

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

VOL. XXI, 29

SECTIO D

1966

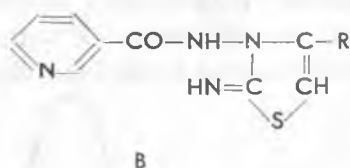
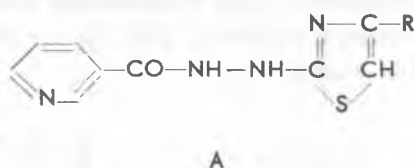
Katedra i Zakład Chemii Ogólnej, Wydział Lekarski
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr Irena Krzeczowska

Stanisław BILIŃSKI, Lidia BIELAK

**Badania nad produktami kondensacji tiosemikarbazonu aldehydu
nikotynowego oraz jego chlorowodorku z α -chloroketonami**

An Examination of the Condensation Products of Nicotinaldehyde
Thiosemicarbazone and Its Hydrochloride with α -chloroketones

W poprzedniej pracy poświęconej heterocyklicznym pochodnym hydrydu kwasu nikotynowego i izonikotynowego (3) stwierdzono między innymi, że produkty kondensacji zarówno tiosemikarbazynu kwasu nikotynowego, jak też jego chlorowodorku z α -chloroketonami (chloroacetonem, ω -chloroacetofenonem i *p*-metoksychloroacetofenonem) są jednakowe i posiadają strukturę A.



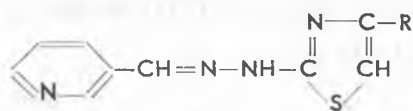
A-I, R = $-\text{CH}_2$

A-II, R = $-\text{C}_6\text{H}_5$

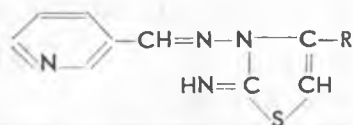
A-III, R = $p-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$

Należało natomiast wykluczyć strukturę B, którą w oparciu o pracę T. S. Gardnera (5) powinny posiadać produkty kondensacji chlorowodorku tiosemikarbazynu kwasu nikotynowego z wyżej wspomnianymi chloroketonami. Wbrew danym zawartym w uprzednio cytowanej pracy jednakowe okazały się również produkty kondensacji tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego oraz jego chlorowodorku z chloroacetonem.

Celem naszych badań było określenie, która z dwóch rozważanych przez T. S. Gardnera struktur (A' czy B') odpowiada połączeniom otrzymywanym w obu reakcjach.



A'

A' - I, R = -CH₃A' - II, R = -C₆H₅

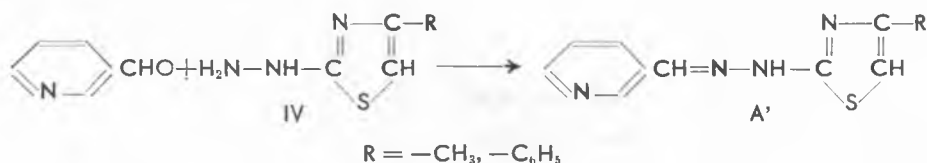
B'

B' - I, R = -CH₃

Ustalenie tej struktury było ważne również ze względu na fakt przypisania produktowi kondensacji chlorowodoru tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z chloroacetonem aktywności tuberkulostatycznej rzędu P.A.S. (5). Chodziło więc o określenie, który z układów (A' czy B') posiada własności tuberkulostatyczne, a następnie ewentualne otrzymanie i przebadanie w tym kierunku połączenia o strukturze odmiennej.

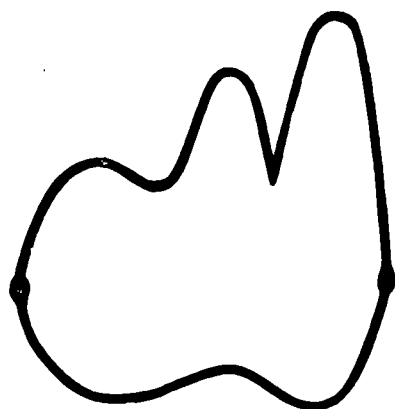
BADANIA WŁASNE

W przedstawionej pracy wykazano, że produkty kondensacji tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego oraz jego chlorowodoru z chloroacetonem posiadają zgodnie z przewidywaniami strukturę A' (A'-I, R = -CH₃). Strukturę A' posiadają także produkty opisanej przez nas poprzednio (4) kondensacji tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z ω-bromoacetofenonem i powtórzonej w tej pracy kondensacji chlorowodoru tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z ω-chloroacetofenonem (5) (A'-II, R = -C₆H₅). Związki te (A'-I i A'-II) okazały się identyczne z odpowiednimi połączeniami, otrzymanymi przez nas drogą kondensacji aldehydu nikotynowego z 2-hydrazyno-4-metylotiazolem (IV, R = -CH₃) i 2-hydrazyno-4-fenylotiazolem (IV, R = -C₆H₅).



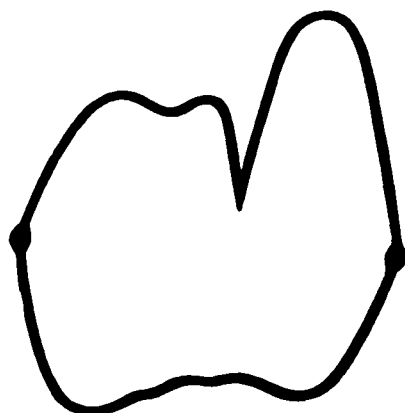
Należy natomiast wykluczyć strukturę B', którą przypisano (5) produktom kondensacji chlorowodoru tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z obu chloroacetonami. Wyniki te skłoniły nas do podjęcia próby uzyskania połączenia o strukturze B' (R = -CH₃) na drodze kondensacji aldehydu nikotynowego z 2-imino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliną (V). Otrzymana przez nas wolna zasada (B'-I), jej chlorowodorek (B'-Ia) i pochodna benzoilowa (B'-Ib) okazały się zdecydowanie różne od odpowiednich połączeń szeregu A'-I:

Związek A' -I, R = -CH ₃		Związek B' -I, R = -CH ₃	
wolna zasada		wolna zasada	
C ₁₀ H ₁₀ N ₄ S	t.t. 212—214°	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ S	t.t. 121—123°
chlorowodorek		chlorowodorek	
C ₁₀ H ₁₀ N ₄ S · 2HCl	t.t. 211—213°	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ S · HCl	t.t. 189—191°
pochodna benzoilowa		pochodna benzoilowa	
C ₁₇ H ₁₄ N ₄ OS	t.t. 128—130°	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ OS	t.t. 162—164°



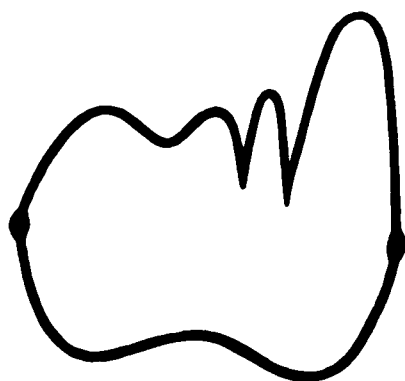
Ryc. 1. Obraz oscylopolarograficzny związku A'-I (R = -CH₃)

Oscillogram of the compound A'-I (R = -CH₃)



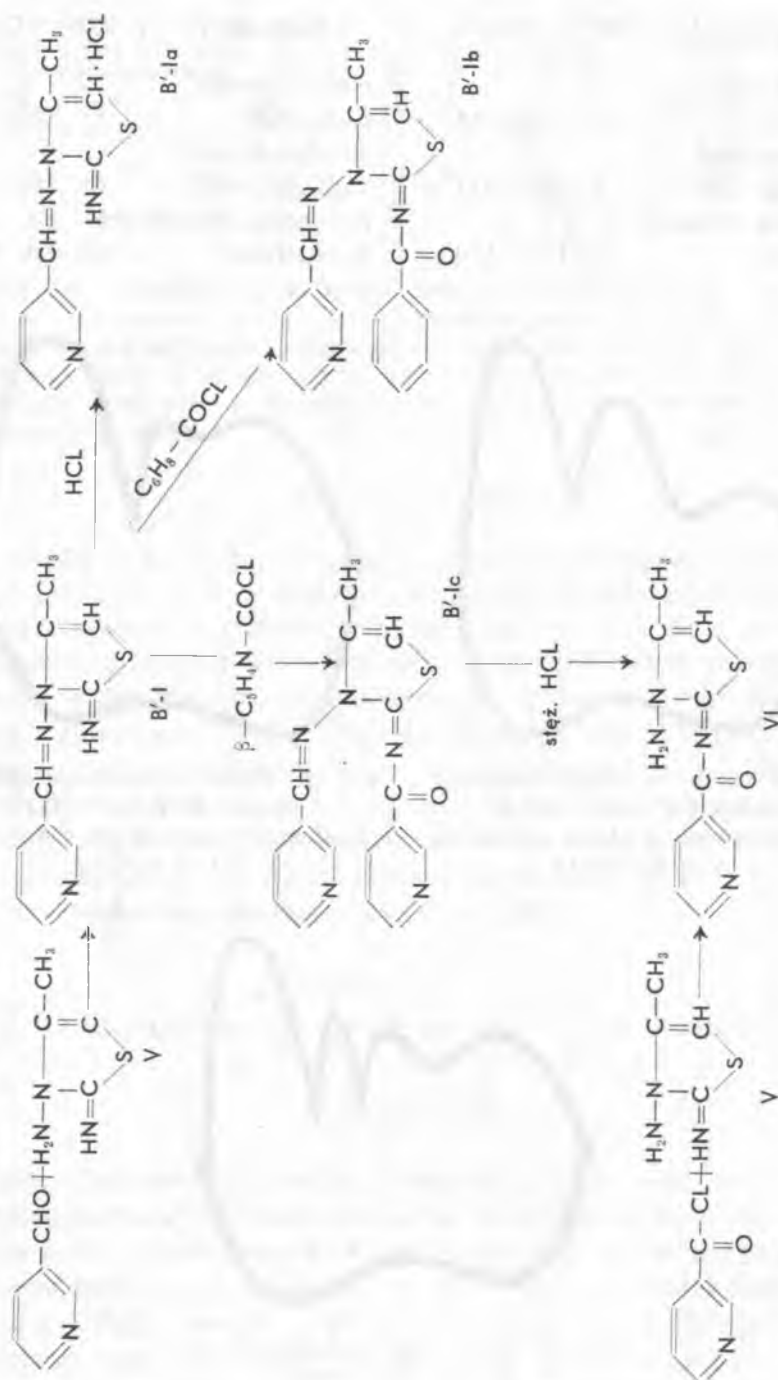
Ryc. 2. Obraz oscylopolarograficzny związku B'-I (R = -CH₃)

Oscillogram of the compound B'-I (R = -CH₃)



Ryc. 3. Obraz oscylopolarograficzny związku A'-I + B'-I

Oscillogram of the compound A'-I + B'-I



Badania wolnych zasad otrzymanych przy kondensacji tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego i jego chlorowodorku z chloroacetonem oparliśmy, między innymi, na analizie oscyllopolarograficznej. Badania te przeprowadzono w Katedrze Chemii Nieorganicznej Wydziału Mat.-Fiz.-Chem. Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie. Obydwa związki dawały jednakowe obrazy (ryc. 1) co było jedną z podstaw do stwierdzenia ich identyczności. Obrazy wolnych zasad A'-I ($Q = 0,72$) — ryc. 1 i B'-I ($Q = 0,58$) — ryc. 2, są natomiast zdecydowanie różne. Na obrazie mieszaniny można rozróżnić wyraźnie wcięcia pochodzące od obu substancji (ryc. 3), co również świadczy o ich odmiennej strukturze.

Wolna zasada B'-I jest związkiem nietrwałym w środowisku kwaśnym, ulega natychmiast hydrolizie na aldehyd nikotynowy i 2-imino-3-amino-4-metylo-4-tiazolinę. Rozpad ten następuje już przy próbach krystalizacji chlorowodorku B'-Ia z metanolu i dlatego otrzymanie tego związku drogą kondensacji tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z chloroacetonem wydaje się mało prawdopodobne.

Próba otrzymania pochodnej typu B (B-I, $R = -CH_3$) przez bezpośrednie nikotynoiloowanie 2-imino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny nie dała zamierzonego rezultatu. Produkt okazał się połączeniem o strukturze 2-nikotynoiloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny (VI). Za taką budową przemawia możliwość otrzymania tego związku (VI) przez nikotynoiloowanie zasady B'-I (pochodna B'-Ic), a następnie odszczepienie reszty nikotynylidenowej (ogrzewanie ze stężonym kwasem solnym). Otrzymane na obu drogach produkty są identyczne.

1. |4-metylo-tiazolilo-(2)|-hydrazon aldehydu nikotynowego (A'-I)

D w u c h l o r o w o d o r e k

Roztwór 1,23 g chlorowodorku 2-hydrazyno-4-metylo-tiazolu (1) i 0,8 g aldehydu nikotynowego w 10 ml metanolu ogrzewano w ciągu 2 minut do wrzenia, oziębiono, wytrącony osad odsączono i przekrystalizowano z metanolu nasyconego gazowym chlorowodorem. Otrzymano bezbarwne, cienkie płytki o t.t. $211-213^\circ$ (z rozkładem). Wydajność 1,52 g (70%).

A n a l i z a

Dla wzoru $C_{10}H_{10}N_4S \cdot 2HCl$ obliczono: 19,24% N, i otrzymano: 19,30% N. Mieszanina z dwuchlorowodorkiem otrzymanym przez kondensację tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego oraz jego chlorowodorku z chloroacetonem (5) topi się bez depresji.

W o l n a z a s a d a

a) Roztwór 1 g dwuchlorowodorku w 10 ml wody zadano nadmiarem stężonego amoniaku, wydzielony osad odsączono, dokładnie przemyto

wodą i przekrystalizowano z etanolu. Jasno-żółte igły o t.t. 212—214° (z rozkładem). Wydajność 0,73 g (98%).

Analiza

Dla wzoru $C_{10}H_{10}N_4S$ obliczono: 55,02% C, 4,61% H, 25,67% N, i otrzymano: 55,24% C, 4,47% H, 25,66% N.

b) Mieszaninę 0,48 g 2-hydrazyno-4-metylo-tiazolu (1) i 0,4 g aldehydu nikotynowego w 5 ml metanolu ogrzewano w ciągu 10 minut do wrzenia. Następnie roztwór z wytrąconym osadem oziębiono, osad odsączono i przekrystalizowano z etanolu. Jasno-żółte igły o t.t. 212—214° (z rozkładem). Wydajność 0,5 g (61%). Mieszanina wolnych zasad otrzymanych sposobem podanym w punktach a i b oraz przez kondensację tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego i jego chlorowodorku z chloroacetonem (5) topi się bez depresji.

Pochodna benzoilowa

Roztwór 1 g zasady (A'-I) i 0,6 ml chlorku benzoilu w 24 ml suchej pirydyny ogrzewano w ciągu 4 godzin na łaźni wodnej w temperaturze 70—80°. Następnie oddestylowano pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadano 5 ml metanolu, odsączono i przemyto metanolem. Po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego propanolu (1:1) otrzymano bezbarwne igły o t.t. 128—130°. Wydajność 0,85 g (60%).

Analiza

Dla wzoru $C_{17}H_{14}N_4OS$ obliczono: 17,38% N, i otrzymano: 17,46% N. Mieszanina z pochodnymi benzoilowymi otrzymanymi z produktów kondensacji tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego oraz jego chlorowodorku z chloroacetonem topi się bez depresji.

2. [4-fenylo-tiazolilo-(2)]-hydrazon aldehydu nikotynowego (A'-II)

Chlorowodorek

Do roztworu 1,7 g dokładnie oczyszczonego chlorowodorku 2-hydrazyno-4-fenylo-tiazolu (1) w 30 ml metanolu dodano 0,8 g aldehydu nikotynowego i odstawiono na 1 godzinę. Następnie wytrącony osad odsączono i przemyto kilkakrotnie acetonem i eterem. Czerwono-pomarańczowy produkt o t.t. 213—215° (z rozkładem). Wydajność 2,15 g (91%).

Analiza

Dla wzoru $C_{15}H_{12}N_4S \cdot HCl$ obliczono 17,68% N, i otrzymano: 17,55% N.

Wolna zasada

a) Do zawiesiny 1 g chlorowodorku w 40 ml wody dodano 1 ml stężonego kwasu solnego i ogrzano do rozpuszczenia osadu. Otrzymany roztwór oziębiono, zadano nadmiarem stężonego amoniaku, wytrącony

osad odsączono i przemyto dokładnie wodą. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymano jasno-żółte igły o t.t. 204—205°. Wydajność 0,8 g (91%).

Analiza

Dla wzoru $C_{15}H_{12}N_4S$ obliczono: 64,26% C, 4,31% H, 19,98% N, i otrzymano: 64,28% C, 4,14% H, 20,30% N.

b) Do gorącego roztworu 1,06 g 2-hydrazyno-4-fenylotiazolu (1) w 20 ml etanolu dodano 0,6 g aldehydu nikotynowego i ogrzewano do wrzenia w ciągu 15 minut. Po oziębieniu wytrącony osad odsączono i przekrystalizowano z etanolu. Jasno-żółte igły o t.t. 204—205°. Wydajność 1,27 g (81%).

c) Według metody opisanej przez T. S. Gardnera (5). Mieszaninę 10,77 g chlorowodoru tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego (6) i 8 g ω -chloroacetofenonu w 170 ml metanolu ogrzewano do wrzenia w ciągu 16 godzin. Następnie roztwór z osadem oziębiono, osad odsączono i przemyto metanolem. Wydajność 6,8 g. Otrzymany produkt zawieszono w 250 ml wody, dodano 5 ml stężonego kwasu solnego, ogrzano do rozpuszczenia, oziębiono i zadano nadmiarem stężonego amoniaku. Wytrącony osad odsączono, przemyto dokładnie wodą i przekrystalizowano z etanolu. Jasno-żółte igły o t.t. 204—205°. Wydajność 5,44 g (39%).

Mieszanina wolnych zasad otrzymanych według przepisów podanych w punktach a, b i c oraz produktu kondensacji tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego z ω -bromoacetofenonem (4) topi się nie wykazując depresji.

3. 2-imino-3-[3-pirydyłometylenoamino]-4-metylo-4-tiazolina

Wolna zasada (B'-I)

Do roztworu 0,96 g 2-imino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny (2,7) w 7 ml wody dodano 0,8 g aldehydu nikotynowego i pozostawiono na 24 godziny. Następnie wytrącony osad odsączono i wysuszono w temperaturze 70—80°. Wydajność 1,6 g (98%). Po przekrystalizowaniu z małej objętości etanolu i dokładnym przemyciu eterem naftowym otrzymano jasno-żółte igły o t.t. 121—123°.

Analiza

Dla wzoru $C_{10}H_{10}N_4S$ obliczono: 55,02% C, 4,61% H, 25,67% N, zaś otrzymano: 55,10% C, 4,44% H, 25,61% N.

Chlorowodorek (B'-Ia)

0,5 g zasady rozpuszczono w 5 ml suchej pirydyny, roztwór silnie oziębiono i dodano kroplami stężony kwas solny do całkowitego wytrą-

cenia osadu. Po odsączeniu i dokładnym przemyciu zimnym metanolem otrzymano bezbarwne, wąskie płytki o t.t. 189—191°. Wydajność 0,39 g (67%).

Analiza

Dla wzoru $C_{10}H_{10}N_4S \cdot HCl$ obliczono: 21,99% N, i otrzymano: 21,71% N.

Pochodna benzoilowa (B'-Ib)

2 g dobrze wysuszonej zasady rozpuszczono w 25 ml suchej pirydyny i dodano ostrożnie 0,6 ml chlorku benzoilu. Roztwór z wytrąconym osadem (chlorowodorek B'-Ia) ogrzewano w ciągu 3 godzin w temperaturze 70—80°. Po oziębieniu i oddzieleniu osadu chlorowodoru przesącz zadano wodą, wytrącony produkt odsączono, przemyto wodą i przekrystalizowano z rozcieńczonego propanolu (1:1). Jasno-żółte igły o t.t. 162—164°. Wydajność 0,95 g (64%), na 1 g zasady.

Analiza

Dla wzoru $C_{17}H_{14}N_4OS$ obliczono: 17,38% N, otrzymano: 17,44% N.

Pochodna nikotynoilowa (B'-Ic)

Do roztworu 3 g dobrze wysuszonej zasady w 40 ml suchej pirydyny dodano 0,81 g świeżo przesublimowanego chlorowodoru chlorku kwasu nikotynowego i ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze 70—80°. Po oziębieniu i oddzieleniu chlorowodoru B'-Ia oddestylowano pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem, suchą pozostałość zadano 5 ml acetonu, odsączono, przemyto acetonem i przekrystalizowano z metanolu. Jasno-żółte igły o t.t. 185-187°. Wydajność 0,93 g (63% — na 1 g zasady).

Analiza

Dla wzoru $C_{16}H_{13}N_5OS$ obliczono: 21,65% N, oraz otrzymano: 21,41% N.

4. 2-nikotynoiloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazolina (VI)

a) Do roztworu 2,2 g 2-imino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny w 40 ml suchej pirydyny dodano 1,4 g świeżo przesublimowanego chlorowodoru chlorku kwasu nikotynowego i ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze 70—80°. Po oziębieniu oddzielono chlorowodorek tiazoliny, przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętości, wytrącony osad odsączono i przemyto acetonem. Wydajność 1,12 g (61% — na 1 g tiazoliny). Produkt krystalizowano z metanolu a następnie z wody otrzymując bezbarwne słupki o t.t. 186—188°.

Analiza

Dla wzoru $C_{16}H_{16}N_4OS$ obliczono: 23,91% N, i otrzymano: 24,12% N.

b) 0,6 g pochodnej nikotynoiloilowej B'-Ic rozpuszczono w 5 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewano do wrzenia w ciągu 1 minuty. Gorący

roztwór rozcieńczono równą objętością wody, zubożniono węglanem sodu, wytrącony osad odsączono i dokładnie przemyto wodą. Wydajność 0,25 g (58%). Po przekrystalizowaniu z wody otrzymano bezbarwne słupki o t.t. 186—188°. Mieszanina związków otrzymanych według metod podanych w punktach a i b topi się bez depresji.

Badania aktywności tuberkulostatycznej.

Badania *in vitro* chlorowodorku B'-I, pochodnej nikotynoilowej B'-Ic oraz wolnej zasady VI przeprowadzono w Laboratorium Analitycznym Wojewódzkiej Przychodni Specjalistycznej w Lublinie, na pożywce Löwensteina Jensena, używając wzorcowego szczepu prątka gruźlicy H₃₇Rv. Wzrost odczytywano po 28 dniach. W badaniach tych słabą aktywność tuberkulostatyczną wykazał jedynie związek B'-I. Uzyskane wyniki przedstawia tabela 1.

Tab. 1. Wyniki badań *in vitro*
The results of the research *in vitro*

Ilość badanej substancji w mcg	Kontrola	B'-I	B'-Ic	VI
0,5	+++	++	+++	++
1	+++	++	++	++
3	+++	++	++	++
5	+++	++	++	++
10	+++	+	+	++
25	+++	—	+	+
50	+++	—	+—	+

Objaśnienie: (+++) — wzrost obfity, (++) — wzrost około 50 kolonii, (+) — wzrost około 20 kolonii, (+—) pojedyncza kolonia, (—) brak wzrostu.

Wnioski

1. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że produkty kondensacji zarówno tiosemikarbazonu aldehydu nikotynowego, jak też jego chlorowodorku z chloroacetonem i ω-chloroacetofenonem posiadają strukturę hydrazynotiazolu A' (A'-I, R = -CH₃; A'-II, R = -C₆H₅).

2. Przez kondensację aldehydu nikotynowego z 2-imino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliną otrzymano odpowiednie połączenie o strukturze B' (B'-I, R = -CH₃). Własności tego związku wskazują, że otrzymanie jego według metody opisanej w literaturze (5) jest mało prawdopodobne.

3. Związki A'-I (R = -CH₃) i B'-I (R = -CH₃) dają się łatwo rozróżnić na drodze analizy oscylopolarograficznej.

4. Bezpośrednie nikotynoiloowanie 2-imino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny dostarcza 2-nikotynoiloimino-3-amino-4-metylo-4-tiazolinę (VI), zamiast spodziewanego związku B ($R = -CH_3$).

5. W przeprowadzonych badaniach *in vitro* słabą aktywność tuberkulostatyczną wykazał jedynie związek B'-I.

PIŚMIENNICTWO

1. Beyer H., Höhn H., Lässig W.: Ber. **85**, 1122—1129, 1952.
2. Beyer H., Lässig W., Bulka E.: Ber. **87**, 1385—1392, 1954.
3. Biliński S., Moszew J., Urban T.: Bull. Acad. Pol. Sci. Chim. **13**, 393—396, 1965.
4. Biliński S., Tyburczyk W., Urban T.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska. Sec. D. **15**, 123—128, 1960.
5. Gardner T. S., Wenis E., Lee J.: J. Org. Chem. **20**, 976—980, 1955.
6. Gardner T. S., Smith F. A., Wenis E., Lee J.: J. Org. Chem. **16**, 1121—1125, 1951.
7. Grundmann Ch.: Ber. **82**, 227—229, 1949.

Pracę otrzymano 15 VI 1966.

Исследование продуктов конденсации тиосемикарбазона никотинового альдегида и его хлористоводородной соли с α -хлоректонами

Резюме

1. В дополнение к предыдущей работе (3) авторами установлено, что продукты конденсации тиосемикарбазона никотинового альдегида и его хлористоводородной соли с хлорацетоном и ω -хлорацетофеноном имеют структуру гидразинтиазола A' ($A'-I$, $R = -CH_3$, $A'-I$, $R = -C_6H_5$).

2. Получено соответствующее соединение B' ($B'-I$, $R = -CH_3$), свойства которого целиком отличались от описанных в литературе [5].

3. Соединения A'-I ($R = -CH_3$) и B'-I ($R = -CH_3$) очень легко различаются путем осциллографической полярографии.

4. Никотиноилирование 2-имино-3-амино-4-метил-4-тиазолина дает 2-никотиноилимино-3-амино-4-метил-4-тиазолин (VI) вместо ожидаемого соединения B ($R = -CH_3$).

5. На основании исследований *in vitro* установлено незначительное противотуберкулезное действие соединения B'-1.

Рис. 1. Осциллографическая полярограмма соединения A'-I ($R = -CH_3$).

Рис. 2. Осциллографическая полярограмма соединения B'-I ($R = -CH_3$).

Рис. 3. Осциллографическая полярограмма соединений A'-I + B'-I.

Табл. 1. Результаты исследований *in vitro*

An Examination of the Condensation Products of Nicotinaldehyde Thiosemicarbazone and Its Hydrochloride with α -chloroketones

Summary

1. In the supplement to the previous work (3) it was shown that the condensation products of nicotinaldehyde thiosemicarbazone and its hydrochloride with chloroacetone and ω -chloroacetone have the structure of the hydrazinthiazole A' (A'-I, R = $-\text{CH}_3$; A'-II, R = $-\text{C}_6\text{H}_5$).

2. The proper B' (B'-I, R = $-\text{CH}_3$) compound was obtained. The properties of this compound were found to be quite different from those described in the literature (5).

3. Compounds A'-I (R = $-\text{CH}_3$) and B'-I (R = $-\text{CH}_3$) are easy to detect by means of the oscillopolarographic analysis.

4. The nicotinylation of 2-imino-3-amino-4-methyl-4-thiazoline supplies 2-nicotinoylimino-3-amino-4-methyl-4-thiazoline (VI) instead of the expected B structure compound (R = $-\text{CH}_3$).

5. In the research *in vitro* weak tuberculostatic activity was shown only by B'-I compound.

