

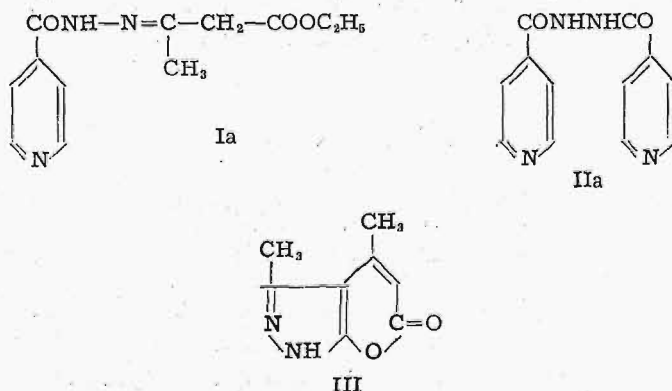
O OTRZYMYWANIU DWUACYLOHYDRAZYN Z ACYLOHYDRAZONÓW *

ON PREPARATION OF DIACYLHYDRAZINES FROM ACYLHYDRAZONES

Tadeusz URBĄŃSKI, Barbara SERAFINOWA i Lech STEFANIAK

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

Jak wiadomo, podczas ogrzewania hydrazynu kwasu izonikotynowego z estrem acetylooctowym powstaje izonikotynoilohydrazon (Ia). Badając warunki tej reakcji stwierdziliśmy, że gdy prowadzi się ją w obecności wody, wówczas produktem jest 1,2-dwuiizonikotynoilohydrazyna (IIa) i pochodna pirazolopironu (III). Stwierdziliśmy również, że związki (IIa) i (III) powstają też z hydrazonu (Ia) pod wpływem działania wody nie tylko w temperaturze łaźni wodnej, ale już w temperaturze pokojowej.

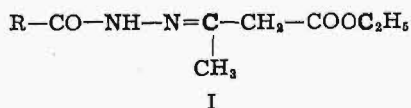


Związki (IIa) i (III) otrzymali poprzednio Musante i Fabrini¹⁾ przez ogrzewanie hydrazonu (Ia) w temp. 150°, a więc w warunkach odmiennych niż nasze.

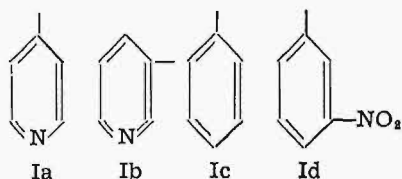
* Publikacja XXXIX z cyklu „Poszukiwania nowych środków przeciwczerwotwórczych”.

W dalszym ciągu pracy stwierdziliśmy, że reakcja powstawania dwu-acylohydrazyn z hydrazonów typu (I) ma charakter ogólniejszy i że ulegają jej acylohydrazony otrzymane z różnych hydrazydów i różnych związków 1,3-dwukarbonylowych lub ich iminopochodnych.

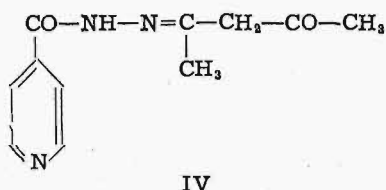
Zbadaliśmy przemiany następujących acylohydrazonów pochodnych estru acetylooctowego:



gdzie R=



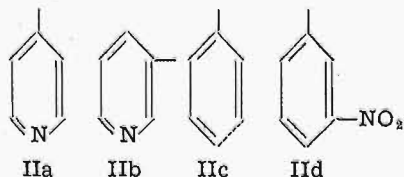
i acetyloacetonu



Związek (Ib) nie jest opisany w literaturze.

Wszystkie zbadane acylohydrazony ulegają przemianie pod wpływem wody dając dwuacylohydrazyny typu $\text{R}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}$ (II)

gdzie R=



Związek (IIa) otrzymaliśmy również w reakcji hydrazydu kwasu izonikotynowego z estrem etylowym kwasu iminokrotonowego lub z iminoacetyloacetonem przez ogrzewanie substratów w temperaturze łaźni wodnej i dalsze ogrzewanie z dodaniem wody.

Pochodną pirazolopironu (III) wyodrębniliśmy w przypadku hydrazonu (Ia) i (Ib). Hydrazon (Ia) ogrzewany w środowisku innym niż woda np: w eterze, w metanolu, etanolu lub izopropanolu nie ulega zmianie. Natomiast na przykład w 50%-owym etanolu otrzymuje się produkty (IIa) i (III).

W przypadku ogrzewania hydrazynu kwasu izonikotynowego z acetyloacetone obok głównego produktu (IIa) otrzymano również produkt o nieznanej budowie, mający wysoką temperaturę topnienia (314—315°), sublimujący. Budowa tego związku będzie przedmiotem przyszłych badań.

Niektóre z hydrazonów (I) i dwuacylohydrazyn (II) poddano badaniom bakteriostatycznym. Wyniki tych badań obrazuje zamieszczona tablica 1. Badania te wykonał dr M. Janowiec w Pracowni Farmakologicznej Instytutu Gruźlicy (kierownik dr J. Venulet).

Tablica

Szczep	Aktywność w mG %					
	Ia	Ib	IIa	IIb	IIc	IIId
<i>M. Smegni</i>	125	125	> 500	> 500	62,5	62,5
<i>M. 279</i>	250	500	500	> 500	125	62,5
<i>M. 607</i>	31,2	250	125	> 500	62,5	62,5
<i>209 P</i>	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	250
<i>E. Coli</i>	> 500	> 500	> 500	> 500	125	250
<i>Kl. Pneum.</i>	> 500	> 500	> 500	> 500	62,5	250
<i>S. Typhi</i>	> 500	> 500	> 500	> 500	62,5	125
<i>Sh. Flex</i>	> 500	> 500	> 500	> 500	62,5	125

Jak widać, żadna z badanych substancji nie ma dużej aktywności bakteriostatycznej. Ciekawe jest natomiast, że w grupie pochodnych 1,2-dwuacylohydrazyny bardziej aktywne są pochodne kwasu benzoowego niż pochodne kwasów pirydynokarbonowych.

Ciekawe jest, że ostatnio Krüger-Thiemer²⁾ badając na drodze chromatograficznej przemiany hydrazynu kwasu izonikotynowego w ustroju, stwierdził obecność 1,2-dwu-izo-nikotynoiloilohydrazyny (IIa) jako jednego z metabolitów hydrazynu. Na podstawie niniejszej pracy wydaje się prawdopodobne, że (IIa) powstać może w organizmie drogą przemiany hydrazonów, powstałych z hydrazynu przez kondensację z ketonami występującymi w organizmie, np. z acetonem. Można się spodziewać, że rozwinięcie opisanych wyników pod tym kątem widzenia pozwoli rzucić nieco światła na mechanizm powstawania (IIa) w ustroju.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

1,2-Dwuizonikotynoiloilohydrazyna (IIa)

Metoda 1. 10 g izonikotynoiloilohydrazonu acetylooctanu etylu (Ia) ogrzewa się w 20 ml wody na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Po oziębieniu krystalizuje 4,5 g 1,2-dwuizonikotynoiloilohydrazyny (IIa) o t. t. 260—261° (zgodnej z literaturą). Wydajność 93%.

Analiza:

Dla wzoru $C_{12}H_{10}O_2N_4$ — Obliczono: 23,18% N;

Otrzymano: 23,26% N.

Po zagęszczeniu przesącza i kilkakrotnej krystalizacji z etanolu otrzymuje się 4,5'-dwumetylo-4',3'':5,6-pirazolo-2-piron (III) o t. t. 245—246° (zgodna z literaturą). Identyczny wynik otrzymuje się w przypadku użycia zamiast wody mieszaniny woda-etanol (1:1), a także przez pozostawienie 10 g izonikotynoilohydrazonu acetylooctanu etylu z 50 ml wody w temperaturze pokojowej przez siedem dni.

Metoda 2. 2 g (0,015 mola) acetylooctanu etylu i 2 g (0,014 mola) hydrazynu kwasu izonikotynowego rozpuszczonego w 25 ml wody ogrzewa się na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną przez 3 godz. Po oziębieniu krystalizuje 1,2-dwuizonikotynoilo-hydrazyna w ilości 1,4 g (78%). Z przesącza otrzymuje się pirazolo-piron analogicznie jak w metodzie 1.

Metoda 3. 3 g (0,03 mola) acetyloacetonu i 3,5 g (0,025 mola) hydrazynu kwasu izonikotynowego ogrzewa się na łaźni wodnej do rozpuszczenia osadu. Do otrzymanego oleju dodaje się 25 ml wody i ogrzewa na wrzącej łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Produkty reakcji rozdziela się przez krystalizację z wody i mechaniczny rozdział, wyzyskując różnicę gęstości. Lżejszym związkiem jest 1,2-dwuizonikotynoilo-hydrazyna (2,2 g, tj. 70% wydajności teoretycznej), cięższym zaś żółty, sublimujący związek o nie wyjaśnionej budowie w ilości 0,9 g. T. t. tego związku krystalizującego z etanolu wynosi 314—315° (w zatopionej kapilarze).

Metoda 4. 1,3 g (0,01 mola) estru etylowego kwasu aminokrotonowego i 1,4 g (0,01 mola) hydrazynu kwasu izonikotynowego ogrzewa się na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną do momentu otrzymania przejrzystej żywicy. W czasie ogrzewania wydziela się amoniak. Po 2-godzinym ogrzewaniu żywicy z 10 ml wody lub z 50%-owym etanolem i ochłodzeniu krystalizuje 0,4 g (33%) 1,2-dwuizonikotynoilo-hydrazyny (IIa).

Analogicznie otrzymać można związek (IIa) z hydrazynu kwasu izonikotynowego i iminoacetyloacetonu.

Nikotynoilo-hydrazon acetylooctanu etylu (Ib)

8 g (0,06 mola) acetylooctanu etylu i 7 g (0,05 mola) hydrazynu kwasu nikotynowego ogrzewa się w kolbie okrągłodennej na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną do chwili rozpuszczenia hydrazonu. Otrzymuje się produkt (Ib) w postaci żółtopomarańczowego oleju, który zestala się po dodaniu eteru. Oczyszczony przez krystalizację z izopropanolu ma t. t. 103—105°. Wydajność 11,5 g tj. 93%.

Analiza:

dla wzoru $C_{12}H_{15}O_3N_3$ — Obliczono: 57,8% C, 6,0% H, 16,9% N

otrzymano: 57,6% C, 6,2% H, 17,0% N.

Związki (IIb), (IIc) i (IId) otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego dla związku (IIa), metoda 1.

Autorzy składają serdeczne podziękowanie drowi J. Venuleto i drowi M. Janowcowi za wykonanie prób bakteriologicznych.

Otrzymano 25. X. 1957.

LITERATURA CYTOWANA

1. Muzante C., Fabbrini L., *Il Farmaco, Ed. Sci.*, **8**, 264 (1953).
2. Krüger-Thiemer E., *Beitr. Klinik. Tuberk.*, **117**, 179 (1957).

SUMMARY

Transformations of hydrazones obtained by reacting hydrazides of isonicotinic, nicotinic, benzoic, *m*-nitrobenzoic acids with 1,3-dicarbonyl compounds such as ethyl acetoacetate, acetylacetone or 1-imino-3-carbonyl compounds such as ethyl aminocrotonate, iminoacetylacetone have been investigated. These hydrazones react with water to yield 1,2-diacylhydrazine as main product.

Other products depend on the nature of hydrazone used. E.g. from ethyl acetoacetate nicotinoylhydrazone 1,2-dinicotinoylhydrazine and 4,5'-dimethyl-4',3':5,6-pyrazolo-2-pyrone have been obtained.

1,2-Diacylhydrazines can also be obtained by direct reaction of acid hydrazones with carbonyl compounds when heating their mixture with water. E.g. isonicotinic acid hydrazide heated in aqueous solution with ethyl acetoacetate yielded 1,2-diisonicotinoylhydrazine and pyrazolo-pyrone.

Department of Organic Technology II,
Institute of Technology, Warszawa
Institute of Tuberculosis, Warszawa

