

Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Akademii Medycznej w Lublinie

Krystyna GALEWICZ

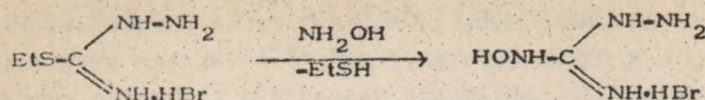
**O reakcji bromowodorku 1-amino-3-hydroksyguanidyny z estrami
kwasu izotiocyjanowego**

Reaction of Hydrobromide 1-amino-3-hydroxyguanidine with Aromatic
Isothiocyanate

О реакции бромистоводорной соли 1-амино-3-гидроксигуанидина
со сложными эфирами изородановой кислоты

Estry alkilowe kwasu 3-tiokarbazynowego (S-alkiloizotiosemikarbazyny) - związki używane zwykle do charakterystyki połączeń karbonylowych, reagują również z aminami z wydzieleniem merkaptanu i zastąpieniem grupy -SR resztą aminową. Zastosowanie obu tych reakcji pozwoliło na otrzymanie wielu różnych pochodnych aminoguanidyny, które następnie mogły cyklizować do układów heterocyklicznych [1,2,3].

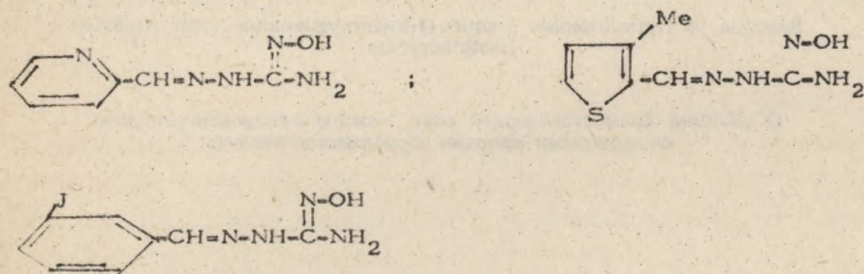
W roku 1967 Dornow i Pietsch przeprowadzili reakcję estru etylowego kwasu 3-tiokarbazynowego (w postaci bromowodorku) [4] z 1 m metanolemowym roztworem hydroksylaminy otrzymując nowy związek - bromowodorek 1-amino-3-hydroksyguanidyny [5].



Wyżej wymienieni autorzy nie zajmowali się własnościami nowo otrzymanego związku.

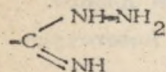
W późniejszej literaturze znajduje się jeszcze jedno, objęte patentem, doniesienie o otrzymywaniu soli: chloro-, bromo- i jodowodorów oraz tosylatu 1-amino-3-hydroksyguanidyny [6]. Związek nie jest znany jako wolna zasada.

W roku 1983 zastosowano związek po raz pierwszy do reakcji z aldehydami aromatycznymi i heterocyklicznymi, otrzymując hydrazony (jako tosylaty), które w badaniach farmakologicznych wykazywały działanie przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe [7].

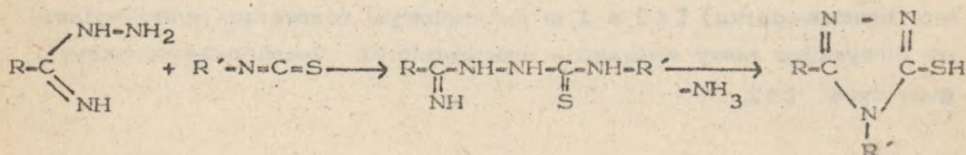


W ciągu dwóch ostatnich lat otrzymano następujących kilkanaście nowych hydrazonów [8,9].

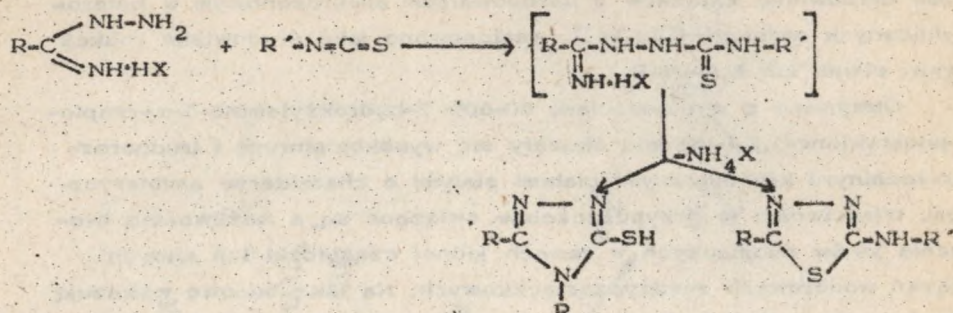
W niniejszej pracy zastosowano 1-amino-3-hydroksyguanidynę do otrzymywania nie opisanych dotąd w literaturze pochodnych hydroksylaminowych układu 1,2,4-triazolowego. Możliwość cyklizacji tego związku do układu 1,2,4-triazolu oparto na reakcji ugrupowania



(amidrazonowego) z estrami kwasu izotiocyanowego [10, 11, 12].

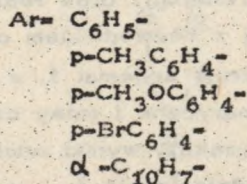
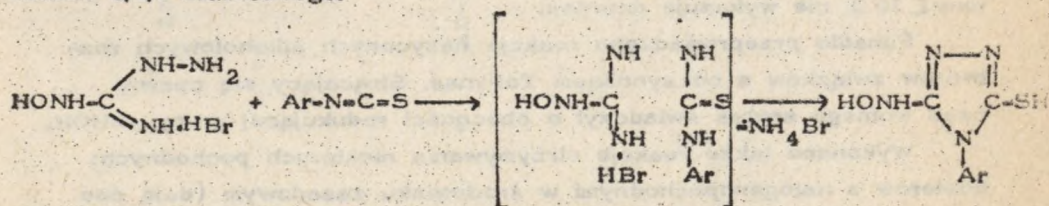


W przypadku zastosowania soli amidrazonów reakcja przebiega dwukierunkowo - do pochodnych układu 1,2,4-triazolu i 1,3,4-tiadiazolu,



W badaniach nad tą reakcją [12] zauważono zależność jej kierunku od czynników kwasowo-zasadowych i elektronowego charakteru -R. Zasadowe środowisko reakcji i elektronodawcze -R kieruje tę reakcję do produktu o charakterze kwaśnym - triazoliolu, natomiast kwasy i elektronobiorcze -R - do zasadowego aminotiadiazolu.

Do reakcji zastosowano następujące aromatyczne izotiocyaniany: fenylu, p-tolilu, p-metoksyfenylu, p-bromofenylu i -naftyłu. Reakcję równomolowych ilości bromowodorku 1-amino-3-hydroksyguanidyny z izotiocyanianami prowadzono początkowo przez ogrzewanie reagentów w środowisku bezwodnej pirydyny. Należało się spodziewać, że zasadowe środowisko i grupa -NHOH będą ukierunkowywać tę reakcję do układu 1,2,4-triazolowego.



Zauważono, że takie same produkty otrzymuje się też podczas prowadzenia reakcji w środowisku obojętnym (w alkoholu lub N,N-di-

metyloformamidzie). Aby uniknąć ubocznej reakcji wewnętrznej kondensacji do układu 1,2,4,5-tetrazynowego, która ma miejsce zawsze podczas ogrzewania związków z ugrupowaniem amidrazonowym w heterocyklicznych aminach [13,14], zastosowano jako środowisko reakcji bezw. etanol lub N,N -DMF.

Otrzymane z wydajnościami 50-60% 3-hydroksylamino-5-merkapt-4-podstawione-1,2,4-triazolu okazały się wysokotopliwymi i trudnorozpuszczalnymi krystalicznymi ciałami stałymi o charakterze amfoterycznym. Właściwości te przypuszczalnie związane są z możliwością tworzenia jonów obojnaczych w ramach jednej cząsteczki lub silnych wiązań wodorowych międzycząsteczkowych. Na taką budowę wskazują również widma IR wszystkich związków, które wykazują szerokie pasmo absorpcji w zakresie $3500-2800\text{ cm}^{-1}$. Nie zaobserwowano ostrego pasma w zakresie $2600-2550\text{ cm}^{-1}$ charakterystycznego dla wolnej grupy $-SH$, co wskazuje na uwikłanie się tej grupy w wiązania wodorowe lub na formę tlenową związków.

Celem jednoznacznego określenia ich budowy chemicznej przeprowadzono następujące przemiany: poddano redukcji wodorkiem litowo-glinowym w absolutnym tetrahydrofuranie 4-fenilo-3-hydroksylamino-5-merkapt-1,2,4-triazol otrzymując 4-fenilo-3-amino-5-merkapt-1,2,4-triazol. Związek taki można otrzymać również przez reakcję estru etylowego kwasu 3-tiokarbazynowego z izotiocyanianem fepylu prowadzoną w środowisku obojętnym lub zasadowym [15]. Związki otrzymane na obu tych drogach okazały się identyczne, temp. top. mieszaniny [16] nie wykazuje depresji.

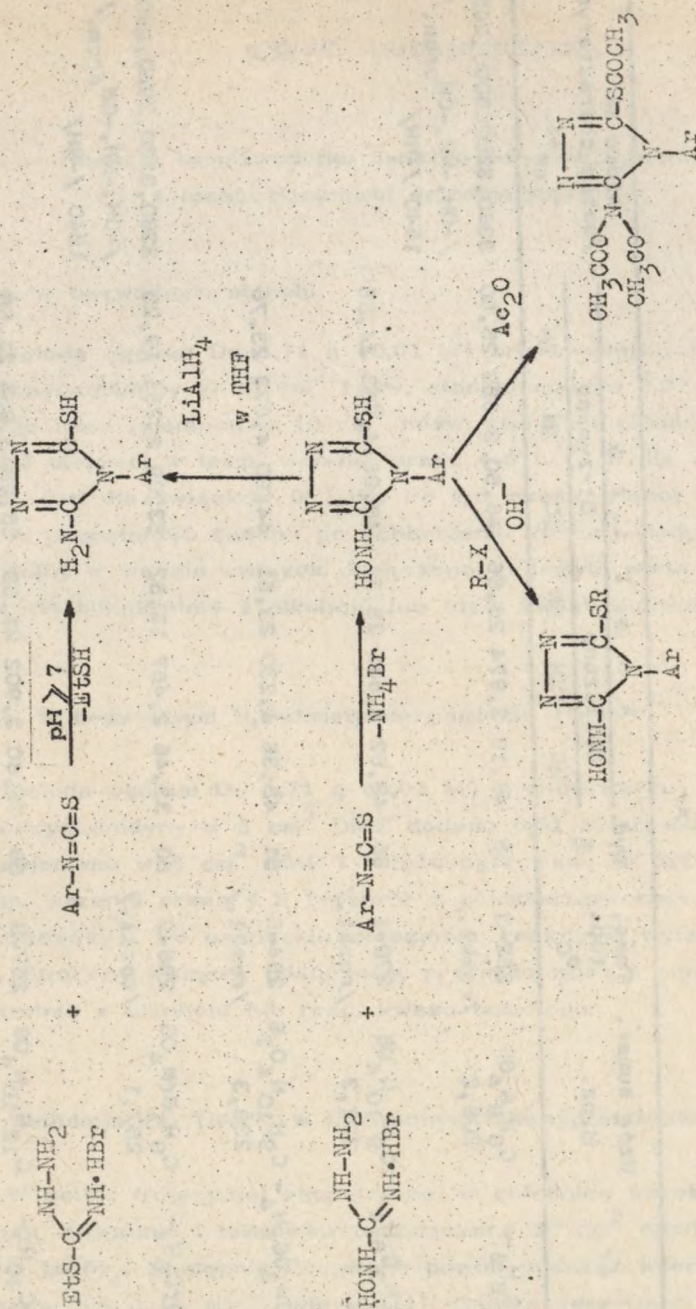
Ponadto przeprowadzono reakcje nasyconych alkoholowych rozтворów związków z odczynnikami Tollensa. Strącający się czarny osad wolnego srebra świadczył o obecności redukującej grupy $-NHOH$.

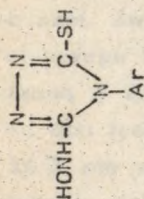
Wykonano także reakcje otrzymywania niektórych pochodnych: tioeterów z halogenopochodnymi w środowisku zasadowym (dają one również dodatni wynik w próbie Tollensa) oraz reakcję otrzymywania N -, O -, S -, triacetylowej pochodnej z bezwodnikiem octowym.

Przeprowadzone reakcje ilustruje schemat 1, a dane fizyczne otrzymanych związków (wzory sumaryczne i masy cząsteczkowe, temperatury topnienia, wydajności reakcji, wyniki analiz elementarnych, położenia pasm w widmach IR) podaje tabela 1.

Widma absorpcyjne IR wykonano na spektrofotometrze Unicam-200 w zakresie $4000-650\text{ cm}^{-1}$ stosując wypraskę w KBr.

Schemat 1





Tab. 1

Nr zw.	Ar	Wzór sumaryczny M.c.	Temp. top. °C	Wyd. %	Analiza					Widmo IR /pasma charakteryst./	
					Obliczone			Otrzymano			
					%C	%H	%N	%C	%H		%N
I	C ₆ H ₅ -	C ₈ H ₈ N ₄ O ₂ 208,2	262-3 /rozkl./	55	46,18	3,874	26,86	46,50	3,669	26,50	3380, 3200, 3000, 2820 /-OH, -NH, -CH _{arom.} / 1640 /-NH/
II	p-CH ₃ C ₆ H ₄ -	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂ 222,3	270-1 /rozkl./	55	48,62	4,541	25,21	48,95	4,663	24,85	
III	p-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂ 238,3	254-5 /rozkl./	51	45,36	4,230	23,51	44,90	4,073	23,76	
IV	p-BrC ₆ H ₄ -	C ₈ H ₇ BrN ₄ O ₂ 287,1	288-9 /rozkl./	60	33,46	2,467	19,52	33,09	2,255	19,20	3380, 3100, 2950, 2800 /-OH, -NH, -CH _{arom.} / 1640 /-NH/
V	α-C ₁₀ H ₇ -	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂ 258,3	257-8 /rozkl./	58	55,80	3,902	21,69	55,28	3,964	21,65	

CZĘŚĆ DOSWIADCZALNA

Reakcja bromowodorku 1-amino-3-hydroksyguanidyny
z izotiocyanianami aromatycznymi

a. w bezwodnym etanolu

Metoda ogólna: Do 1,71 g (0,01 M) bromowodorku 1-amino-3-hydroksyguanidyny w 15 cm³ bezw. etanolu dodano 0,01 M aromatycznego izotiocyanianu w 10 cm³ bezw. etanolu i całość ogrzewano na łaźni olejowej w temp. wrzenia przez 4-6 h (4 h dla związków I, II, III, 6 h dla związków IV i V). Po tym czasie etanol oddestylowano, a pozostałość zadano po ochłodzeniu 20 cm³ wody. Nierozpuszczalny w wodzie związek odsączono, przemyto wodą i przekrystalizowano kilkakrotnie z alkoholu lub rozc. kwasu octowego.

b. w bezwodnym N,N-dimetyloformamidzie (DMF)

Metoda ogólna: Do 1,71 g (0,01 M) bromowodorku 1-amino-3-hydroksyguanidyny w 5 cm³ DMF dodano 0,01 M aromatycznego izotiocyanianu w 5 cm³ DMF i całość ogrzewano na łaźni olejowej w temp. wrzenia przez 4 h (roztwór z ciemnoczerwonego staje się słomkowożółty). Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wylano na 25 cm³ wody. Strącony związek odsączono, przemyto wodą i krystalizowano kilkakrotnie z alkoholu lub rozc. kwasu octowego.

Redukcja (I) LiAlH_4 w bezwodnym tetrahydrofuranie (THF)

W kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną z rurką suszącą mieszało i termometr umieszczono 10 cm³ suchego THF i 0,3 g LiAlH_4 . Następnie dodawano powoli podczas intensywnego mieszania 0,8 g (4 mM) związku (I). Całość ogrzewano mieszając 6 h w temp. wrzenia, a następnie pozostawiono na 12 h. Po tym czasie dodano 10 cm³ 20% wodorotlenku sodowego. Osad odsączono

no i dokładnie przemyto wodą, z przesączu oddestylowano rozpuszczalniki, pozostałość rozpuszczono w 5 cm³ wody, roztwór alkaliczny zadano 18% kwasem solnym do odczynu słabo kwaśnego, a następnie rozc. amoniakiem do odczynu słabo zasadowego. Wodę oddestylowano do sucha, a z pozostałości ekstrahowano bezw. etanolem związek organiczny (0,4 g), który krystalizował z etanolu w postaci bezbarwnych igieł o temp. top. 263-265° (lit. 264-265°) [16]. Temp. top. mieszaniny z 4-fenilo-3-amino-5-merkaptio-1,2,4-triazolem = 264-265°.

Reakcja (I) z jodkiem metylu

Otrzymywanie 3-hydroksylamino-5-metylotio-4-fenilo-1,2,4-triazolu

Do 0,75 g (4 mM) (I) dodano roztwór 0,2 g (4 mM) wodorotlenku potasu w 20 cm³ bezw. metanolu. Ogrzewano przez parę minut na łaźni wodnej do rozpuszczenia (I). Następnie dodano ok. 1 cm³ jodku metylu i całość ogrzewano w temp. wrzenia przez 30 minut. Po tym czasie odsączono na gorąco wydzielony osad jodku potasu, metanol oddestylowano, a pozostałość krystalizowano z wody. Jasno-żółte igły o temp. top. 170-171°.

Analiza:

dla wzoru C₉H₁₀N₄SO (M=222,3)

Obliczono: %N=25,21

Otrzymano: %N=25,59

Widmo IR - pasma charakterystyczne: 3500, 3380, 3180, 2950, 2800 (-OH, -NH, -CH_{arom.}), 1630 (-NH).

Reakcja (III) z chlorkiem benzylu

Otrzymywanie 3-hydroksylamino-5-benzylotio-4-p-metoksyfenilo-1,2,4-triazolu

Do 1,2 g (5mM) (III) w 15 cm³ etanolu dodano 2 cm³ 3 n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, a następnie 0,75 g (6 mM) chlorku benzylu. Całość ogrzewano przez ok. 30 min. w temp. wrzenia. Następnie odparowano do 1/3 obj. i dodano 10 cm³ wody. Strącił się olej, który po krótkim czasie zestalił się. Krystalizowano z

mieszaniny chloroform-heksan (1:1). Bezbarwne igły o temp. top. 137-138°.

Analiza:

dla wzoru $C_{16}H_{16}N_4O_2S$ (M=328,4)

Obliczono: %N=17,06

Otrzymano: %N=17,41

Reakcja (I) z bezwodnikiem octowym

0,5 g (2,5 mM) związku (I) ogrzewano z 5 cm³ bezwodnika octowego przez ok. 1/2 h. Wypadły po oziębieniu osad odsączono (1,1 g) i krystalizowano z etanolu. Bezbarwne igły o temp. top. 168-169°.

Analiza:

dla wzoru $C_{14}H_{14}N_4O_4S$ (M=334,3)

Obliczono: %N=16,76

Otrzymano: %N=16,78

PISMIENNICTWO

1. Goldman L., Lin Y., Marsico J.: U.S. 4, 107, 326, za C.A. 90, 103685q.
2. Langis A. L.: Can. 806, 231, za C. A. 70 P, 114806t.
3. Paudler W. W.: U. S. 4, 105, 434, za C. A. 90 P, 54991a.
4. Beyer H., Liebenow W.: Pyl Th., Chem. Ber. 90, 1742 (1957).
5. Dornow A., Pietsch H.: Chem. Ber. 100, 2589 (1967).
6. Houlihan W. J., Manning R. E.: Can. 894, 265, za C. A. 77 P, 61271a.
7. Tai A.W., Lien E. J.: J. Med. Chem., 26 (9), 1326-9, (1983), za C. A. 99, 82102r.
8. Tai A. W., Lien E. J.: J. Med. Chem., 27 (2), 236-8 (1984), za C. A. 100, 44958f.
9. Battais E., Sincholle D.: Eur. Pat. Appl. EP 132, 190, za C. A. 102, 148884r.

10. Abraham W., Barnikow G.: *Z. Chem.* 5, 183 (1969).
11. Bany T.: *Roczniki Chemii*, 43, 247 (1968).
12. Bany T., Galewicz K.: *Ann. UMCS, sec. AA*, 79-100 (1983).
13. Paul H., Hilgetag G., Jähnchen G.: *Chem. Ber.* 101, 6, 2033-36 (1968).
14. Scott F. L., Reilly J.: *Chemistry Industry*, 907-8 (1952), *za C. A.* 47, 6886e.
15. Indukumari P. V., Jashua C. P., Rajan V. P.: *Indian J. Chem. Soc. B*, (1981), 20 B(5), 384-7, *za C. A.* 95, 150547j.
16. Arndt, Milde, Tschenscher: *Chem. Ber.* 55, 344 (1922).

SUMMARY

The reaction of hydrobromide 1-amino-3-hydroxyguanidine with aromatic isothiocyanate was studied. The structure of the obtained derivatives 3-hydroxyamino-5-mercapto-1,2,4, triazoles has been evidenced on the basis of chemical reactions, elementary analysis and IR-spectra.

РЕЗЮМЕ

Исследовано ход реакции бромистоводородной соли 1-амино-3-гидроксигуанидина со сложными эфирами изородановой кислоты. Определено химическую структуру полученных в реакции 3-гидроксиамино-5-маркапто-4-замещенных-1,2,4-триазола.

Badania katalitycznego wytworu S_2 w reakcji benzenu z S_2 z użyciem metody miareczkowej z użyciem elektrody dysk-pierścieni.

8. K. Sykut, A. Kuzak: *Electrode Function of Sodium-potassium*.

Działanie elektrody sodowo-potasowej w reakcji benzenu z S_2 .

9. A. Dąbrowski: *Study of Surface Heterogeneity in Adsorption from Non-Ideal Binary Liquid Mixtures on Solids*.

Wpływ heterogeniczności powierzchni na proces adsorpcji z nieidealnych mieszanin cieczy na ciała stałe.

10. S. Migut, L. Przyborowski: *Application of 2-thiouracil and 2,4-dithiouracil for the Determination of Metal Ions. II. Potentiometric Titration of Silver and Mercury (II)*.

Zastosowanie 2-tiouracylu i 2,4-ditiouracylu do oznaczania jonów metali. II. Miareczkowanie potencjometryczne srebra i rtęci (II).

11. G. Macik-Barańska, A. Niewiadomy: *Badania katalitycznej aktywności acetonu w reakcji S_2 elektrofilowego podstawiania atomu wodoru z pierścienia 1,3,5-tróhydroksybenzenu dwusiarczkiem węgla*.

Studies on Catalytic Activity of Acetone in S_2 Reaction of Electrophilic Substitution of Hydrogen Atom of 1,3,5-trihydroxybenzene Ring by Carbon Disulfide.

Badania katalitycznego wpływu histydyiny na reakcje bromowania acetanilidu metodą miareczkowania w warstwie dyfuzyjnej na wirującej elektrodzie dysk-pierścień.

8. K. Sykut, A. Kusak: Bifunctional Electrode Glasses of Sodium-potassium Function.

Dwufunkcyjne szkła elektrodowe o funkcji sodowo-potasowej.

9. A. Dąbrowski: Effect of Surface Heterogeneity in Adsorption from Non-ideal Binary Liquid Mixtures on Solids.

Wpływ heterogeniczności adsorbentu na proces adsorpcji z nieidealnych dwuskładnikowych roztworów nieelektrolitów na powierzchniach ciał stałych.

10. G. Misztal, L. Przyborowski: Application of 2-thiouracil and 2,4-dithiouracil for the Determination of Metal Ions. II. Potentiometric Titration of Silver and Mercury (II).

Zastosowanie 2-tiouracylu i 2,4-ditiouracylu do oznaczania jonów metali. II. Miareczkowanie potencjometryczne srebra rtęci (II).

11. G. Mącik-Barańska, A. Niewiadomy: Badania katalitycznej aktywności acetonu w resekcji S_E elektrofilowego podstawiania atomu wodoru z pierścienia 1,3,5-trójhidroksybenzenu dwusiarczkiem węgla.

Studies on Catalytic Activity of Acetone in S_E Reaction of Electrophilic Substitution of Hydrogen Atom of 1,3,5-trihydroxybenzene Ring by Carbon Disulphide.

nos. 93/38-40

Adresse:

UNIWERSYTET MARII CURIE-SKŁODOWSKIEJ
BIURO WYDAWNICTW

Plac Marii

Curie-Skłodowskiej 5

20-031 LUBLIN

POLOGNE

Cena zł 225,—