ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA
VOL. LI, 27 SECTIO D 1996

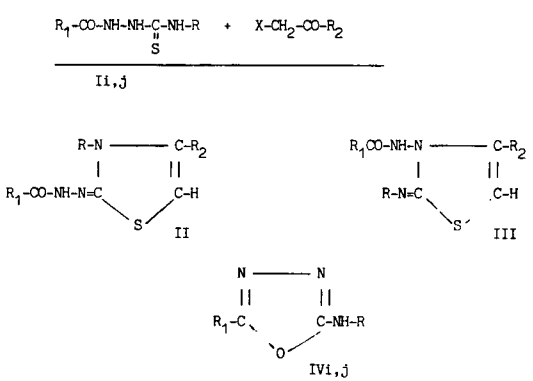
Katedra i Zakład Chemii Ogólnej Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Stanisław Biliński

EWA BIELAK, STANISŁAW BILIŃSKI

Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem. V. 4-(o-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu o-chloro- i p-chlorobenzoesowego

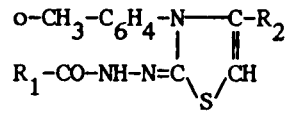
Reactions of 1-(X-Benzoyl)-4-R-thiosemicarbazide with Chloroacetone and Omega--Bromoacetophenone. V. 4-(o-Tolyl)-Thiosemicarbazide of o-Chloro- and p-Chlorobenzoic Acid

Ostatnia seria prac obejmuje cyklizację 4-(o-tolilo)-tiosemikarbazydów badanych kwasów z obydwoma chlorowcoketonami. W szeregu składowych aminowych charakteryzujących zasadowość atomów N^4 tiosemikarbazydów: p-toluidyna, $pK_a = 5{,}10$; anilina, $pK_a = 4{,}63$; o-toluidyna, $pK_a = 4{,}40$ — ta ostatnia jest najsłabszą zasadą. Powinno to prowadzić do zwiększenia wydajności pochodnych tiazoliny(III) w tytułowych reakcjach (Sposób D).



i. R = o-CH_3—C_6H_4, R_1 = o-Cl—C_6H_4; j. R = o-CH_3—C_6H_4, R_1 = p-Cl—C_6H_4

Tabela 1

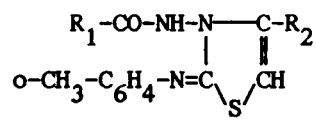


II p-t

[4-R_2-3-(o-tolilo)-tiazol-2-ilideno]-hydrazydy kwasu o-chloro- i p-chlorobenzoesowego

Związek nr	R_1	R_2	Rozpuszczalnik do krystalizacji postać krystal. t.t°C	Wzór sumaryczny c.cz.	Analiza Obliczono / Otrzymano			IR pasmo grupy CO (amidowe I) (cm^{-1})	UV λ_{max}/E (nm)	Sposób (wydajności %)	
					% C	% H	% N			B	D
II-p	o-Cl-C_6H_4	CH_3	etanol słupki 132—135	$C_{18}H_{16}ClN_3OS$ 357,18	60,41 60,46	4,50 4,80	11,71 11,52	1624	234/13800	15,6	—
II-r	o-Cl-C_6H_4	C_6H_5	etanol kostki 160—162	$C_{23}H_{18}ClN_3OS$ 419,93	65,78 65,40	4,32 4,15	10,00 10,06	1671	266/12100	8,0	35,0
II-s	p-Cl-C_6H_4	CH_3	etanol słupki 126—128	$C_{18}H_{16}ClN_3OS$ 357,18	60,41 60,21	4,50 4,32	11,71 11,48	1630	234/20500	69,0	—
II-t	p-Cl-C_6H_4	C_6H_5	etanol słupki 223—225	$C_{23}H_{18}ClN_3OS$ 419,93	65,78 65,65	4,32 4,35	10,00 10,11	1670	270/13660	15,0	—

Tabela 2



III p-t

3-R_1-2-(o-toliloimino)-4-R_2-4-tiazoliny

Związek nr	R_1	R_2	Rozpuszczalnik do krystalizacji postać krystal. t.t°C	Wzór sumaryczny c.cz.	Analiza Obliczono / Otrzymano			IR pasmo grupy CO (amidowe I) (cm^{-1})	UV λ_{max}/E (nm)	Sposób (wydajności %)			
					% C	% H	% N			C	D	E	F
III-p	o-Cl-C_6H_4	CH_3	etanol kostki 188—190	$C_{18}H_{16}ClN_3OS$ 357,18	60,41 60,30	4,50 4,30	11,71 11,60	1697	230/13250	20,0	89,6	89,6	78,0
III-r	o-Cl-C_6H_4	C_6H_5	2-metoksyetanol słupki 232—234	$C_{23}H_{18}ClN_3OS$ 419,93	65,78 65,39	4,37 4,46	10,00 10,11	1698	240/13250	23,0	38,0	—	—
III-s	p-Cl-C_6H_4	CH_3	etanol płytki 198—200	$C_{18}H_{16}ClN_3OS$ 357,18	60,41 60,52	4,50 4,32	11,71 11,50	1698	240/25000	25,0	96,0	65,0	72,0
III-t	p-Cl-C_6H_4	C_6H_5	etanol słupki 208—210	$C_{23}H_{18}ClN_3OS$ 419,93	65,78 65,47	4,37 4,20	10,00 10,08	1693	234/27500	21,0	95,0	—	—

Tabela 3

Związek	Rozpuszczalnik	H–NMR, p [ppm]
II-p	$CDCl_3$	7,359–6,848/m,8H,ar/;5,613/s,1H,N–C=CH/; 2,098/s,3H,CH_3–ar/;1,746/s,3H,CH_3/.
II-r	DMSO–d6	7,420–7,111/m,8H,ar/;6,125/s,5H,C_6H_5/; 2,314/s,3H,CH_3–ar/.
II-s	D_3C–CO–CD_3	11,090/s,1H,NH/;7,633–6,707/m,8H,ar/; 5,646/s,1H,N–C=CH/;2,253/s,3H,CH_3–ar/; 1,703/s,3H,CH_3/.
II-t	DMSO–d6	7,758–6,600/m,8H,ar/;6,425/s,5H,C_6H_5/; 2,506/s,3H,CH_3–ar/.
III-p	$CDCl_3$	9,450/s,1H,NH/;7,593–6,899/m,8H,ar/; 5,660/s,1H,N–C=CH/;2,112/s,3H,CH_3–ar/; 2,079/s,3H,CH_3/.
III-r	DMSO–d6	11,377/s,1H,NH/;7,589–7,200/m,8H,ar/; 6,392/s,5H,C_6H_5/;2,502/s,3H,CH_3–ar/.
III-s	$CDCl_3$	11,200/s,1H,NH/;7,932–6,792/m,8H,ar/; 5,646/s,1H,N–C=CH/;2,272/s,3H,CH_3–ar/; 1,788/s,3H,CH_3/.
III-t	DMSO–d6	11,541/s,1H,NH/;7,908–6,881/m,8H,ar/; 6,425/s,5H,C_6H_5/;2,506/s,3H,CH_3–ar/.

Charakterystykę oraz wyniki pomiarów w nadfiolecie i podczerwieni związków modelowych II p-t (Sposób B) i III p-t (Sposób C) (1) przedstawiono w tabelach 1 i 2, widma NMR — w tab. 3. Pochodne 4-metylowe (II p,s i III p,s) ogrzewane w 10% NaOH ulegały odbudowie z równoczesną recyklizacją do oksadiazoli IVi i IVj. Pochodne 4-fenylowe (II r,t i III r,t) były w tych warunkach trwałe. Wszystkie związki II i III ogrzewane w stężonym HCl dawały odpowiednie 3-amino-2-(o-toliloimino)-4-R_2-4-tiazoliny. Ogrzewane w metanolu wysyconym gazowym HCl nie ulegały zmianie. Cyklizację z chlorowcoketonami prowadzono sposobem D,E,F(1).

Sposób D. Zgodny z oczekiwaniem okazał się tylko przebieg reakcji Ij z omega-bromoacetofenonem — otrzymano związek III t z wydajnością 95%. W porównywalnym szeregu 4-(p-tolilo)-, 4-fenylo- (1) i 4-(o-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu p-chlorobenzoesowego (Ib,Ia,Ij) ma miejsce charakterystyczny stopniowy wzrost wydajności odpowiedniej pochodnej III (kolejno: IIId — 28%,IIIb — 45%,IIIt — 95%). Towarzyszy temu równoległy spadek wydajności pochodnych II (kolejno: IId — 60%, IIb — 38%, IIt — brak).

Sposób E i F. W reakcji Ii i Ij z chloroacetonem otrzymano tylko związki IIIp i IIIs, z omega-bromoacetofenonem — oksadiazole IVi, IVj.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. Reakcja 4-R_2-3-(o-tolilo)-tiazol-2-tionu z hydrazydem kwasu o-chloro- lub p-chlorobenzoesowego w obecności $N(C_2H_5)_3$ (Sposób B).

(3-(o-tolilo)-4-R_2-tiazol-2-ilideno)-hydrazydy kwasu o-chloro- lub p-chlorobenzoesowego (II p-t). Stop otrzymany w wyniku łagodnego ogrzewania 0,01 mola tionu (5, 6) i 0,01 mola siarczanu dimetylu rozpuszczano na gorąco w 10 cm^3 etanolu, dodawano 0,01 mola trietyloaminy, 0,01 mola hydrazydu odpowiedniego kwasu i utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 1h. Po oziębieniu produkt odsączano. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób B) oraz wyniki analizy elementarnej przedstawione są w tabeli 1.

2. Reakcja 4-R_2-3-(o-tolilo)-tiazol-2-tionu z hydrazydem kwasu o-chloro- lub p-chlorobenzoesowego (Sposób C). 3-(o-chlorobenzoiloamino)- lub 3-(p-chlorobenzoiloamino)-2-(o-toliloimino)-4-R_2-4-tiazoliny (III p-t).

Postępowano identycznie jak wyżej (Sposób B) z wyłączeniem trietyloaminy. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób C) oraz wyniki analizy elementarnej przedstawione są w tab. 2.

3. Reakcja 4-(o-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu o-chloro- lub p-chlorobenzoesowego (Ii,j) z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem.

3.1. W metanolu (Sposób D).

3.1.1. Reakcja z chloroacetonem: związki IIIp, IIIs.

0,01 mola odpowiedniego tiosemikarbazydu (Ii,Ij) i 0,01 mola chloroacetonu w 20 cm^3 metanolu utrzymywano w stanie łagodnego wrzenia w ciągu 6h. Następnie oziębiano, zobojętniano nasyconym wodnym roztworem CH_3COONa, produkt odsączano. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób D) przedstawione są w tab. 2.

3.1.2. Reakcja z omega-bromoacetofenonem: związki IIr,IIIr,IIIt.
Mieszaninę 0,01 mola odpowiedniego tiosemikarbazydu (Ii,Ij), 0,01 mola omega--bromoacetofenonu w 30 cm^3 metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 8h, oziębiano, zobojętniano wodnym nasyconym roztworem CH_3COONa i odsączano.
Ii — Produkt krystalizowano z etanolu.
Osad — związek IIIr.
Przesącz — zatężano pod zmniejszonym ciśnieniem do około $^1/_3$ objętości, otrzymując związek IIr.
Ij — związek IIIt.
Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób D) przedstawione są w tabelach 1 i 2.
3.2. W metanolu i obecności bezwodnego CH_3COONa (Sposób E).
3.2.1. Reakcja z chloroacetonem: związki IIIp, IIIs.
0,01 mola odpowiedniego tiosemikarbazydu (Ii,Ij), 0,01 mola chloroacetonu i 0,02 mola bezwodnego octanu sodu w 25 cm^3 metanolu utrzymywano w stanie łagodnego wrzenia w ciągu 6h, oziębiano i sączono.
Ii — związek IIIp.
Ij — związek IIIs.
Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób E) przedstawione są w tab. 2.
3.2.2. Reakcja z omega-bromoacetofenonem: związki IVi, IVj.
0,01 mola tiosemikarbazydu Ii lub Ij, 0,01 mola omega-bromoacetofenonu i 0,02 mola bezwodnego CH_3COONa w 30 cm^3 metanolu utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 6h, oziębiano i odsączano.
Ii — 5-(o-chlorofenylo)-2-(o-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVi).
Z 2-metoksyetanolu — bezbarwne płytki o t.t.170—172°C.
Wydajność 78%.
Analiza:
Dla wzoru: $C_{15}H_{12}N_3ClO$ (c.cz.258,632).
Obliczono: 63,04 %C; 4,19 %H; 14,71 %N.
Otrzymano: 63,20 %C; 4,20 %H; 14,80 %N.
Ij — 5-(p-chlorofenylo)-2-(o-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVj).
Z etanolu — bezbarwne słupki o t.t.190—192°C.
Wydajność — 72%.
Analiza:
Dla wzoru: $C_{15}H_{12}N_3ClO$ (c.cz.258,632).
Obliczono: 63,04 %C; 4,19 %H; 14,71 %N.
Otrzymano: 63,16 %C; 4,05 %H; 14,50 %N.
3.3. W metanolu i obecności $N(C_2H_5)_3$ (Sposób F).
3.3.1. Reakcja z chloroacetonem: związki IIIp, IIIs.
0,01 mola odpowiedniego tiosemikarbazydu (Ii,Ij), 0,01 mola chloroacetonu, 0,01 mola trietyloaminy w 25 cm^3 metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 6h i oziębiano.

Ii — związek IIIp.
Ij — związek IIIs.
Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób F) podane są w tab. 2.
3.3.2. Reakcja z omega-bromoacetofenonem: związki IVi,IVj.
Wychodząc z 0,01 mola odpowiedniego tiosemikarbazydu (Ii,Ij), omega-bromoacetofenonu i trietyloaminy postępowano jak w punkcie 3.2.2. (Sposób E).
Ii — oksadiazol IVi, wydajność 78%.
Ij — oksadiazol IVj, wydajność 70%.
Mieszaniny z odpowiednimi związkami otrzymanymi w punkcie 3.2.2 topią się bez depresji.

4. Hydroliza zasadowa związków IIp,IIIp i IIs,IIIs: 2-(o-toliloamino)-5-R_1-1,3,4-oksadiazole (IVi,IVj).

0,01 mola danego związku w 30 cm^3 10% wodnego roztworu NaOH utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 10h, oziębiano, produkt sączono, przemywano wodą.
Oksadiazol IVi (z 2-metoksyetanolu). Wydajność ze związku IIp — 60%, IIIp — 69%.
Oksadiazol IVj (z etanolu). Wydajność ze związku IIs — 50%, IIIs — 70%.
Mieszaniny z odpowiednimi związkami otrzymanymi w punkcie 3.2.2 topią się bez depresji.

5. Hydroliza kwaśna związków II p-t i III p-t:3-amino-2-(o-toliloimino)-4-R_2-4-tiazoliny i ich pochodne p-nitrobenzylidenowe (5,6).

0,01 mola danego związku w 30 cm^3 stężonego HCl ogrzewano do wrzenia (związki IIp,s i IIIp,s — 5h, IIr,t i IIIr,t — 10h), oziębiano, odsączano kwas o-chloro- lub p-chlorobenzoesowy. Roztwór zobojętniano stężonym amoniakiem.

Pochodne p-nitrobenzylidenowe.

Mieszano na gorąco metanolowe roztwory 0,01 mola surowej tiazoliny i 0,01 mola aldehydu p-nitrobenzoesowego. Całość utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 2h, oziębiano.
3-amino-4-metylo-2-(o-toliloimino)-4-tiazolina. Związek, wydajność tiazoliny:
IIp — 60%, IIIp — 62%, IIs — 55%, IIIs — 65%.
Pochodna p-nitrobenzylidenowa.
Z 2-metoksyetanolu — czerwone igły o t.t183—184°C. Wydajność 62%.
Analiza:
Dla wzoru: $C_{18}H_{16}N_4O_2S$ (c.cz.352,387).
Obliczono: 15,89% N.
Otrzymano: 15,70% N.
Mieszanina z odpowiednią pochodną otrzymaną przez Musik(5) topi się bez depresji.
3-amino-4-fenylo-2-(o-toliloimino)-4-tiazolina.
Związek, wydajność tiazoliny:
IIr — 10%, IIIr — 12%, IIt — 12%, IIIt — 9%.
Pochodna p-nitrobenzylidenowa.

Z 2-metoksyetanolu — czerwone igły o t.t.159—161°C. Wydajność — 60%.
Analiza:
Dla wzoru: $C_{23}H_{18}N_4O_2S$ (c.cz.414,410).
Obliczono: 13,50% N.
Otrzymano: 13,31% N.
Mieszanina z odpowiednią pochodną otrzymaną przez Musik(6) topi się bez depresji.

6. 2-(o-toliloimino)-5-R_1-1,3,4-oksadiazole (IVi, IVj).

Mieszaninę 0,01 mola tiosemikarbazydu (Ii lub Ij), 0,01 mola octanu ołowiu(II) w 20 cm^3 etanolu ogrzewano w ciągu 6h, oziębiano, oddzielano wytrącony PbS, przesącz zatężano do około $^1/_2$ objętości, produkt krystalizowano.
Mieszaniny z odpowiednimi związkami otrzymanymi w punkcie 3.2.2 lub 4 topią się bez depresji.

PIŚMIENNICTWO

1. Bielak E., Biliński S.: Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem.I.4-fenylo- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu p-chlorobenzoesowego. Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, vol. XLV, Lublin 1990.
2. Bielak E., Biliński S.: Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem.II.4-fenylo-4- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu p-nitrobenzoesowego. Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, vol. XLV, Lublin 1990.
3. Bielak E., Biliński S.: Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem.III.4-fenylo- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu p-nitrobenzoesowego. Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, vol. XLV, Lublin 1990.
4. Bielak E., Biliński S.: Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem.IV.4-fenylo- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu p-chlorobenzoesowego. Ann. Univer. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, vol. LI, Lublin 1996.
5. Musik I., Biliński S.: Reakcja 1-acylo-4-(o-tolilo) tiosemikarbazydu z alfa-chlorowcoketonami.I.Cyklizacja z chloroacetonem. Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, vol. XLIII, Lublin 1988.
6. Musik I., Biliński S.: Reakcja 1-acylo-4-(o-tolilo) tiosemikarbazydu z alfa-chlorowcoketonami.II.(6). Cyklizacja z omega-bromoacetofenonem. Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, vol. XLIII, Lublin 1988.

Otrz.:1996.10.28

SUMMARY

The reactions of 4-(o-tolyl)-thiosemicarbazide of o-chloro- and p-chlorobenzoic acid (Ii,j) with chloroacetone and omega-bromoacetophenone were investigated in: methanolic medium (method D); methanolic medium in the presence of anhydrous CH_3COONa (method E); methanolic medium in the presence of $N(C_2H_5)_3$ (method F).

The properties of compounds II p-t and III p-t were determined under the conditions of basic and acidic hydrolysis. The results of UV, IR and NMR spectroscopic measurements were reported.