

Z Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Wydziału Lekarskiego AM w Lublinie

Kierownik: doc. dr Irena Krzeczowska

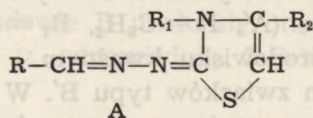
Stanisław BILIŃSKI, Lidia BIELAK

O kondensacji 4-R-tiosemikarbazonów aldehydów pirydynowych z α -chlorowcoketonami. I. Kondensacja 4-R-tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z chloroacetone i ω -chloroacetofenone

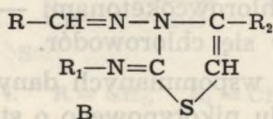
Конденсация 4-R-тиосемикарбазонов пиридиновых альдегидов с α -хлоркетонами.
I. Конденсация 4-R-тиосемикарбазона никотинового альдегида с хлорацетоном и ω -хлорацетофеноном

Condensation of 4-R-thiosemicarbazones of Pyridine Aldehydes with α -halogenketone.
I. Condensation of Nicotinaldehyde 4-R-thiosemicarbazones with Chloroacetone and ω -chloroacetophenone

Wykrycie aktywności tuberkulostatycznej tiosemikarbazonów aldehydów pirydynowych, a zwłaszcza tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego [1], spowodowało wzrost zainteresowania tą grupą połączeń. W toku dalszych badań [2] przeprowadzone zostały między innymi próby kondensacji tych związków oraz ich chlorowodorków z α -chlorowcoketonami, mające na celu otrzymanie odpowiednich połączeń o strukturze A (kondensacja wolnych tiosemikarbazonów):



i strukturze B (kondensacja chlorowodorków):



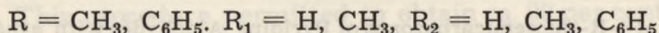
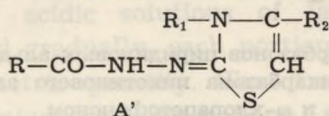
R = α -, β - lub γ -pirydył.

R₁ = H, R₂ = H, CH₃, C₆H₅.

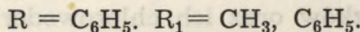
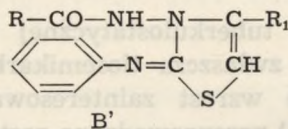
Przeprowadzone w naszej Katedrze badania wykazały, że we wspomnianych wyżej reakcjach otrzymuje się wyłącznie pochodne o strukturze A [3, 4]. Jedyne związki o strukturze B ($B, R = \beta$ -pirydyl, $R_1 = H, R_2 = CH_3$) udało się otrzymać dopiero drogą bezpośredniej kondensacji aldehydu nikotynowego z 2-imino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliną. W próbach *in vitro* związek ten wykazał również, aczkolwiek słabą, aktywność przeciwegzuciczą [4].

Kontynuując nasze badania, zajęliśmy się w niniejszej pracy reakcją kondensacji 4-R-tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego ($R = CH_3, C_6H_5$) z chloroacetone i ω -chloroacetofenone. Można było przypuszczać, że reakcja ta umożliwi uzyskanie połączeń zarówno o budowie A, jak i B, zwłaszcza w przypadku tiosemikarbazonu 4-fenylowego.

W przeciwieństwie do 1-acylowych i 1-aroilowych pochodnych tiosemikarbazydu oraz 4-metylo-tiosemikarbazydu, które w reakcji z chlorowcoketonami dostarczają produktów o strukturze A' [5—9]:



pochodne 4-fenylowe dostarczają w tych samych warunkach połączenia o strukturze B':

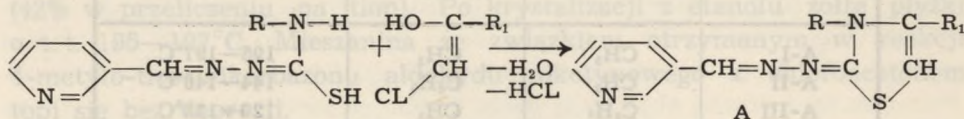


Jak stwierdza H ü n i g [10], ten odmienny przebieg reakcji spowodowany jest tym, że zarówno hydrazone 3-fenyl-4-R-tiazolonu-2, jak też jego pochodne benzoilowe (A', $R = C_6H_5, R_1 = C_6H_5, R_2 = CH_3, C_6H_5$), są bardzo nietrwałe w środowisku kwaśnym i łatwo ulegają przegrupowaniu do odpowiednich związków typu B'. W przypadku pochodnych benzoilowych do przegrupowania wystarcza krystalizacja z metanolu nasyconego gazowym chlorowodorem; przy kondensacji 1-benzoilo-4-fenyl-tiosemikarbazydu z chlorowcoketonami — zakwaszenie środowiska reakcji przez wydzielającą się chlorowódor.

Opierając się na wyżej wspomnianych danych, podjęto próbę otrzymania pochodnych aldehydu nikotynowego o strukturze B ($B, R = \beta$ -pirydyl, $R_1 = C_6H_5, R_2 = CH_3, C_6H_5$), stanowiących izomeryczną postać odpowiednich połączeń typu A ($A, R = \beta$ -pirydyl, $R_1 = C_6H_5, R_2 = CH_3$,

C₆H₅). W tym celu prowadzono kondensację 4-fenyltiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego również w środowisku metanolu nasyconego gazowym chlorowodorem.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że reakcja kondensacji 4-metylo- i 4-fenyltiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z chloroacetone i ω-chloroacetofenone w metanolu dostarcza wyłącznie produkty o strukturze A:



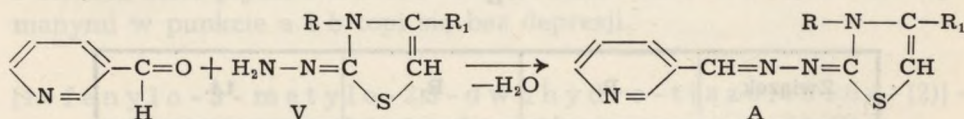
A-I. R = CH₃, R₁ = CH₃.

A-II. R = CH₃, R₁ = C₆H₅.

A-III. R = C₆H₅, R₁ = CH₃.

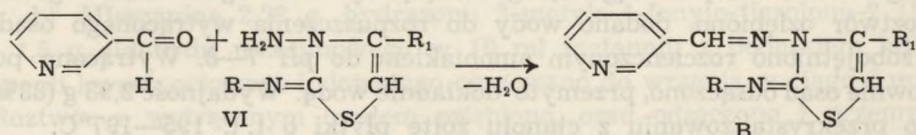
A-IV. R = C₆H₅, R₁ = C₆H₅.

Budowę tych połączeń ustalono na drodze bezpośredniej kondensacji odpowiednich hydrazonów 3-R-4-R₁-tiazolonu-2 (V) z aldehydem nikotynowym:



Próby otrzymania związków typu B — reakcja 4-fenyltiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z chloroacetone i ω-chloroacetofenone w metanolu nasyconym gazowym chlorowodorem — nie dały oczekiwanego rezultatu. W pierwszym przypadku otrzymano produkt identyczny z A-III (R = C₆H₅, R₁ = CH₃). W drugim — trudną do rozdzielania mieszaninę, w której przy pomocy analizy oscylopolarograficznej stwierdzono obecność tylko związku A-IV (R = R₁ = C₆H₅).

Dwa połączenia o budowie B udało się otrzymać dopiero w reakcji aldehydu nikotynowego z odpowiednią 2-R-imino-3-amino-4-R₁-4-tiazoliną (VI):

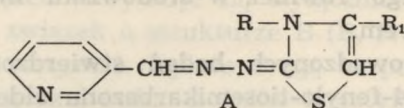


B-I. R = CH₃, R₁ = CH₃.

B-II. R = C₆H₅, R₁ = CH₃.

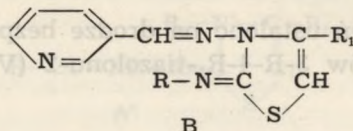
Otrzymane związki przedstawione są w tab. 1 i 2.

Tabela 1



Związek	R	R ₁	t.t.
A-I	CH ₃	CH ₃	195—197°C
A-II	CH ₃	C ₆ H ₅	144—146°C
A-III	C ₆ H ₅	CH ₃	120—122°C
A-IV	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	174—176°C

Tabela 2



Związek	R	R ₁	t.t.
B-I	CH ₃	CH ₃	93—95°C
B-II	C ₆ H ₅	CH ₃	124—126°C

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

[3,4-dwumetylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-
-hydrazon aldehydu nikotynowego (A-I)

a) Mieszaninę 3 g 4-metylo-tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego [11] i 1,44 g chloroacetonu w 20 ml metanolu ogrzewano na łaźni wodnej do wrzenia. Po 1,5 godz. dodano ponownie 1,44 g chloroacetonu i ogrzewano dalej w ciągu 1,5 godz. (łącznie czas ogrzewania 3 godz.). Roztwór oziębiono, dodano wody do rozpuszczenia wytrąconego osadu i zobojętniono rozcieńczonym amoniakiem do pH 7—8. Wytrącony ponownie osad odsączono, przemyto dokładnie wodą. Wydajność 2,98 g (83%). Po przekrystalizowaniu z etanolu żółte płytki o t. t. 195—197°C.

Analiza:

Dla wzoru C₁₁H₁₂N₄S obliczono: 56,87% C, 5,20% H, 24,12% N.
otrzymano: 56,82% C, 5,01% H, 23,85% N.

b) 0,9 g 3,4-dwumetylo-tiazolotyonu-2 [13] i 0,8 g siarczanu dwumetylowego ogrzewano ostrożnie do całkowitego rozpuszczenia osadu. Stop rozpuszczono w 4 ml etanolu, rozcieńczono równą objętością wody i przy ciągłym mieszaniu wkroplono 25 ml 20% wodzianu hydrazyny. Do otrzymanego roztworu dodano kilka kropli kwasu octowego lodowatego i 1 g aldehydu nikotynowego. Całość ogrzano do temp. 60—70°C, wytrącony osad odsączono, przemyto dokładnie wodą. Wydajność 0,6 g (42% w przeliczeniu na tion). Po krystalizacji z etanolu żółte płytki o t. t. 195—197°C. Mieszanina ze związkiem otrzymanym w reakcji 4-metylo-tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z chloroacetonem topi się bez depresji.

c) 0,75 g 2-metyloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny [14] rozpuszczono w 15 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewano do wrzenia w ciągu 1,5 godz.* Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem suchą pozostałość rozpuszczono w 10 ml etanolu, dodano 0,5 g aldehydu nikotynowego i ponownie ogrzewano do wrzenia w ciągu 5 min. Do gorącego roztworu dodano 0,6 ml trójetyloaminy, oziębiono, wytrącony osad odsączono i przemyto etanolem. Wydajność 0,28 g (23%). Po przekrystalizowaniu z etanolu żółte płytki o t. t. 195—197°C. Mieszanina ze związkami otrzymanymi w punkcie a i b topi się bez depresji.

[4 - fenylo - 3 - metylo - 2,3 - dwuhydro - tiazolideno - (2)] -
- hydrazon aldehydu nikotynowego (A-II)

a) Do zawiesiny 3 g 4-metylo-tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego w 20 ml metanolu dodano 2,4 g ω-chloroacetofenonu i ogrzewano do wrzenia w ciągu 3 godz. Roztwór oziębiono, rozcieńczono równą objętością wody i zobojętniono stężonym amoniakiem do pH 7—8. Osad odsączono, przemyto wodą i eterem. Wydajność 3,48 g (76,6%). Po krystalizacji z 85% metanolu żółte płytki o t. t. 144—146°C.

Analiza:

Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4S$ obliczono: 65,27% C, 4,79% H, 19,03% N.

otrzymano: 65,39% C, 4,49% H, 19,25% N.

b) Mieszaninę 2,78 g hydrazonu 3-metylo-4-fenylo-tiazolony-2 [10] i 1,5 g aldehydu nikotynowego w 10 ml metanolu z dodatkiem kilku kropli kwasu octowego lodowatego ogrzewano do wrzenia w ciągu 5 min. Roztwór z wytrąconym osadem oziębiono, osad odsączono i przemyto zimnym metanolem. Wydajność 2,45 g (61,5%). Po krystalizacji z 85%

* W reakcji tej wykorzystano stwierdzone przez Hüniga [10] przegrupowanie 2-metyloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny do hydrazonu 3,4-dwumetylo-tiazolony-2 (ogrzewanie ze stężonym kwasem solnym).

metanolu żółte płytki o t. t. 144—146°C. Mieszanina ze związkiem otrzymanym w reakcji 4-metylo-tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z ω -chloroacetofenonem topi się bez depresji.

[4-metylo-3-fenyl-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-
-hydrazon aldehydu nikotynowego (A-III).

a) Mieszaninę 2 g 4-fenyl-tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego [12] i 0,72 g chloroacetonu w 15 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 6 godz. Po 1 godz. dodano drugą, a po 3 godz. — trzecią porcję 0,72 g chloroacetonu (łącznie 2,16 g). Otrzymany roztwór oziębiono, zadano równą objętością wody i zobojętniono nasyconym wodnym roztworem sody do pH 7—8. Następnie dodając stopniowo wodę wytrącono olej, który przy pocieraniu krzepnie. Skrzepniętą masę odsączono, przemyto dokładnie wodą, zadano 20 ml zimnego metanolu. Nie rozpuszczoną pozostałość (tiosemikarbazon — 0,3 g)* odsączono, przesącz zadano równą objętością wody i zagotowano z węglem kostnym. Otrzymany ciepły roztwór zadawano przy ciągłym mieszaniu i pocieraniu porcjami wody do całkowitego wytrącenia osadu. Wydajność 1,2 g (61,5% w przeliczeniu na 1,7 g wyjściowego tiosemikarbazonu). Po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego metanolu (metanol : woda = 2 : 1) żółte płytki o t. t. 120—122°C.

Analiza:

Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4S$ obliczono: 65,27% C, 4,79% H, 19,03% N.
otrzymano: 65,43% C, 4,49% H, 19,22% N.

b) Do zawiesiny 1,7 g hydrazonu 3-fenyl-4-metylo-tiazolonu-2 [10] w 5 ml metanolu dodano ostrożnie kroplami 0,88 g aldehydu nikotynowego (reakcja silnie egzotermiczna). Następnie zagotowano, oziębiono i dodano 20 ml metanolu nasyconego gazowym chlorowodorem. Otrzymany roztwór zadano mieszaniną aceton : eter (1 : 1), pozostawiono na 12 godz., osad odsączono, rozpuszczono w 20 ml wody i zobojętniono nasyconym wodnym roztworem sody do pH 7—8. Wytrąca się olej, który po lekkim ogrzaniu krzepnie. Wydajność 1,16 g (47%). Po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego metanolu (metanol : woda = 2 : 1) żółte płytki o t. t. 120—122°C. Mieszanina ze związkiem otrzymanym w reakcji 4-fenyl-tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z chloroacetofenonem topi się nie wykazując depresji.

* Reakcji nie wolno prowadzić do końca, ponieważ przy dłuższym ogrzewaniu otrzymywany produkt ulega stopniowo rozkładowi. Nie zapobiega temu również użycie większego nadmiaru chloroacetonu.

[3,4-dwufenylo-2,3-dwuhydro-tiazolideno-(2)]-
-hydrazon aldehydu nikotynowego (A-IV).

a) Do zawiesiny 2 g 4-fenylo-tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego w 15 ml metanolu dodano 1,25 g ω -chloroacetofenonu i ogrzewano do wrzenia w ciągu 8 godz. Roztwór oziębiono, dodano 10 ml wody i zobojętniono nasyconym, wodnym roztworem sody. Wytrącony osad odsączono, przemyto eterem i przekrystalizowano z etanolu, z dodatkiem węgla kostnego. Żółte blaszki o t.t. 174—176°C. Wydajność 1,4 g (50%).

Analiza:

Dla wzoru $C_{21}H_{16}N_4S$ obliczono: 70,76% C, 4,52% H, 15,44% N.
otrzymano: 70,95% C, 4,40% H, 15,50% N.

b) 1 g hydrazonu 3,4-dwufenylo-tiazolonu-2 [10] i 0,5 g aldehydu nikotynowego w 10 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 godz. Roztwór z wytrąconym osadem oziębiono, osad odsączono i przemyto zimnym metanolem. Wydajność 1,2 g (92%). Po przekrystalizowaniu z metanolu żółte blaszki o t.t. 174—176°C. Mieszanina ze związkami otrzymanym w reakcji 4-fenylo-tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z ω -chloroacetofenonem topi się nie wykazując depresji.

2-metyloimino-3-nikotynylidenoamino-
-4-metylo-4-tiazolina (B-I)

Do roztworu 1 g 2-metyloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny [14] w 50 ml wody dodano 0,75 g aldehydu nikotynowego i pozostawiono w temperaturze pokojowej na 24 godz. Następnie wytrącony osad odsączono, przemyto dokładnie wodą i wysuszono ostrożnie w temp. 60—70°C. Wydajność 1,53 g (94,4%). Po przekrystalizowaniu z małej objętości rozcieńczonego metanolu (metanol:woda = 2:1), jasnożółte igły o t.t. 93—95°C.

Analiza:

Dla wzoru $C_{11}H_{12}N_4S$ obliczono: 56,87% C, 5,20% H, 24,12% N.
otrzymano: 57,04% C, 5,21% H, 24,31% N.

2-fenyloimino-3-nikotynylidenoamino-
-4-metylo-4-tiazolina (B-II)

Mieszaninę 1,44 g 2-fenyloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny [10] i 0,75 g aldehydu nikotynowego w 5 ml etanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 30 min. Następnie osad odsączono i przemyto propanolem. Wydajność 1,73 g (84%). Po krystalizacji z propanolu jasnożółte igły o t.t. 124—126°C.

Analiza:

Dla wzoru $C_{16}H_{14}N_4S$ obliczono: 65,27% C, 4,79% H, 19,03% N.

otrzymano: 65,35% C, 4,66% H, 18,92% N.

BADANIA IN VITRO *

Związki A-I do A-IV, oraz B-I i B-II przebadano pod względem ich aktywności bakteriostatycznej na szczepach z rodzaju: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri dysenteriae*, *Corynebacterium diphtheriae* (szczep PW₃), *Bacterium pyocyaneus*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus anthracis*.

Tab. 3. Aktywność tuberkulostatyczna (szczep H₃₇Rv)

Związek	Stężenie hamujące w γ/ml	
	bez surowicy	z surowicą
A-II	250	250
A-III	60	125
B-I	250	500
B-II	250	500

W badaniach tych wszystkie związki okazały się nieaktywne. Związki A-II, A-III, B-I i B-II wykazały słabą aktywność tuberkulostatyczną (szczep H₃₇Rv) — tab. 3, natomiast A-I, A-II, A-III i B-I — słabą aktywność przeciwgrzybicową (tab. 4).

Związek B-I wykazał również działanie hamujące rozwój *Trichomonas vaginalis* na podłożu Pawłowa przy stężeniu 1000 γ/ml.

Tab. 4. Aktywność przeciwgrzybicowa

Szczep	Stężenie hamujące w γ/ml w zależności od związku			
	A-I	A-II	A-III	B-I
<i>Microsporon</i>	500	1000	250	1000
<i>Trichophyton</i>	1000	0	500	0
<i>Achorion</i>	500	0	250	1000
<i>Actinomyces</i>	0	0	0	0
<i>Candida albica</i>	0	0	0	0

Badania przeprowadzono rozpoczynając od stężenia 1000 γ/ml.

* Wszystkie badania przeprowadzone zostały w Pracowni Chemoterapii Wszelchwiązkowego Naukowo-Badawczego Chemiczno-Farmaceutycznego Instytutu im. S. Ordżonikidze w Moskwie.

PIŚMIENICTWO

1. Gardner T. S. i współprac.: J. Org. Chem., **16**, 1121 (1951).
2. Gardner T. S. i współprac.: J. Org. Chem., **20**, 976 (1955).
3. Biliński S., Moszew J., Urban T.: Bull. Acad. Pol. Sci., Chim., **13**, 393 (1965).
4. Biliński S., Bielak L.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, sectio D, **XXI**, 263 (1966).
5. McLean J. i współprac.: J. Chem. Soc., 556 (1937).
6. Beyer H. i współprac.: Ber., **85**, 1122 (1952).
7. Shaichi Ban i współprac.: J. Pharmac. Soc. Japan, **73**, 601 (1953).
8. Hyozo Taniyama i współprac.: J. Pharmac. Soc. Japan, **74**, 370 (1954).
9. Beyer H. i współprac.: Ber., **87**, 1392 (1954).
10. Hünig S., Lampe W.: J. Pract. Chem., **280**, 264 (1959).
11. Hagenbach R. E., Gysin H.: Experientia, **8**, 184 (1952).
12. Grammaticakis P.: Bull. Soc. Chim. France, 109 (1956).
13. Kendall J. D., Suggate H. G.: J. Chem. Soc., 1503 (1949).
14. Traverso G.: Gazz. Chim. Ital., **83**, 296 (1953).

РЕЗЮМЕ

Продолжая исследования производных пиридиновых альдегидов и кислот с предполагаемой туберкулостатической активностью, изучалась конденсация 4-R-тиосемикарбазона никотинового альдегида ($R = CH_3, C_6H_5$) с хлорацетоном и ω -хлорацетофеноном. Встречным синтезом установлено, что полученные продукты этой реакции имеют структуру А.

Соединения В-I и В-II получены непосредственно из никотинового альдегида и соответствующего 2-R-имино-3-амино-4-R₁-4-тиазолина.

SUMMARY

The reaction of nicotinaldehyde 4-R-thiosemicarbazone ($R = CH_3, C_6H_5$) with chloracetone was studied. The products of this reaction were found to have structure A. The compounds B-I and B-II were obtained directly from nicotinaldehyde and the corresponding 2-R-imino-3-amino-4-R₁-4-thiazoline.

РЕЗЮМЕ

Аннотация

1. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (I) (1952).
2. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (II) (1952).
3. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (III) (1952).
4. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (IV) (1952).
5. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (V) (1952).
6. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (VI) (1952).
7. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (VII) (1952).
8. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (VIII) (1952).
9. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (IX) (1952).
10. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (X) (1952).
11. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (XI) (1952).
12. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (XII) (1952).
13. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (XIII) (1952).
14. Описаны синтез и свойства 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (XIV) (1952).

Соединение	Свойства	
	Температура плавления, °C	Температура кипения, °C
I	100	100
II	100	100
III	100	100
IV	100	100
V	100	100
VI	100	100
VII	100	100
VIII	100	100
IX	100	100
X	100	100
XI	100	100
XII	100	100
XIII	100	100
XIV	100	100

Продолжая исследование по синтезу и свойствам 4-Р-глюкозаминидных алдегидных гидратов, мы изучили с помощью газовой хроматографии и масс-спектрометрии продукты реакции 4-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (I) с хлорангидридом 2-Р-глюкозаминидного алдегидного гидрата (II). В результате были получены продукты реакции, которые были идентифицированы с помощью газовой хроматографии и масс-спектрометрии. Результаты исследования приведены в таблице 1.

SUMMARY

The reaction of 4-Р-glucosaminide aldehyde hydrate (I) with chloroacetaldehyde hydrate (II) was studied. The products of this reaction were found to have structure A. The compounds B-I and B-II were obtained directly from acetaldehyde and the corresponding 2-Р-glucosaminide aldehyde hydrate. The results of the study are given in Table 1.

Table 1 shows the results of the study of the reaction of 4-Р-glucosaminide aldehyde hydrate (I) with chloroacetaldehyde hydrate (II).

Table 1 shows the results of the study of the reaction of 4-Р-glucosaminide aldehyde hydrate (I) with chloroacetaldehyde hydrate (II). The results are given in Table 1.