



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

237133

(11)

(B1)

(22) Prihlášené 12 10 83

(21) (PV 7507-83)

(40) Zverejnené 19 11 84

(45) Vydáno 15 03 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 159/00

(75)

Autor vynálezu

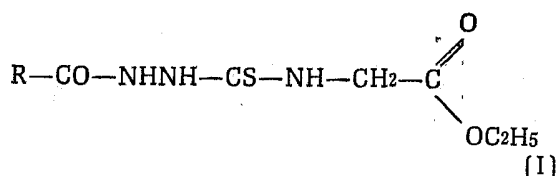
MARCHALÍN MIROSLAV ing. CSc., VEVERKA MIROSLAV ing.,
BRATISLAVA

(54) Acyl-tiosemikarbazidy a spôsob ich prípravy

1

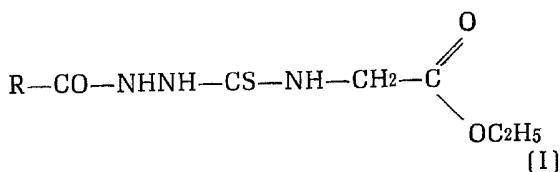
2

Vynález sa týka acyl-tiosemikarbazidov
vzorca I



a spôsobu ich prípravy. Zlúčenina vzorca I
sa používa ako medziprodukt pre prípravu
triazol-4-yl-acetátov. Zlúčeniny vzorca I sa
podľa vynálezu pripravujú reakciou acyl-
hydrazínov s etylisotiokyanatoacetátom.

Vynález sa týka acyl-tiosemikarbazidov všeobecného vzorca I

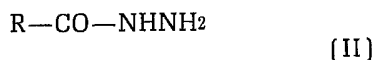


v ktorom

R predstavuje atóm vodíka, rovný alebo rozvetvený alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, cyklohexyl, kyanometyl, karbamoyl, skupinu $\text{R}'\text{CO}_2\text{CH}_2-$, kde R' značí rovný alebo rozvetvený alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $\text{R}''\text{CO}-$, kde R'' značí metyl alebo etyl, benzyl, fenyl, o-nitrofenyl, p-nitrofenyl, p-tolyl, p-metoxifenyl, o-fluórfenyl, p-hydroxyfenyl, 2-furyl, 5-(fenyl)-2-furyl, 5-(4-chlórfenyl)-2-furyl, 5-(2,6-dichlórfenyl)-2-furyl, 2-furfuryl, 2-tienyl, 4-pyridyl a spôsobu ich prípravy.

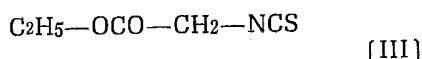
Tieto nové, v literatúre doposiaľ neopísané zlúčeniny sa môžu použiť ako medziprodukty v syntézach ďalších biologicky účinných látok ako napríklad triazol-4-yl-acetátov.

Látky všeobecného vzorca I sa podľa vynálezu pripravujú reakciami 1-acylhydrazínov všeobecného vzorca II



kde

R má ten istý význam ako vpredu uvedenom vzorci I s etylizotiokyanatoacetátom vzorca III



Spôsob prípravy zlúčenín podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa k 1 molu látky vzorca II v organickom rozpúšťadle ako napríklad je benzén, tetrahydrofurán, dioxán, dimetylformamid, pyridín, s výhodou etanol, pridá 0,8 až 1,3 mólu látky vzorca III, s výhodou v organickom rozpúšťadle, ako napr. je benzén, tetrahydrofurán, dioxán, dimetylformamid, pyridín, s výhodou etanol. Zmiešaním oboch komponentov reakcia prebieha pri teplotách 20 až 100 °C, s výhodou pri 40 až 80 °C. Na doreagovanie je potrebná doba 1 až 5 hodín.

Východzie 1-acylhydrazíny vzorca II sú pripravené známymi metódami, reakciou hydrazínu s príslušným derivátom kyseliny ako je chlorid kyseliny, anhydrid alebo ester (Organic Reactions, Vol. 3, N. Y. Wiley 1946, 366 až 369).

Etyl-izotiokyanatoacetát vzorca III sa pripraví konvenčnou metódou z etylesteru glycínu a sírouhlíka (J. Hodgkins, J. Org. Chem. 29, 3098 /1964/).

Látky vzorca I sa izolujú oddestilovaním rozpúšťadla, s výhodou za vákua, a čistením známymi postupmi, ako napr. chromatografiou, kryštalizáciou alebo ochladením reakčnej zmesi a následnou pyrifikáciou vykryštalizovaného produktu.

Zlúčeniny vzorca I možno izolovať z reakčnej zmesi i tak, že sa do reakčného prostredia pridá ďalšie organické rozpúšťadlo, v ktorom zlúčenina vzorca I nie je rozpustná, napr. dietyléter. Substituované tiosemikarbazidy sú výhodnými intermediatmi pre prípravu rôznych heterocyklických zlúčenín, napr. 1,2,4-triazolov.

V doteraz známych tiosemikarbazidoch sú preferovanými substituentami na atómoch dusíka alkyl-, aryl- a heteroarylskupiny. Výhodou postupu podľa vynálezu je, že v porovnaní s doteraz známymi postupmi je možné získať tiosemikarbazid substituovaný octovým zvyškom na atóme dusíka N-4, čo umožňuje pripraviť heterocykly, napr. triazol s octovým zvyškom na dusíkovom heteroatóme.

V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príkladoch. Tieto príklady bližšie popisujú možnosti prípravy zlúčeniny vzorca I bez toho, aby rozsah vynálezu akokoľvek obmedzovali.

Pr í k l a d 1

1-Cyklohexylkarbonyl-4-karbetoxyetyl-3-tiosemikarbazid

2,6 g cyklohexylkarbonylhydrazínu sa rozpustí v 20 ml dioxánu. K roztoku sa pridá počas 30 minút 2,65 g etylizotiokyanatoacetátu a reakčná zmes sa zahrieva pri teplote varu ďalších 30 minút. Po ochladení sa vákuovo odparí rozpúšťadlo a k zvyšku sa pridá 20 ml éteru.

Vylúčený surový produkt sa odfiltruje. Kryštalizáciou z etanolu sa získa 3,6 g produktu. T. t. 162 ° až 164 °C.

Pre $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{SO}_3$

vypočítané:

50,15 % C, 7,37 % H, 14,62 % N,

nájdene:

50,35 % C, 7,19 % H, 14,78 % N.

Pr í k l a d 2

1-Oxamoyl-4-karbetoxyetyl-3-tiosemikarbazid

2,06 g oxamoyl hydrazínu sa rozpustí v 35 ml dimetylformamidu a k roztoku sa pridá 2,9 g etylizotiokyanatoacetátu. Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu 80 °C a udržiava sa pri tejto teplote 1 hodinu. K ochladenej reakčnej zmesi sa pridá 35 ml dietyléteru. Vylúčený produkt sa kryštalizuje z etanolu. Získa sa 3,3 g produktu. T. t. 189 ° až 191 °C.

Pre $C_7H_{12}N_4SO_4$

vypočítané:

32,86 % C, 4,87 % H, 22,57 % N,

nájdené:

24,01 % C, 4,66 % H, 22,65 % N.

Príklad 3

1-Benzoyl-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazid

K 2,7 g benzoylhydrazínu v 40 ml etanolu sa pridá 2,95 g etylizotiokyanatoacetátu v 10 ml etanolu. Reakčná zmes sa zahrieva pri teplote varu 1 hodinu. Ochladením reakčnej zmesi vykryštalizuje surový produkt.

Kryštalizáciou z etanolu sa získa 4,5 g produktu. T. t. 168 ° až 170 °C.

Pre $C_{12}H_{15}N_3SO_2$

vypočítané:

51,23 % C, 5,37 % H, 14,94 % N,

nájdené:

51,41 % C, 5,41 % H, 15,15 % N.

Príklady 4 až 8

Nasledujúce 1-acyl-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazidy boli pripravené z etylizotiokyanatoacetátu a príslušných 1-acylhydrazínov podľa príkladu 3.

1-formyl-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 80 ° až 82 °C.

Pre $C_7H_{11}N_2SO_4$

vypočítané:

36,06 % C, 4,72 % H, 18,02 % N,

nájdené:

36,31 % C, 4,94 % H, 18,12 % N.

1-acetyl-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 174 ° až 176 °C.

Pre $C_7H_{13}N_2SO_3$

vypočítané:

38,34 % C, 5,97 % H, 19,16 % N.

nájdené:

38,26 % C, 6,05 % H, 19,28 % N.

1-terc.-butylkarbonyl-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 136 ° až 138 °C.

Pre $C_{10}H_{19}N_3SO_3$

vypočítané:

45,96 % C, 7,32 % H, 16,08 % N,

nájdené:

45,02 % C, 7,19 % H, 15,94 % N.

1-(2-furfurylkarbonyl)-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 119 ° až 127 °C.

Pre $C_{11}H_{15}N_3SO_4$

vypočítané:

46,30 % C, 5,29 % H, 14,73 % N,

nájdené:

46,58 % C, 5,17 % H, 15,01 % N.

1-kyanometylkarbonyl-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 127 ° až 130 °C.

Pre $C_8H_{12}N_4SO_3$

vypočítané:

39,33 % C, 4,95 % H, 22,94 % N,

nájdené:

39,48 % C, 5,15 % H, 23,16 % N.

1-benzylkarbonyl-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 138 ° až 140 °C.

Pre $C_{13}H_{17}N_3SO_3$

vypočítané:

52,86 % C, 5,08 % H, 14,23 % N,

nájdené:

53,02 % C, 5,75 % H, 14,49 % N.

1-(2-fluórbenzoyl)-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 159 ° až 161 °C.

Pre $C_{12}H_{14}FN_3SO_3$

vypočítané:

48,15 % C, 4,71 % H, 14,04 % N,

nájdené:

48,38 % C, 4,93 % H, 14,19 % N.

1-(4-metoxibenzoyl)-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 144 ° až 146 °C.

Pre $C_{13}H_{17}N_3SO_4$

vypočítané:

50,14 % C, 5,50 % H, 13,49 % N,

nájdene:

50,39 % C, 5,78 % H, 13,32 % N.

1-(4-metylbenzoyl)-4-karboxymetyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 162 ° až 164 °C.

Pre $C_{13}H_{17}N_3SO_3$

vypočítané:

52,86 % C, 5,80 % H, 14,23 % N,

nájdene:

53,03 % C, 5,68 % H, 14,18 % N.

1-(2-nitrobenzoyl)-4-karboxymetyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 205 ° až 207 °C.

Pre $C_{12}H_{14}N_4SO_4$

vypočítané:

44,16 % C, 4,32 % H, 17,17 % N,

nájdene:

43,93 % C, 4,58 % H, 16,95 % N.

1-(2-furoyl)-4-karboxymetyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 179 ° až 181 °C.

Pre $C_{10}H_{13}N_3SO_4$

vypočítané:

44,27 % C, 4,83 % H, 15,49 % N,

nájdene:

44,01 % C, 5,06 % H, 15,61 % N.

1-(5-fenyl-2-furoyl)-4-karboxymetyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 177 ° až 180 °C.

Pre $C_{16}H_{17}N_3SO_4$

vypočítané:

55,31 % C, 4,93 % H, 12,09 % N,

nájdene:

55,08 % C, 5,17 % H, 12,16 % N.

1-[5-(4-chlórfenyl)-2-furoyl]-4-karboxymetyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 204 ° až 206 °C.

Pre $C_{16}H_{16}ClN_2SO_4$

vypočítané:

50,32 % C, 4,22 % H, 11,00 % N,

nájdene:

50,04 % C, 4,15 % H, 11,06 % N.

1-[5-(2,6-dichlórfenyl)-2-furoyl]-4-karboxymetyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 195 ° až 197 °C.

Pre $C_{16}H_{15}Cl_2N_2SO_4$

vypočítané:

46,16 % C, 3,63 % H, 10,09 % N,

nájdene:

45,99 % C, 3,80 % H, 10,18 % N.

1-(2-tenoyl)-4-karboxymetyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 174 ° až 176 °C.

Pre $C_{10}H_{13}N_3S_2O_3$

vypočítané:

41,79 % C, 4,56 % H, 14,62 % N,

nájdene:

41,68 % C, 4,63 % H, 14,73 % N.

Príklady 19 až 20

Nasledujúce 1-acyl-4-karboxymetyl-3-tiosemikarbazidy boli pripravené z etylisotiokyanátoacetátu a príslušných 1-acylhydrazínov podľa príkladu 1.

1-etoxy-oxalyl-4-karboxymetyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 87 ° až 89 °C.

Pre $C_9H_{15}N_3SO_5$

vypočítané:

38,98 % C, 5,45 % H, 15,15 % N,

nájdene:

39,16 % C, 5,29 % H, 15,29 % N.

1-terc.-butoxymalonyl-4-karboxymetyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 116 ° až 118 °C.

Pre $C_{12}H_{21}N_3SO_5$

vypočítané:

45,12 % C, 6,63 % H, 13,16 % N,

nájdene:

45,18 % C, 6,52 % H, 13,10 % N.

Príklady 21 až 23

Nasledujúce 1-acyl-4-karboxymetyl-3-tiosemikarbazidy boli pripravené z etylisotiokyanátoacetátu a príslušných 1-acylhydrazínov podľa príkladu 2.

1-[4-hydroxybenzoyl]-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazidy

T. t. 201 ° až 203 °C.

Pre $C_{12}H_{15}N_3SO_4$

vypočítané:

48,47 % C, 5,08 % H, 14,13 % N,

nájdene:

48,29 % C, 5,19 % H, 14,22 % N.

1-[isonikotinoyl]-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 192 ° až 194 °C.

Pre $C_{11}H_{14}N_4SO_3$

vypočítané:

46,79 % C, 4,99 % H, 19,85 % N,

nájdene:

47,01 % C, 5,24 % H, 19,72 % N.

1-[4-nitrobenzoyl]-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazid

T. t. 196 ° až 198 °C.

Pre $C_{12}H_{14}N_4SO_4$

vypočítané:

44,16 % C, 4,32 % H, 17,17 % N,

nájdene:

43,82 % C, 4,58 % H, 17,23 % N.

Pr í k l a d 24

1-[4-Hydroxybenzoyl]-4-karbetoxy-metyl-3-tiosemikarbazid

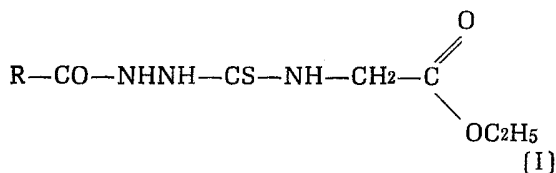
3,13 g 4-hydroxybenzoylhydrazínu sa rozpustí v 200 ml metanolu a pridá sa 2,9 g etylisotiokyanatoacetátu v 50 ml metanolu za miešania. Reakčná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote ešte 6 hodín. Ochladením na ľadovom kúpeli vykryštalizuje surový produkt. Kryštalizáciou z etanolu sa získa 1,7 g.

T. t. 199 ° až 201 °C.

Látky v príkladoch 1 až 24 boli potvrdené 1H -NMR spektroskopiou.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Acyl-tiosemikarbazidy všeobecného vzorca I

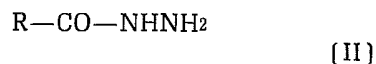


kde

predstavuje atóm vodíka, rovný alebo rozvetvený alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, cyklohexyl, kyanometyl, karbamoyl, skupinu $R'CO_2CH_2-$, kde R' značí rovný alebo rozvetvený alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $R''CO-$, kde R'' značí metyl alebo etyl, benzyl, fenyl, o-nitrofenyl, p-nitrofenyl, p-tolyl, p-metoxyfenyl, o-fluórfenyl, p-hydroxyfenyl, 2-furyl, 5-(fenyl)-2-furyl, 5-(4-chlórfenyl)-2-furyl, 5-(2,6-dichlórfenyl)-2-

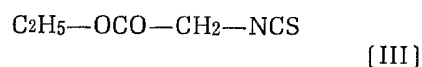
-furyl, 2-furfuryl, 2-tienyl a 4-pyridyl.

2. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že sa na 1-acylhydrazíny všeobecného vzorca II



kde

R má ten istý význam ako vo všeobecnom vzorci I, pôsobí etylisotiokyanatoacetátom vzorca III



v organickom rozpúšťadle, ako v benzéne, tetrahydrofuráne, dimetylformamide, pyridíne, etanole alebo ich zmesí, pri teplote 20 až 100 °C.