ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA
VOL. LI, 28 SECTIO D 1996

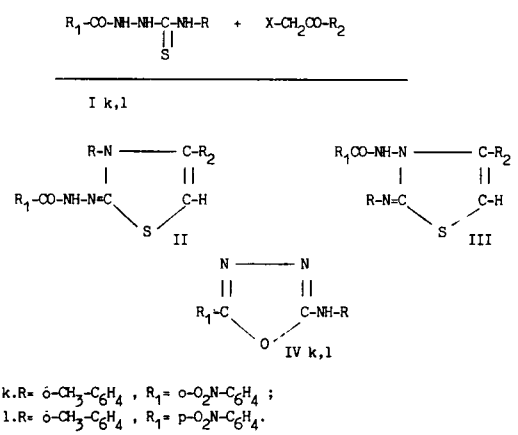
Katedra i Zakład Chemii Ogólnej Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Stanisław Biliński

EWA BIELAK, STANISŁAW BILIŃSKI

Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem. VI.4-(o-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu o-nitro- i p-nitrobenzoesowego

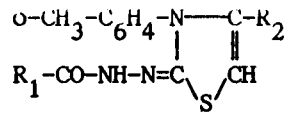
Reactions of 1-(X-Benzoyl)-4-R-thiosemicarbazide with Chloroacetone and Omega--Bromoacetophenone. VI.4-(o-Tolyl)-thiosemicarbazide of o-Nitro-and p-Nitrobenzoic Acid

Charakterystykę oraz wyniki pomiarów w nadfiolecie i podczerwieni związków modelowych II u-y (Sposób B) i III u-y (Sposób C) (1) przedstawiono w tabelach 1 i 2, widma NMR — w tab. 3. Podobnie jak w części V związki 4-metylowe (II u,y i III u,y) w 10% NaOH uległy odbudowie i recyklizacji do oksadiazolu (IV k lub IV l). Związki 4-fenylowe (II w,y i III w,y) były trwałe. W stężonym HCl wszystkie II i III dawały 3-amino-2-(o-toliloimino)-4-R_2-4-tiazoliny, identyfikowane dodatkowo w postaci pochodnych p-nitrobenzylidenowych. W metanolu wysyconym gazowym HCl — wszystkie nie ulegały zmianie. Cyklizację z obydwoma chlorowcoketonami prowadzono sposobem D, E i F (1).



k.R= o-CH_3-C_6H_4 , R_1= o-O_2N-C_6H_4 ;
l.R= o-CH_3-C_6H_4 , R_1= p-O_2N-C_6H_4.

Tabela 1

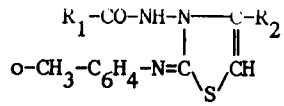


II u-y

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

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 (wydajność %)	
					%C	%H	%N			A	D
II-u	o-NO_2-C_6H_4	CH_3	etanol słupki 142—143	$C_{18}H_{16}N_4O_2S$ 368,42	58,63 / 58,47	4,37 / 4,30	15,20 / 15,15	1645	234/13320	15,0	—
II-w	o-NO_2-C_6H_4	C_6H_5	etanol kostki 223—225	$C_{23}H_{18}N_4O_2S$ 430,49	64,18 / 63,86	4,21 / 4,08	13,01 / 13,06	1664	234/22000	24,0	19,0
II-x	p-NO_2-C_6H_4	CH_3	etanol igły 212—213	$C_{18}H_{16}N_4O_2S$ 368,42	58,63 / 58,42	4,37 / 4,32	15,20 / 15,10	1648	265/20500	30,0	—
II-y	p-NO_2-C_6H_4	C_6H_5	etanol igły 218—220	$C_{23}H_{18}N_4O_2S$ 430,49	64,18 / 64,01	4,21 / 4,01	13,01 / 13,21	1648	265/24400	16,4	—

Tabela 2



III u–y

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 (wydajność %)			
					%C	%H	%N			C	D	E	F
III-u	o–NO_2–C_6H_4	CH_3	etanol słupki 172—174	$C_{18}H_{16}N_4O_2S$ 368,42	58,63 58,33	4,37 4,53	15,20 15,50	1685	252/26000	10,0	90,9	90,0	68,0
III-w	o–NO_2–C_6H_4	C_6H_5	2-metoksyetanol słupki 254—256	$C_{23}H_{18}N_4O_2S$ 430,49	64,18 63,76	4,21 4,13	13,01 13,50	1696	252/21000	24,0	56,0	77,0	81,0
III-x	p–NO_2–C_6H_4	CH_3	etanol kostki 198—200	$C_{18}H_{16}N_4O_2S$ 368,42	58,63 58,35	4,37 4,67	15,20 15,00	1700	263/20700	21,0	90,0	90,0	73,0
III-y	p–NO_2–C_6H_4	C_6H_5	etanol słupki 187—188	$C_{23}H_{18}N_4O_2S$ 430,49	64,18 63,82	4,21 4,40	13,01 12,96	1689	263/19850	16,4	89,0	—	—

Tabela 3

Związek	Rozpuszczalnik	H-NMR, p [ppm]
II-u	D_3C–CO–CD_3	9,660/s,1H,NH/;7,411-6,796/m,8H,ar/; 5,923/s,1H,N,N–C=CH/;2,276/s,3H,CH_3–ar/; 1,779/s,3H,CH_3/.
II-w	DMSO–d6	10,781/s,1H,NH/;8,087–6,594/m,8H,ar/; 6,411/s,5H,C_6H_5/;2,502/s,3H,CH_3–ar/.
II-x	D_3C–CO–CD_3	9,900/s,1H,NH/;8,373–7,214/m,8H,ar/; 5,902/s,1H,N–C=CH/;2,090/s,3H,CH_3–ar/; 1,990/s,3H,CH_3/.
II-y	DMSO–d6	10,152/s,1H,NH/;8,382–6,819/m,8H,ar/; 6,458/s,5H,C_6H_5/;2,502/s,3H,CH_3–ar/.
III-u	$CDCl_3$	9,690/s,1H,NH/;7,965–7,125/m,8H,ar/; 5,947/s,1H,N–C=CH/;2,320/s,3H,CH_3–ar/; 1,990/s,3H,CH_3/.
III-w	DMSO–d6	11,646/s,1H,NH/;8,106–6,904/m,8H,ar/; 6,411/s,5H,C_6H_5/;2,502/s,3H,CH_3–ar/.
III-x	D_3C–CO–CD_3	9,960/s,1H,NH/;8,397–6,857/m,8H,ar/; 5,918/s,1H,N–C=CH/;2,107/s,3H,CH_3–ar/; 1,999/s,1H,CH_3/.
III-y	DMSO–d6	11,058/s,1H,NH/;8,411–6,881/m,8H,ar/; 6,585/s,5H,C_6H_5/;2,506/s,3H,CH_3–ar/.

Sposób D. Zgodny z oczekiwaniem okazał się tym razem tylko przebieg reakcji I l z omega-bromoacetofenonem. Otrzymano związek IIIy z wydajnością 89%. W porównywanym szeregu: 4-(p-tolilo)-; 4-fenylo- (2) i 4-(o-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu p-nitrobenzoesowego (Id, Ic, Il) obserwuje się również stopniowy wzrost wydajności związku III (IIIh — 15%, IIIf — 34%, IIIy — 89%), przy równoczesnym spadku wydajności związku II (IIh — 58%, IIf — 47%, IIy — brak).

Sposób E i F. Obydwa tiosemikarbazydy (Ik, l) z chloroacetonem dały związki IIIu i IIIx. W reakcji z omega-bromoacetofenonem: Ik — związek IIIw z niewielką ilością (ok. 1%) oksadiazolu IVk; Il — tylko oksadiazol IVl.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. Reakcja 4-R_2-3-(o-tolilo)-tiazol-2-tionu z hydrazydem kwasu o-nitro- i p-nitrobenzoesowego w obecności $N(C_2H_5)_3$ (Sposób B). /3-(o-tolilo)-4-R_2-tiazol-2-ilideno/ -hydrazydy kwasu o-nitro- i p-nitrobenzoesowego (IIu-y).

Ogrzewano ostrożnie 0,01 mola odpowiedniego tionu i 0,01 mola siarczanu dimetylu. Otrzymany stop rozpuszczano na gorąco w etanolu, dodawano 0,01 mola trietyloaminy oraz 0,01 mola hydrazydu kwasu o-nitro- lub p-nitrobenzoesowego 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 tab. 1.

2. Reakcja 4-R_2-3-(o-tolilo)-tiazol-2-tionu z hydrazydem kwasu o-nitro- lub p-nitrobenzoesowego (Sposób C). 3-(o-nitrobenzoiloamino)- lub 3-(p-nitrobenzoiloamino)-2-(o-toliloimino)-4-R_2-4-tiazoliny (IIIu-y).

Postępowano podobnie jak w punkcie 1 (Sposób B) z wyłączeniem trietyloaminy. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób C) przedstawione są w tab. 2.

3. Reakcja 4-(o-tolilo)-tiosemikarbazydu kwasu o-nitro- lub p-nitrobenzoesowego (Ik, l) z chloroacetonem i omega-bromoacetofenonem.

3.1. W metanolu (Sposób D).

3.1.1. Reakcja z chloroacetonem: związki IIIu, IIIx.

Mieszaninę 0,01 mola tiosemikarbazydu Ik lub I l z 0,01 mola chloroacetonu w 20 cm^3 metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 6 h. Roztwór oziębiano, zobojętniano wodnym nasyconym roztworem CH_3COONa, produkt odsączano. Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury, wydajności (Sposób D) przedstawione są w tab. 2.

3.1.2. Reakcja z omega-bromoacetofenonem: Związki IIw, IIIw, IIIy.

Mieszaninę 0,01 mola odpowiedniego tiosemikarbazydu (Ik, I l), 0,01 mola omega-bromoacetofenonu w 25 cm^3 metanolu utrzymywano w stanie łagodnego wrzenia w ciągu 8 h, oziębiano, zobojętniano wodnym nasyconym roztworem CH_3COONa.

Ik — produkt krystalizowano z etanolu.

Osad — związek IIIw.

Przesącz — zatężano pod zmniejszonym ciśnieniem do około $^1/_3$ objętości, otrzymując związek IIw.

I l — związek IIIy.

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 IIIu, IIIx.

0,01 mola tiosemikarbazydu Ik lub I l, 0,01 mola chloroacetonu i 0,02 mola bezwodnego CH_3COONa w 25 cm^3 metanolu utrzymywano w temperaturze wrzenia w ciągu 6 h, oziębiano i sączono.
Ik — związek IIIu.
I l — związek IIIx.
Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajności (Sposób E) przedstawione są w tab. 2.
3.2.2. Reakcja z omega-bromoacetofenonem: związki IIIw, IVk, IV l.
Mieszaninę 0,01 mola odpowiedniego tiosemikarbazydu (Ik, l), 0,01 mola omega-bromoacetofenonu i 0,02 mola bezwodnego CH_3COONa w 25 cm^3 metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 8 h, oziębiano.
Ik — surowy produkt krystalizowano z 2-metoksyetanolu.
Osad — związek IIIw (tabela 2, Sposób E).
Przesącz — zatężano do około $^1/_2$ objętości.
5-(o-nitrofenylo)-2-(o-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IVk). Z etanolu — bezbarwne słupki o t.t. 180—182°C. Wydajność 1%.
Analiza dla wzoru: $C_{15}H_{12}N_4O_3$ (c.cz.296,286).
Obliczono: 60,78% C; 4,86% H; 18,90% N.
Otrzymano: 60,40% C; 4,42% H; 18,70% N.
I l — 5-(p-nitrofenylo)-2-(o-toliloamino)-1,3,4-oksadiazol (IV l).
Z etanolu — bezbarwne kostki o t.t. 223—224°C. Wydajność 70%.
Analiza dla wzoru: $C_{15}H_{12}N_4O_3$ (c.cz. 296,286).
Obliczono: 60,78% C; 4,86% H; 18,90% N.
Otrzymano: 60,52% C; 4,51% H; 18,72% N.
3.3. W metanolu i obecności $N(C_2H_5)_3$ (Sposób F).
3.3.1. Reakcja z chloroacetonem: związki IIIu, IIIx.
0,01 mola odpowiedniego tiosemikarbazydu (Ik, I l), 0,01 mola chloroacetonu, 0,01 mola trietyloaminy w 25 cm^3 metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 6 h, oziębiano.
Ik — związek IIIu.
I l — związek IIIx.
Rozpuszczalniki do krystalizacji, postacie krystaliczne, temperatury topnienia, wydajność (Sposób F) podane są w tab. 2.
3.3.2. Reakcja z omega-bromoacetofenonem: związki IIIw, IVk i IV l.
Wychodząc z 0,01 mola 4-(o-tolilo)-tiosemikarbazydu (Ik lub I l), omega-bromoacetofenonu i trietyloaminy postępowano podobnie jak w punkcie 4.2.2 (Sposób E).
Ik — związek IIIw (tab. 2) i oksadiazol IVk (wydajność 1%).
I l — oksadiazol IV l (wydajność 68%).
Mieszaniny z odpowiednimi związkami otrzymanymi w punkcie 4.2.2 topią się, nie wykazując depresji.

4. Hydroliza zasadowa związków IIu, IIIu i IIx, IIIx: 2-(o-toliloaminio)-5-R_1-1,3,4-oksadiazole (IVk, IV l).

0,01 mola danego związku w 30 cm^3 10% wodnego roztworu NaOH ogrzewano w ciągu 10 h, oziębiano, produkt odsączano, przemywano wodą.
Oksadiazol IVk (z etanolu). Wydajność ze związku IIu — 47%; IIIu — 50%.
Oksadiazol IV l (z etanolu). Wydajność ze związku IIx — 52%; IIIx — 60%.
Mieszaniny z odpowiednimi związkami otrzymanymi w punkcie 3.2.2 topią się bez depresji.

5. Hydroliza kwaśna związków IIu-y i IIIu-y: 3-amino-2-(o-tolilomino)-4-R_2-4-tiazoliny i ich pochodne p-nitrobenzylidenowe (5)

0,01 mola danego związku w 30 cm^3 stężonego HCl ogrzewano do wrzenia (związki IIu,x i IIIu,x — 5 h, IIw,y i IIIw,y — 10 h), oziębiano, odsączano kwas o-nitro- lub p-nitrobenzoesowy. 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 2 h, oziębiano.
3-amino-4-metylo-2-(o-toliloimino)-4-tiazolina. Związek, wydajność tiazoliny:
IIu — 60%, IIIu — 73%, IIx — 63%, IIIx — 40%.
Pochodna p-nitrobenzylidenowa.
Z 2-metoksyetanolu — czerwone igły o t.t. 183—185°C. Wydajność — 62%. Mieszanina ze związkiem otrzymanym w części V, punkt 5 (5) topi się bez depresji.
3-amino-4-fenylo-2-(o-toliloimino)-4-tiazolina. Związek, wydajność tiazoliny:
IIw — 77%, IIIw — 10%, IIy — 20%, IIIy — 12%.
Pochodna p-nitrobenzylidenowa.
Z 2-metoksyetanolu — czerwone igły o t.t. 159—161°C. Wydajność — 60%.
Mieszanina ze związkiem otrzymanym w części V, punkt 5 (5), topi się bez depresji.

6. 2-(o-toliloamino)-5-R_1-1,3,4-oksadiazole (IVk, IV l).

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

BADANIA *IN VITRO**

Przedstawione w części IV,V i VI związki IIł-y oraz IIIł-y przebadano wstępnie pod względem aktywności bakteriostatycznej i bakteriobójczej metodą dyfuzyjno-krążkową. Do badań użyto następujących gatunków bakterii — gram dodatnich: *Staphylococcus aureus; Staphylococcus epidermides; Staphylococcus pyogenes; Staphylococcus pneumoniae; Staphylococcus faecalis; Candida sp;* gram ujemnych: *Eschericha coli; Enterobacter; Proteus sp; Kleibsiela sp; Pseudomonas; Corynebacterium.*

* Badania wykonano w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Lublinie.

Badano po 10 szczepów bakteryjnych każdego gatunku wyhodowanych z różnych materiałów klinicznych, opornych lub średnio opornych na podstawowe leki i sulfonamidy. Badane substancje przy stężeniu 1000 $\mu g/cm^3$ nie wykazywały działania bakteriostatycznego i bakteriobójczego.

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- i 4-(p-toliolo)-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 omego-bromoacetofenonem. III.4-fenylo- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu o-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 chloroacetofenenem. IV.4-fenylo- i 4-(p-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu o-chlorobenzoesowego. Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, vol. LI, Lublin 1996.
5. Bielak E., Biliński S.: Reakcje 1-(X-benzoilo)-4-R-tiosemikarbazydu z chloroacetonem i omego-bromoacetofenonem. V.4-(o-tolilo)-tiosemikarbazyd kwasu o-chloro- i p-chlorobenzoesowego. Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, sectio D, vol. LI, Lublin 1996.
6. Ghelen H., Möckel K.: Darstellung von 2-Amino-1,3,4-Oxadiazolen aus acylieten Semicarbaziden. J. Pract. Chem., Bd. 660, 144—147, 1962.
7. Schwartz J. G., Chiran D.: Heterocyclics. XXXIII. Basicidy of some 5-aryl-2--amino-1,3,4-oxadiazoles. Rev. Chim, 24(11), 865—870, 1974.

Otrz.: 1996.10.28

SUMMARY

The reactions of 4-(o-tolyl)-thiosemicarbazide of o-nitro- and p-nitrobenzoic acid (Ik, l) 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 IIu-y and IIIu-y were determined under the conditions of basic and acidic hydrolysis. The results of UV, IR and NMR spectroscopic measurements were reported.