}H_{12}N_4O_3$ (c.cz. 296,28)

obliczono:	60,78% C;	4,86% H;	18,90% N;
otrzymano:	60,59% C;	4,89% H;	19,05% N.

4.3. W metanolu i obecności $N(C_2H_5)_3$ (Sposób F).

4.3.1. Reakcja z chloroacetonem: związki IIIi i IIIk.

0,01 mola odpowiedniego tiosemikarbazydu, 0,02 mola chloroacetonu, 0,01 mola trietyloaminy w 25 cm^3 metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 4 h, oziębiano. Produkt odsączono otrzymując związek IIIi lub IIIk. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (sposób F) zestawiono w tab. 2.

4.3.2. Reakcja z ω-bromoacetofenonem: związki IIIj, IVe, III-l i IVf.

Mieszaninę 0,01 mola tiosemikarbazydu Ie lub If, ω-bromoacetofenonu i trietyloaminy w 30 cm^3 metanolu utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 7 h, oziębiano i sączono. Osad — związek IIIj lub III-l. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia i wydajności (Sposób F) zestawiono w tab. 2. Przesącz zatężano pod zmniejszonym ciśnieniem do ok. 1/4 objętości otrzymując związek IVe (wydajność 70%) lub IVf (wydajność 60%). Mieszaniny z odpowiednimi związkami otrzymanymi w pkt 4.2.2 topią się bez depresji.

5. Hydroliza zasadowa związków IIi, IIk, IIIi i IIIk. 2-R-amino-5-(o-nitrofenylo)-1,3,4-oksadiazole IVe, IVf

0,01 mola związku w 70 cm^3 10% wodnego roztworu NaOH ogrzewano określony czas do wrzenia, oziębiano, odsączano, przemywano wodą i krystalizowano. Związek, czas ogrzewania, wydajność oksadiazolu, rozpuszczalniki do krystalizacji: IIi — 3 h, 27%, etanol; IIk — 2 h, 10%, metanol; IIIi — 5 h, 53%, etanol; IIIk — 2 h, 64%, metanol. Mieszaniny z odpowiednimi związkami otrzymanymi w pkt 4.2.2 topią się bez depresji.

6. Hydroliza kwaśna związków IIi-l i IIIi-l. 3-amino-2-R-imino-4-R_2-4-tiazoliny i ich pochodne p-nitrobenzylidenowe

0,01 mola związku w odpowiedniej objętości stężonego HCl utrzymywano określony czas w stanie wrzenia, oziębiano, oddzielano kwas o-nitroben-

zoesowy i zobojętniano stężonym NH_3 do $pH = 7$. Związek, objętości stężonego HCl w cm^3, czas ogrzewania, wydajność tiazoliny: IIi — 70, 3 h, 68%; IIj — 190, 10 h, 71%; IIk — 70, 10 h, 68%; II-l — 180, 10 h, 61%; IIIi—60, 2 h, 72%; IIIj—180, 15 h, 84%; IIIk — 60, 7 h, 85%; III-l — 70, 10 h, 75%.

Pochodne p-nitrobenzylidenowe.

Wychodząc z 0,01 mola danej tiazoliny i aldehydu p-nitrobenzoesowego postępowano jak w części I pkt 6.

BADANIA *IN VITRO* *

Przedstawione w części I, II i III związki IIa-l oraz IIIa-l przebadano wstępnie pod względem aktywności bakteriostatycznej. Użyto następujących gatunków bakterii: *Escherichia coli* (1), *Staphylococcus aureus* — koagulaza + (2); *Staphylococcus aureus* — Mannitol + (3); *Staphylococcus albus* (4), *Pseudomonas aeruginosa* (5), *Enterobacter* (6) i *Klebsiella pneumoniae* (7). Badano po 10 szczepów bakteryjnych każdego gatunku, wyhodowanych z różnych materiałów klinicznych, opornych lub średnio opornych na podstawowe antybiotyki i sulfonamidy. Gatunki 3 i 4 wykazywały wrażliwość na działanie związków: IIe, IIf i IIIg przy stężeniu 1000 $\mu g/cm^3$. Gatunek 4 — na działanie związków: IIg, IIh i IIIh przy stężeniu 1000 $\mu g/cm^3$. Gatunek 5 — na działanie związków: IIi, IIj, IIIi i IIIj przy stężeniu 500 $\mu g/cm^3$.

PIŚMIENNICTWO

1. Bielak E., Biliński S.: Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i ω-bromoacetofenonem. I. 4-Fenylo- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu p-chlorobenzoesowego. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **45**, 1990.
2. Bielak E., Biliński S.: Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i ω-bromoacetofenonem. II. 4-Fenylo- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu p-nitrobenzoesowego. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **45**, 1990.
3. Ghelen H., Drohla R.: Zur Kenntnis der 2-Amino-1,3,4-Oxadiazole. XXVIII (1). Darstellung und Reaktion von 4-Amino-5-S-triazolen. J. Pract. Chem. **311** (4), 539, 1969.
4. Ghelen H., Möckel K.: Darstellung von 2-Amino-1,3,4-Oxadiazolen aus acylieten Semicarbaziden. J. Pract. Chem. **660**, 144, 1962.
5. Kozo Nagano: Acid Dissociation Constants and Ultraviolet Absorption Spectra of Isonicotinoylhydrazine and Related Compounds. Chem. Pharm. Bull. IIb, 797, 1963; C.A. **53**, 14867h, 1959.

* Badania wykonano w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Lublinie. Kierownik: prof. dr hab. Z. Hencner.

6. Titov E. V.: Acidity Constants of a Series of Carboxylic Acid Hydrazides. Ukr. Khim. Zh. **34** (12), 1253, 1968; C.A. **70**, 109624c, 1969.

Otrzymano 1990.10.26.

SUMMARY

Reactions of 4-phenyl- and 4-(p-tolyl)-thiosemicarbazide of o-nitrobenzoic acid (Ie-f) with chloroacetone and ω-bromoacetophenone were investigated in: 1) methanolic medium (method D); 2) methanolic medium in the presence of anhydrous CH_3COONa (method E); 3) methanolic medium in the presence of $N(C_2H_5)_3$ (method F.). The properties of compounds IIi-l and IIIi-l were determined under the conditions of basic and acidic hydrolysis. The results of UV and IR spectroscopic measurements as well as those of *in vitro* investigations were reported. The formation of the mixture of isomeric compounds II and III (Parts I—III) takes place also in the reaction of 4-R-thiosemicarbazides of acids stronger than benzoic (Ia-f) in methanol (method D). This may be clarified basing on the pK_a value for the reaction:

$$R_1\text{-CO-NH-NH}_2 + H^+ \rightleftarrows R_1\text{CO-NH-NH}_3^+$$

for the proper hydrazides ($R_1 = C_6H_5$; p-Cl-C_6H_4; p-O_2N-C_6H_4; o-O_2N-C_6H_4).