

O TIOSEMIKARBAZONACH KETOKWASÓW. III. TIOSEMIKARBAZONY ESTRÓW ETYLOWYCH KWASÓW AROILOOCTOWYCH I ICH PRODUKTY PRZEMIANY *

Czesław BEŁŻECKI i Tadeusz URBĄŃSKI

*Instytut Farmaceutyczny, Warszawa
Katedra Technologii Organicznej II Politechniki, Warszawa*

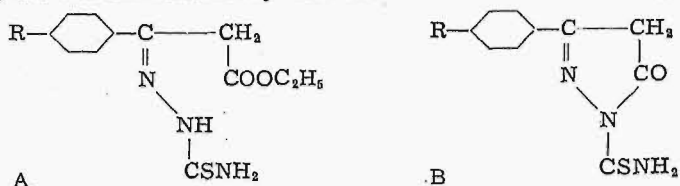
Otrzymano tioseмикarbazony estrów etylowych kwasów aroilooctowych o różnych podstawnikach w pierścieniu aromatycznym w położeniu *para*. Otrzymane pochodne cyklizowano do odpowiednich 1-tioformamido-3-arylopirazolonów-5. Następnie otrzymano analogiczne 3-arylopirazolony-5 oraz 3-aryloizoksazolony-5. Otrzymane związki zbadano pod względem czynności tuberkulostatycznej *in vitro*. Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto wnioski odnośnie wpływu budowy chemicznej badanej grupy związków na czynność tuberkulostatyczną *in vitro*.

Получены тиосемикарбазоны этиловых эфиров ароил-уксусных кислот с разными заместителями в *para* положении ароматического ядра. Полученные производные циклизировались до соответствующих 1-тиоформамид-3-арилпиразолонов-5. В дальнейшем получены аналогичные 3-арилпиразолон-5, а также 3-арилизоксазолон-5. Исследована туберкулостатическая активность полученных соединений *in vitro*. На основании полученных результатов сделаны заключения о влиянии химического строения исследованных соединений на их туберкулостатическую активность *in vitro*.

Several thiosemicarbazones have been prepared. They were derivatives of ethyl aroyl-acetates with different substituents in *para*-position of the aromatic nucleus. All prepared compounds have been subjected to cyclisation to the corresponding 1-thioformamido-3-arylpyrazolones-5. The analogous 3-arylpyrazolones-5 and 3-arylisoxazolones-5 have also been prepared. The tuberculostatic activity *in vitro* of these derivatives has been determined. The influence of the chemical structure upon the tuberculostatic activity *in vitro* of the said compounds is discussed.

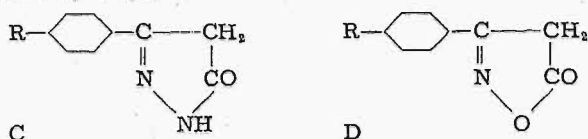
* Publikacja XXXVIII z cyklu „Poszukiwania nowych środków przeciwczerwotycznych”.

Na podstawie wyników uzyskanych w poprzednich pracach ^{1,2)} w badaniach nad tiosemikarbazonami kwasów aroilo-tłuszczowych zwróciliśmy uwagę na tiosemikarbazony estrów kwasów aroilo-octowych (A)



Związki te, podobnie jak tiosemikarbazon estru acetylo-octowego, ulegają pod wpływem ogrzewania lub rozpuszczania w wodnym roztworze amoniaku reakcji cyklizacji z wydzieleniem cząsteczki alkoholu i przechodzą w 1-tioformamido-3-arylopirazolony-5 (B).

Ponieważ związki typu (A) i (B) wykazały czynność tuberkulostatyczną, otrzymano również szereg związków nie zawierających podstawnika 1-tioformamidowego a mianowicie 3-arylopirazolony-5 (C) oraz szereg związków mających w miejsce azotu pierścieniowego N¹ atom tlenu, 3-arylo-izoksazolony-5 (D).



Zmieniając podstawnik R otrzymano cztery szeregi związków pokrewnych budową. Zbadanie pod względem czynności tuberkulostatycznej wszystkich tych związków dało materiał do dyskusji zależności między budową chemiczną a działaniem tuberkulostatycznym *in vitro* w tej grupie pochodnych β-ketoestrów.

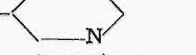
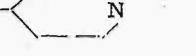
Poszczególne β-ketoestry otrzymano podobnie jak podano w pracy poprzedniej.²⁾ Pochodną aminową otrzymano na drodze katalitycznej redukcji pochodnej nitrowej. Związek ten acetylowany bezwodnikiem octowym dał pochodną acetylową. Pochodne metoksyłową i bromową otrzymano z odpowiednich chlorków kwasów anyżowego i p-bromobenzoesowego ^{4,5)}.

Pochodne 3- i 4-pirydyłowe otrzymano wg Burrusa i Powella ⁶⁾ oraz Kollofa ⁷⁾ na drodze kondensacji estru etylowego kwasu nikotynowego lub izonikotynowego z octanem etylowym.

Tiosemikarbazony β-ketoestrów otrzymano na drodze kondensacji molowych ilości związku karbonyłowego i tiosemikarbazynu w roztworze alkoholowo-wodnym z dodatkiem katalitycznych ilości kwasu solnego. Otrzymane w ten sposób tiosemikarbazony β-ketoestrów cyklizowano do odpowiednich 1-tioformamido-3-arylopirazolonów-5 (B) lub otrzymywano związki cykliczne wprost z substratów przez ich stapianie.

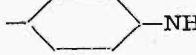
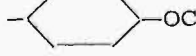
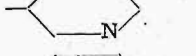
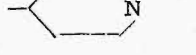
Tablica 1

Tiosemikarbazony estrów etylowych kwasów aroiloctowych (A)

Nr	R- 	t. t. °C rozkł.	% N		% S	
			oblicz.	otrzym.	oblicz.	otrzym.
I	 -NO ₂	170—2	17,7	17,9	10,1	10,1
II	 -NH ₂	182	20,00	20,3	11,4	11,2
III	 -NHCOCH ₃	152	17,4	17,5	9,9	10,1
IV	 -OCH ₃	123—4	14,2	14,4	10,8	10,6
V	 -Br	172—3	12,2	12,3	9,3	9,4
VI		153	21,1	21,3	12,0	12,2
VII		169—70	21,1	21,3	12,0	11,9

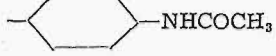
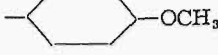
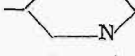
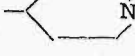
Tablica 2

1-Tioformamido-3-arylopirazolony-5 (B)

Nr	 -R	t. t. °C rozkł.	% N		% S	
			oblicz.	otrzym.	oblicz.	otrzym.
VIII	 -NO ₂	264—8	21,2	21,4	12,1	12,2
IX	 -NH ₂	224—6	23,9	24,1	13,7	13,4
X	 -NHCOCH ₃	259—61	20,3	20,4	11,6	11,4
XI	 -OCH ₃	165	16,9	16,6	12,8	12,6
XII	 -Br	251	14,1	14,4	11,7	11,0
XIII		236	25,5	25,7	14,5	14,2
XIV		222—3	25,5	25,7	14,5	14,3

3-Arylo-pirazolony-5 (C) otrzymano na drodze kondensacji poszczególnych β -ketoestrów z hydrazyną w środowisku alkoholowym.

Tablica 3
3-Arylopirazolony-5 (C)

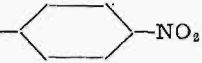
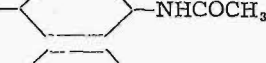
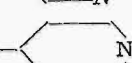
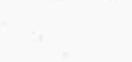
Nr		t. t. °C rozkł.	% N	
			oblicz.	otrzym.
XV		238—9	20,48	20,8
XVI		235—6	24,00	24,4
XVII		261—3	19,4	19,7
XVIII		222—3	14,7	15,0
XIX		248—9	11,7	11,9
XX		259—60	26,1	26,3
XXI		278—9	26,1	26,4

3-Arylo-izoksazolony-5 (D) otrzymano w reakcji poszczególnych β -ketoestrów z wolną hydroksyloaminą w roztworze alkoholowym.

Wszystkie otrzymane tiosemikarbazony β -ketoestrów, 1-tioformamido-3-arylopirazolony-5, 3-arylopirazolony-5 oraz 3-aryloizoksazolony-5 zbadano pod względem czynności tuberkulostatycznej *in vitro*. Do oznaczeń przygotowano 1%-owe roztwory związków w N-metyloacetamidzie lub glikolu etylenowym. Wszystkie substancje wykazały aktywność *in vitro* hamującą wzrost *Mycobacterium tuberculosis*, szczep H37Rv lub BCG. Znacznie słabsze jest działanie tych związków wobec *Mycobacterium smegmatis* (stężenie hamujące 12,5—100 mg %). Uzyskane wyniki pozwalają na wyciągnięcie szeregu wniosków odnośnie zależności czynności tuberkulostatycznej *in vitro* od budowy chemicznej badanej grupy związków.

1. Tiosemikarbazony estrów etylowych kwasów aroiloctowych wykazały zróżnicowaną czynność tuberkulostatyczną *in vitro* w zależności od rodzaju podstawnika w pierścieniu benzenowym. Najkorzystniejszym podstawnikiem jest grupa metoksylova i atom bromu (związki IV i V).

Tablica 4
3-Aryloizoksazolony-5 (D)

Nr		t. t. °C rozkł.	% N	
			oblicz.	otrzym.
XXII		161—3	13,6	13,7
XXIII		182	15,9	16,2
XXIV		190	12,8	12,6
XXV		143	7,3	7,6
XXVI		141—3	5,8	5,9
XXVII		151—3	17,3	17,4
XXVIII		199	17,3	17,5

2. Pochodna 3-pirydylowa (VI) wykazała czynność 4-krotnie wyższą niż analogiczna pochodna 4-pirydylowa (VII).

3. Cyklizacja tiosemikarbazonów typu „A” do tioformamido-pirazolonów typu „B” powoduje dalsze zróżnicowanie czynności tuberkulostatycznej. Niektóre pochodne nie zmieniły czynności w stosunku do związków wyjściowych (VIII, IX), inne wykazały nieznaczne obniżenie czynności (X, XI). Pochodne pirydylowe (XIII, XIV) zwiększyły wzajemną różnicę czynności, a pochodna 3-pirydylowa wykazała czynność wyższą niż analogiczna pochodna niecykliczna. Pochodna bromowa (XII) wykazała wysoką czynność zbliżoną do TBI.

4. Pochodne pirazolonowe typu „C” wykazały znaczny spadek czynności oraz małe zróżnicowanie czynności w zależności od podstawnika w pierścieniu benzenowym. Jedynie pochodna bromowa wykazała czynność umiarkowanie silną (XIX).

5. Pochodne izoksazolonowe wykazały czynność podobną do pochodnych pirazolonowych. Również w tej grupie związków czynność tuberkulostatyczna jest mało zróżnicowana z wyjątkiem pochodnej bromowej (XXVI), która w stosunku do szczepu H37Rv wykazała czynność umiarkowanie silną.

Tablica 5

Zestawienie czynności tuberkulostatycznej *in vitro* zbadanych związków. Wartości stężeń hamujących wzrost prątków w mg⁰/_o

Nr	Metoda					
	szkiełkowa			klasyczna		
	BCG	H37Rv	Smegmae	BCG	H37Rv	Smegmae
I	6,2	6,2	12,5	3,1	6,2	12,5
II	6,2	12,5	25,0	6,2	12,5	50,0
III	12,5	6,2	12,5	6,2	6,2	50,0
IV	3,1	6,2	100,0	6,2	12,5	50,0
V	3,1	3,1	50,0	3,1	6,2	25,0
VI	6,2	6,2	12,5	6,2	12,5	50,0
VII	25,0	25,0	12,5	25,0	25,0	25,0
VIII	6,2	6,2	25,0	6,2	6,2	25,0
IX	6,2	6,2	50,0	6,2	6,2	50,0
X	25,0	25,0	100,0	25,0	25,0	50,0
XI	12,5	12,5	50,0	13,5	12,5	50,0
XII	0,7	0,36	50,0	1,5	1,5	25,0
XIII	3,1	3,1	100,0	3,1	6,2	100,0
XIV	12,5	12,5	50,0	25,0	12,5	100,0
XV	25,0	12,5	50,0	25,0	12,5	50,0
XVI	25,0	25,0	50,0	25,0	25,0	50,0
XVII	12,5	12,5	100,0	25,0	25,0	100,0
XVIII	25,0	12,5	50,0	25,0	12,5	50,0
XIX	6,2	6,2	25,0	6,2	6,2	25,0
XX	25,0	25,0	100,0	25,0	25,0	100,0
XXI	25,0	25,0	100,0	25,0	25,0	100,0
XXII	25,0	25,0	50,0	50,0	25,0	50,0
XXIII	25,0	25,0	50,0	25,0	12,5	50,0
XXIV	25,0	25,0	100,0	25,0	25,0	100,0
XXV	12,5	12,5	50,0	12,5	12,5	50,0
XXVI	12,5	6,2	50,0	12,5	12,5	50,0
XXVII	50,0	25,0	100,0	25,0	50,0	100,0
XXVIII	25,0	50,0	100,0	25,0	25,0	100,0

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Ogólna metoda otrzymywania tiosemikarbazonów estrów aroiloctowych

a. 0,1 mola tiosemikarbazynu rozpuszczono w 10 ml wrzącej wody. Otrzymany roztwór dodano w jednej porcji do gorącego roztworu 0,1 mola związku karbonylowego w alkoholu. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia od 30 min. do 6 godz. z ewentualnym dodatkiem kilku kropel kwasu solnego. Większość otrzymywanych tą drogą tiosemikarbazonów krystalizuje już na gorąco. Surowy produkt krystalizowano z rozcieńczonego alkoholu.

b. 0,1 mola tiosemikarbazynu oraz 0,1 mola związku karbonylowego roztarto razem w moździerzu. Mieszaninę ogrzewano w łaźni olejowej aż do uzyskania jednorodnego stopu. Podnoszono wolno temperaturę do 105—115° i utrzymywano w tej temperaturze aż do całkowitego wydzielienia się pary wodnej (pienienie). Po ochłodzeniu żywicową masę wygotowano w wodzie i odsączono sypki osad. Surowy produkt krystalizowano z rozcieńczonego alkoholu z użyciem węgla odbarwiającego.

Tiosemikarbazony I, IV, V, VI, VII otrzymano metodą „a”.

Tiosemikarbazony II, III otrzymano metodą „b”.

Ogólna metoda otrzymywania 1-tioformamido-3-arylopirazolonów-5

a. 0,1 mola β -ketoestru roztarto w moździerzu z 0,1 mola tiosemikarbazynu. Mieszaninę ogrzewano w łaźni olejowej wolno podnosząc temperaturę. Powyżej 105° następuje wydzielanie pary wodnej (pienienie) i mieszanina powoli krzepnie. Po dalszym podwyższeniu temperatury, w zakresie 10—15° poniżej temperatury topnienia danego tiosemikarbazonu, następuje powtórne topienie mieszaniny. Po dalszym podwyższeniu temperatury o 10—20° następuje reakcja cyklizacji z wydzielaniem alkoholu (pienienie). Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w tej temperaturze aż do zupełnego wydzielania alkoholu. Surowy produkt krzepnie już na gorąco. W celu oczyszczenia produktu wygotowano kilkakrotnie w wodzie i krystalizowano z dużej ilości alkoholu.

b. 0,1 mola tiosemikarbazonu β -ketoestru zawieszono w 10-krotnej ilości oleju parafinowego i ogrzewano do temp. 5—10° powyżej temperatury topnienia danego tiosemikarbazonu. W czasie ogrzewania produkt topi się i powtórnie krzepnie. Olej parafinowy odmyto eterem a produkt krystalizowano z dużej ilości alkoholu.

1-Tioformamido-3-arylopirazolony-5: IX, X, XIII, XIV otrzymano metodą „a”; VIII, XI, XII — metodą „b”.

Ogólna metoda otrzymywania 3-arylopirazolonów-5

0,1 mola estru aroiloctowego rozpuszczono w 10-krotnej ilości alkoholu, dodano 0,5 mola wodzianu hydrazyny w jednej porcji i ogrzewano 15 min. Po ochłodzeniu odsączono wydzielony 3-arylopirazolon-5 i krystalizowano z rozcieńczonego alkoholu. Wydajność reakcji od 50—75%.

3-Arylopirazolony-5: XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI — otrzymano powyższą metodą.

Ogólna metoda otrzymywania 3-aryloizoksazolonów-5

0,1 mola estru aroiloctowego rozpuszczono w 100 ml metanolu w temperaturze wrzenia. Do roztworu dodano wrzący roztwór 0,15 mola hydroksyloaminy w 100 ml metanolu. Po dokładnym wymieszaniu pozostawiono na 24 godz. w lodówce. Po tym czasie odsączono wydzielone kryształy soli sodowej formy enolowej 3-aryloizoksazolonu-5, przemyto metanolem i sól rozpuszczono w 200 ml wody. Otrzymany roztwór zakwaszano ostrożnie rozcieńczonym kwasem octowym. Wydzielony 3-aryloizoksazolon-5 krystalizowano z rozcieńczonego alkoholu. Wydajność reakcji od 20—40%.

3-Aryloizoksazolony-5: XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII otrzymano metodą powyższą.

Panu drowi A. Kuźniecowski z Zakładu Bakteriologii P.Z.H. dziękujemy za wykonanie oznaczeń czynności tuberkulostatycznej *in vitro*.

Otrzymano 10.VII.1957.

LITERATURA CYTOWANA

1. Bełżecki C., Urbański T., *Roczniki Chem.*, **30**, 781 (1956).
2. Bełżecki C., Urbański T., *Roczniki Chem.*, **32**, 769 (1958).
3. *BIOS*, **L149**, 115.
4. Ming-Chien-Chian, *Sci. Rep, nat. Univ. Peking*, **1**, 39 (1936), *Chem. Zentr.*, 1937, 3482.
5. Care H., Liberman J., *Compt. rend.*, 199, 1422 (1934).
6. Burrus H., Powell G., *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1468 (1945).
7. Kollof H., Hunter, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 490 (1941).

ON THIOSEMICARBAZONES OF KETOACIDS. PART III. THIOSEMICARBAZONES OF AROYLACETATES AND THEIR DERIVATIVES

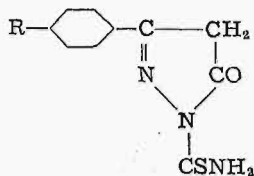
by Cz. BEŁŻECKI and T. URBAŃSKI

Pharmaceutical Institute, Warszawa

Department of Organic Technology II, Institute of Technology, Warszawa

A number of new thiosemicarbazones of *para* substituted esters of aroylacetic acids (β -ketoesters) have been prepared. They were compounds of the general formula: $\text{RC}_6\text{H}_4\text{C}(:\text{NNHCSNH}_2)\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$
 R: $-\text{NO}_2$ (I), m.p. $170-2^\circ$ d., $-\text{NH}_2$ (II), m.p. 182° d., $-\text{NHCOCH}_3$ (III) m.p. 152° d., $-\text{OCH}_3$ (VI), m.p. $123-4^\circ$ d., $-\text{Br}$ (V), m.p. $172-3^\circ$ d. Also similar thiosemicarbazones, deriving from pyridoylacetic ester have been prepared: $3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}\cdot\text{C}(:\text{NNHCSNH}_2)\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ (VI), m.p. 153° d., $4\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}\cdot\text{C}(:\text{NNHCSNH}_2)\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ (VII), m.p. $169-70^\circ$ d.

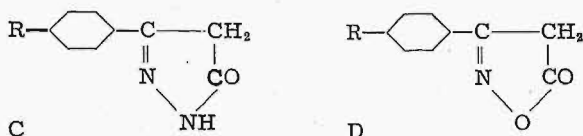
The thiosemicarbazones of β -ketoesters (I-VII) have been subjected to cyclisation, carried out according to our previous paper (1). The corresponding 1-thioformamido-3-arylpyrazolones-5 of the general formula



have been prepared. The following are substances thus obtained: R: $-\text{NO}_2$ (VIII), m.p. $264-8^\circ$ d.; $-\text{NH}_2$ (IX), m.p. $224-6^\circ$ d.; NHCOCH_3 (X),

m.p. 259—61° d.; OCH_3 (XI), m.p. 165° d.; $-\text{Br}$ (XII), m.p. 251° d.; 3-pyridyl- (XIII), m.p. 236° d.; 4-pyridyl- (XIV), m.p. 222—3° d.;

The same aroylacetic esters reacted with hydrazine and hydroxylamine to yield 3-arylpyrazolones-5 and 3-arylisoxazolones-5 of general formula:



respectively:

C. R: $-\text{NO}_2$ (XV), m.p. 238—9° d.; $-\text{NH}_2\text{X}$ (XVI), m.p. 235—6° d.; $-\text{NHCOCH}_3$ (XVII), m.p. 261—3° d.; $-\text{OCH}_3$ (XVIII), m.p. 222—3° d.; $-\text{Br}$ (XIX), m.p. 248—9° d.; 3-pyridyl- (XX), m.p. 259—60° d.; 4-pyridyl- (XXI), m.p. 278—9° d.

D. R: $-\text{NO}_2$ (XXII), m.p. 161—3° d.; $-\text{NH}_2$ (XXXIII), m.p. 182° d.; $-\text{NHCOCH}_3$ (XXIV), m.p. 190° d.; $-\text{OCH}_3$ (XXV), m.p. 143° d.; $-\text{Br}$ (XXVI), m.p. 141—3° d.; 3-pyridyl- (XXVII), m.p. 151—3° d.; 4-pyridyl- (XXVIII), m.p. 199° d.

All compounds (I—XXVIII) have been examined from the point of view of their tuberculostatic activity *in vitro* against *Mycobacterium tuberculosis*, strain BCG, H37Rv and *Mycobacteria smegmatis*. The results are collected in table 5. This led to some conclusions as regards the relation between tuberculostatic activity *in vitro* and the structure of the compounds.

It has been found, that among the thiosemicarbazones of *para* substituted aroylacetic esters, the most efficient substituents are methoxyl and bromine. Cyclisation to thioformamide-arylpyrazolone produces a stronger differentiation of the activity of various compounds. *p*-Bromophenyl and 3-pyridyl derivatives are more active than the corresponding straight chain starting compounds.

When the thioformamide group was eliminated, a fall of activity *in vitro* was noticed and there was no influence of *para* substituents upon the activity *in vitro*.

The same applies to derivatives of 3-arylisoxazolone-5, which possess activities similar to those of 3-arylpyrazolone-5 derivatives.