

**TAUTOMERYCZNA TRANSFORMACJA W TIOSEMIKARBAZONACH
POCHODNYCH ALFA-AMINOKETONÓW NOWĄ METODĄ SYNTEZY
POCHODNYCH HYDROKSY-TIOSEMIKARBAZONÓW, JAKO
ZWIĄZKÓW O POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ.**

TAUTOMERIC TRANSFORMATION OF THIOSEMICARBAZONES
DERIVED FROM ALPHA-AMINOKETONES WITH A NEW METHOD
FOR THE SYNTHESIS OF HYDROXY-THIOSEMICARBAZONE
DERIVATIVES AS COMPOUNDS WITH POTENTIAL BIOLOGICAL
ACTIVITY.

Dariusz Kozakiewicz

DK CHEM Organic Synthesis LTD Sp. K

Ul. Grunwaldzka 1, 43-600 Jaworzno

biuro@dk-chem.pl

Spis treści:

Abstrakt

Wprowadzenie

1. Cel badań

2. Synteza i analiza tiosemikarbazonów

3. Podsumowanie

4. Część eksperymentalna

Bibliografia

Dr. Inż. Dariusz Kozakiewicz urodził się 1984r. W 2009 roku zdobył tytuł magistra inżyniera na Wydziale Chemii Politechniki Śląskiej w Gliwicach. W 2020 roku obronił pracę doktorską na Uniwersytecie Śląskim w Katowicach. Od 2010 roku prowadzi własną działalność gospodarczą zajmującą się syntezami związków chemicznych na zlecenie oraz prowadzi własne badania naukowe. Jest autorem patentów oraz publikacji.

Your

ORCID

iD:

0009-0000-4782-4259

Your ORCID record is <https://orcid.org/0009-0000-4782-4259>

Abstract

Thiosemicarbazones are an important pharmacophore that gives biological activity to chemical molecules, which is why these compounds are of great interest in the pharmaceutical industry. During research on the possibility of obtaining alpha-aminothiosemicarbazones by reacting alpha-aminoketones with thiosemicarbazide, the phenomenon of rearrangement of the thiosemicarbazide group with the cleavage of the appropriate amine and the formation of a neighboring hydroxyl group was observed. This publication describes this reaction as a new method for obtaining hydroxy-thiosemicarbazone derivatives, which may result in the future development of a number of new thiosemicarbazone derivatives with significant biological properties of particular interest to the pharmaceutical industry.

Abstrakt:

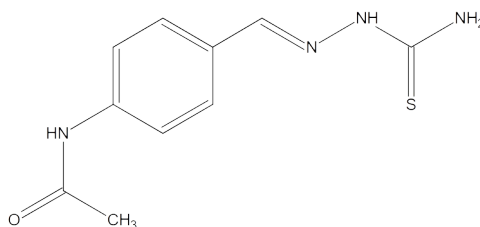
Tiosemikarbazony są istotnym farmakoforem nadającym aktywność biologiczną cząstkom chemicznym, dlatego związki te cieszą się dużym zainteresowaniem przemysłu farmaceutycznego. Podczas badań nad możliwością otrzymywania alfa-aminotiosemikarbazonów w reakcji alfa-aminoketonów z tiosemikarbazidem zaobserwowano zjawisko przegrupowania grupy tiosemikarbazydowej wraz z odszczepieniem odpowiedniej aminy i powstaniem sąsiadującej grupy hydroksylowej. W niniejszej publikacji opisano tą reakcję jako nową metodę otrzymywania pochodnych hydroksy-tiosemikarbazonów, co może zaowocować w przyszłości opracowaniem szeregu nowych pochodnych tiosemikarbazonów o istotnych właściwościach biologicznych szczególnie interesujących przemysł farmaceutyczny.

Keyword: thiosemicarbazones, antiparasitic agents

Słowa kluczowe: tiosemikarbazony, przeciwpasożytnicze związki

Wprowadzenie

Tiosemikarbazony TSC są związkami obdarzonymi szeroką gamą właściwości chemicznych, również tych odpowiedzialnych za ich aktywność biologiczną [1]. Początki zainteresowania właściwościami farmakologicznymi TSC sięgają lat 40 XX wieku. Badania prowadzone były wówczas głównie pod kątem zastosowania ich w leczeniu gruźlicy. Pierwszym lekiem wprowadzonym na rynek ze strukturą tiosemikarbazonu był tioacetazon. W momencie wprowadzenia na rynek był to jedyny skuteczny lek przeciwko prątkowi gruźlicy.

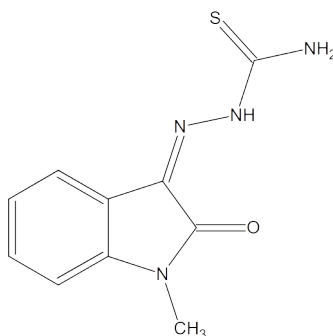


Wzór 1. Tioacetazon

Structure 1. Thioacetazone

Przeciwprątkowa aktywność TSC zwracała uwagę naukowców na całym świecie przez kolejne dekady [2], [3], [4], [5], [6]. Wprowadzono do lecznictwa między innymi Conteben i Solvoteben [7]. Odkrycia te przyczyniły się do wzrostu zainteresowania tą grupą funkcyjną i w ciągu ostatnich 20 latach możemy zaobserwować szczególnie wzmożoną koncentrację uwagi nad tą grupą związków. Dowiedziono w kolejnych publikacjach właściwości przeciwnowotworowych, antygrzybiczych, przeciwwirusowych, czy przeciwpasożytniczych. Szczególną uwagę poświęcano połączeniom TSC z izatyną, pochodnym acetofenonu i propiofenonu oraz fenyloacetone[m] [8].

W 1965 roku wprowadzono na rynek najbardziej znany lek zawierający w strukturze tiosemikarbazon – metisazon. Znalazł on zastosowanie medyczne w leczeniu ospy. Jest to lek przeciwwirusowy hamujący syntezę mRNA.



Wzór 2. Metisazon

Structure 2. Metisazone

Zainspirowało to dalsze badania nad antywirusowymi właściwościami TSC [9]. Opracowano szereg pochodnych aldehydu nikotynowego, acetofenonu i propiofenonu, również z grupą aminową przy atomie węgla α . Związki tego typu posiadają zdolność hamowania enzymów kruzeiny i trypanotyonu, co jest istotne w zwalczaniu choroby Chagasa wywołanej przez świdrowce [10], [11], [12], [13], [14], [15].

Pochodne acetofenonu oprócz ich właściwości przeciwpasożytniczych i antybakteryjnych, wykazały również zdolność aktywacji tyrozynazy odpowiedzialnej za produkcję barwnika melaminy. Na takie substancje występuje zapotrzebowanie przede wszystkim w Chinach, gdzie jasna karnacja świadczy o pozycji społecznej i w sprzedaży można znaleźć kosmetyki zawierające substancje wybielające [16].

Obecnie prowadzi się badania nad potencjalnymi lekami przeciwwirusowymi i nowymi cytostatykami przez syntezę tiosemikarbazydu z pochodnymi izatyny. Podejrzewa się, że tak powstałe struktury nie będą podatne na zjawisko wielolekooporności, która jest spowodowana przez nadaktywność transporterów błonowych, głównie glikoproteiny-P (P-gp) [17], [18].

Zainteresowanie wzbudza także zdolność kompleksowania metali przez tiosemikarbazony. Takie struktury, zwykle odbiegają znacznie właściwościami od pojedynczych ligandów i wykazują specyficzne właściwości biologiczne. Podążając tą ścieżką opracowano kompleksy niklu i miedzi z tiosemikarbazonami mentonu i pirydoksalu hamującymi replikację wirusa HIV [19]. Podobne badania prowadzono z pochodnymi indanonu pod kątem zastosowania przeciwko wirusowi HCV wywołującemu wirusowe zapalenie wątroby typu C [20].

Zdolność kompleksowania żelaza przez połączenia TSC z morfoliną i piperazyną może stworzyć nowe trendy w terapiach przeciwnowotworowych. Komórki nowotworowe

wykazują zwiększone zapotrzebowanie na żelazo, które jest niezbędne do sprawnego funkcjonowania reduktazy rybonukleotydowej odpowiedzialnej za syntezę DNA. Selektynie działające chelatory żelaza mogą skutecznie opóźnić rozrost komórek rakowych [21]. Prace nad kolejnymi kompleksami TSC przedstawił rumuńsko-mołdawski zespół, który zbadał właściwości biologiczne ich połączeń z miedzią, wanadem oraz niklem wobec bakterii i grzybów [22].

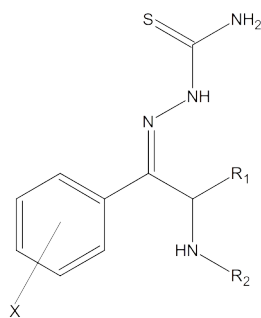
Duże nadzieje wiąże się z możliwością opracowania skutecznego leku przeciw wirusowi Denga, który infekuje, co roku około 50 mln osób na świecie. Badania w tym kierunku prowadzono nad połączeniami indolowych pochodnych tiosemikarbazonów z aminokwasami. Okazało się, że struktury takie hamują zdolność replikacji wirusa, co może być związane z oddziaływaniem podstawników aminokwasowych z wirusowym białkiem NS3 [23].

Obecnie głównym problemem uniemożliwiającym powszechne zastosowanie kliniczne pochodnych tiosemikarbazonów mimo obiecujących aktywności biologicznych to wysoka cytotoksyczność otrzymanych związków oraz niska biodostępność spowodowana podatnością do agregacji cząstek. Tą ostatnią niedogodność częściowo można niwelować przez kompleksowanie lub wprowadzenie grupy aminowej do związku. Chlorowodorki, które łatwo tworzą aminy znacznie poprawiają biodostępność.

Dotychczasowe odkrycia potwierdzone licznymi publikacjami naukowymi potwierdzają duży potencjał biologiczny związków zawierających tiosemikarbazony w strukturze. Związki takie mogą w przyszłości stać się godnymi uwagi farmaceutykami, które odegrają znaczącą rolę terapeutyczną. Uzasadnia to dalsze badania w tym kierunku.

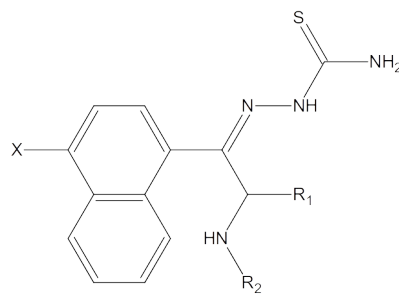
Cel badań

Celem niniejszej publikacji było otrzymanie związków o strukturze zbliżonej do związków znanych z aktywności przeciwpasożytniczych. Ogólną strukturę projektowanych związków przedstawia wzór 3 i 4.



Wzór 3. Planowana struktura

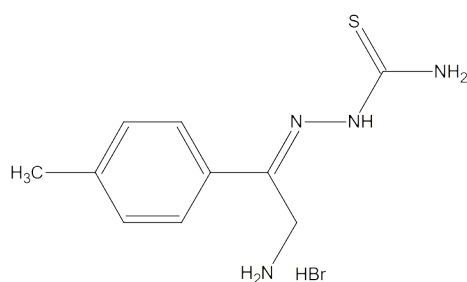
Structure 3. Planned structure



Wzór 4. Planowana struktura

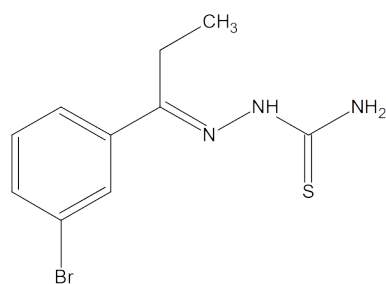
Structure 4. Planned structure

W literaturze znaleźć możemy podobne struktury, głównie pochodne acetofenonu i propiofenonu wykazujące aktywność przeciwpasożytniczą. Wzory 5 i 6 przedstawiają przykładowe struktury związków, które były przedmiotem badań nad potencjalnymi lekami na chorobę Chagasa wywołaną przez świdrowce.



Wzór 5. Inhibitor kruzeiny IC₅₀ 6,3 μM

Structure 5. Cruzain inhibitors IC₅₀ 6,3 μM



Wzór 6. Inhibitor kruzeiny IC₅₀ 100 nM

Structure 6. Cruzain inhibitors IC₅₀ 100 μM

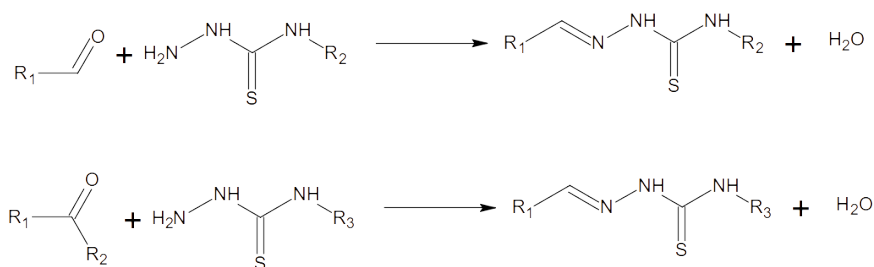
Związki te okazały się trypanocydami skutecznie hamującymi aktywność enzymu

kruzeiny. Enzym ten jest proteazą cysteinową wytwarzaną przez świdrowce i odpowiedzialny jest między innymi za omijanie mechanizmów obronnych gospodarza. Pasożyt doprowadza w ten sposób do przewlekłej fazy choroby, która jest śmiertelna. Badania nad skutecznymi inhibitorami kruzeiny rodzą nadzieje nad opracowaniem efektywnych leków na chorobę Chagasa, która według szacunków dotyka około 10 mln osób rocznie, z czego 30% zakażonych doświadcza fazy przewlekłej. Obecnie stosowane leki na tą chorobę to benznidazol, nitroimidazol, nifurtimoks i nitrofuran. Niestety działają one tylko w fazie ostrej choroby, a w fazie przewlekłej są nieskuteczne. Projektowane tiosemikarbazony działające bezpośrednio na kruzeinę mogą okazać się efektywnymi i stosunkowo tanimi lekami na tę tropikalną chorobę dotykającą przeważnie społeczeństwo ubogich krajów.

Dlatego na podstawie podobieństwa strukturalnego do przedstawionych związków pochodne katynonu podstawione tiosemikarbazidem mogą okazać się interesującymi związkami przeciwpasożytniczymi.

Synteza i analiza tiosemikarbazonów

Podstawową metodą otrzymywania tiosemikarbazonów jest reakcja tiosemikarbazydu z aldehydami lub ketonami w alkoholu z dodatkiem kwasu octowego i octanu sodu.



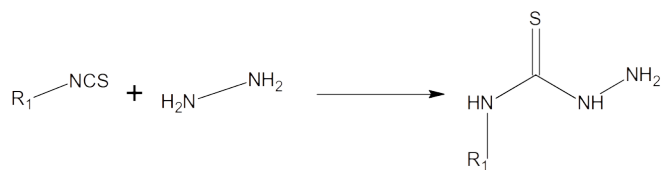
Schemat 1. Synteza tiosemikarbazonów

Scheme 1. Synthesis of thiosemicarbazones

Jako R_2 i R_3 w tiosemikarbazydzie może występować zarówno wodór jak i stosunkowo szerokie spektrum grup funkcyjnych.

Możemy również wymienić modyfikacje syntezy, umożliwiające otrzymanie podstawionych tiosemikarbazonów jak:

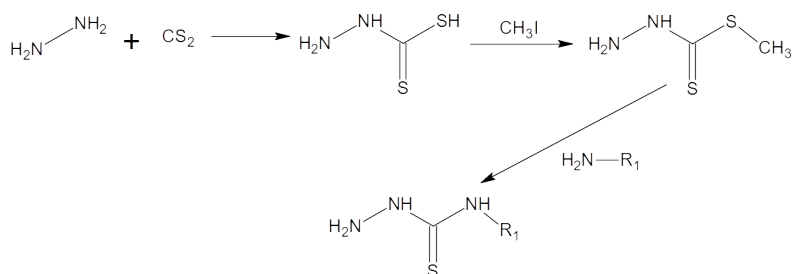
Reakcje izotiocyanianów z siarczanem hydrazyny. Otrzymuje się wówczas podstawiony tiosemikarbazyd, który można poddać następnie reakcji z odpowiednim aldehydem lub ketonem.



Schemat 2. Synteza podstawionych tiosemikarbazydów

Scheme 2. Synthesis of substituted thiosemicarbazides.

Reakcje hydrazyny z disiarczkiem węgla, a następnie z jodkiem metylu. Uzyskany merkaptan poddaje się reakcji z odpowiednio podstawioną aminą otrzymując podstawiony tiosemikarbazyd, z którego w reakcji z aldehydem lub ketonem można otrzymać interesujący tiosemikarbazon.



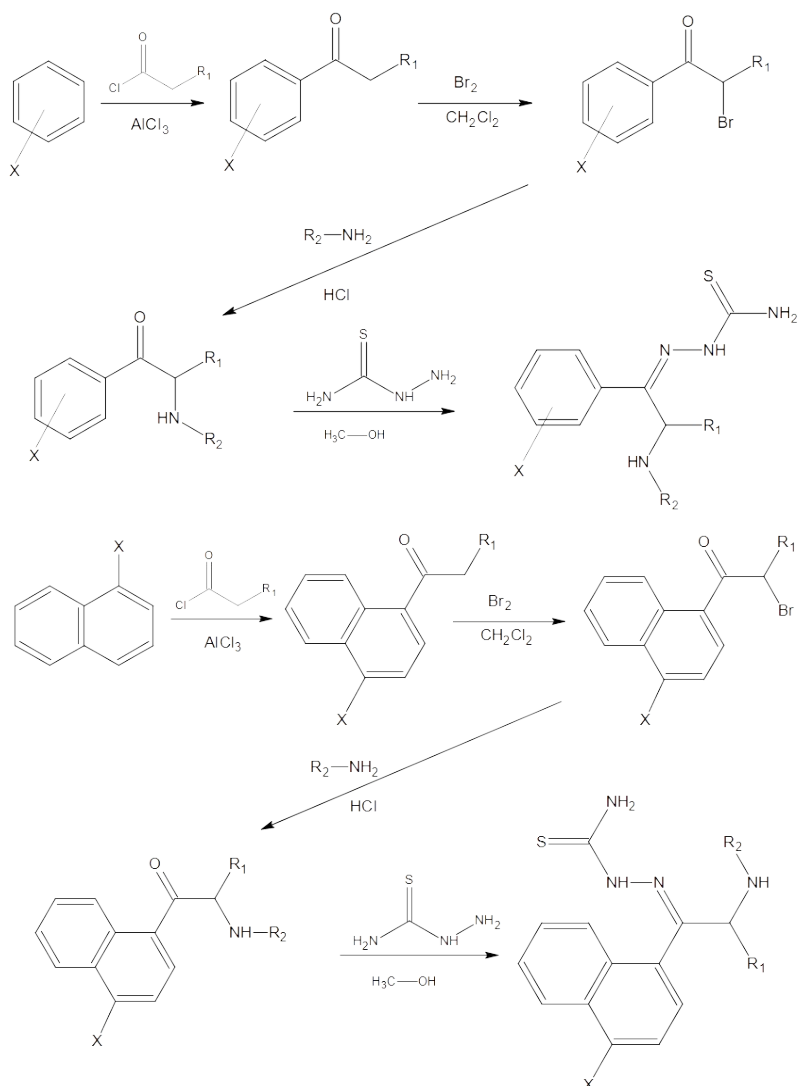
Schemat 3. Synteza podstawionych tiosemikarbazydów

Scheme 3. Synthesis of substituted thiosemicarbazides

Z pośród znanych metod syntezy tiosemikarbazonów, wymienionych powyżej, wybrano bezpośrednią reakcję pomiędzy tiosmikarbazydem, a odpowiednim ketonem według wariantu pierwszego. Modyfikacja polegała na prowadzeniu reakcji w obecności octanu sodu bez kwasu octowego. Jest to najdogodniejsza metoda, w której stosuje się tanie i nietoksyczne odczynniki.

Celem syntezy było otrzymanie biblioteki związków zbliżonych strukturalnie do związków przedstawionych wzorami 5 i 6, których badania biologiczne ujawniły ich aktywności przeciwpasożytnicze, głównie przeciwko chorobie Chagasa wywołanej przez świdrowce.

Pochodne alfa-aminoketonów syntezowano znanymi metodami według patentów [24], [25]. Natomiast syntezę pochodnych tiosemikarbazonów prowadzono w mieszaninie wody z alkoholem metylowym z dodatkiem octanu sodu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, a czas ogrzewania wynosił od 10 minut do 2 godzin. Otrzymany surowy tiosemikarbazon oczyszczano przez krystalizację stosując różne mieszaniny rozpuszczalników. Cały proces przedstawia schemat 4.



Schemat 4. Procedura syntezy

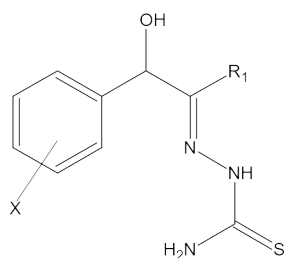
Scheme 4. Synthesis procedure

Temperatury topnienia otrzymanych związków oznaczano metodą manualną w szklanych kapilarach zanurzonych w kolbce wypełnionej podgrzewanym olejem.

Analizę NMR ^1H -NMR, ^{13}C -NMR wykonano na spektrometrze Bruker model Ascend 500 MHz przy częstotliwości 500 i 126 MHz oraz Bruker Avance III 400 MHz FT-NMR o częstotliwości 400 i 101 MHz, wykorzystując jako rozpuszczalnik deuterowny dimetylosulfotlenek.

Analiza widm NMR otrzymanych produktów reakcji pomiędzy TSC, a pochodnymi katynonu wykazała, że produkty reakcji są odmienne od planowanych. Analiza sygnałów H^1 NMR oraz C^{13} NMR potwierdza, że produktem reakcji jest tiosemikarbazon jednak na widmach zarówno H^1 jak i C^{13} nie obserwuje się sygnałów od grup alifatycznych powiązanych z grupą aminową. Prawdopodobny produkt syntezy wynikający z interpretacji

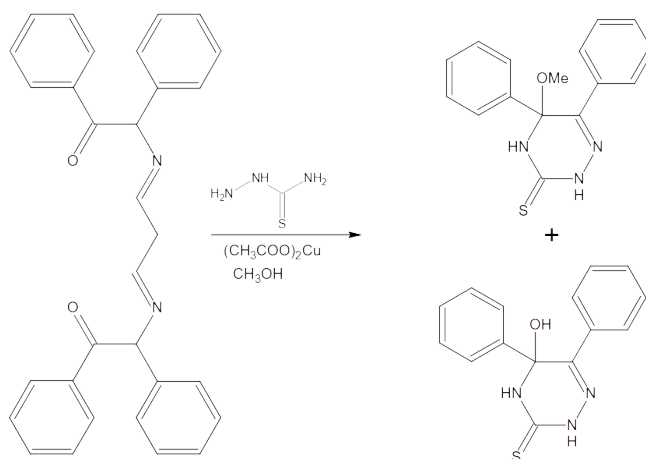
widm NMR przedstawia wzór 7. Taka interpretacja zgadza się także z widmem MS.



Wzór 7. Struktura zgodna z interpretacją widm NMR.

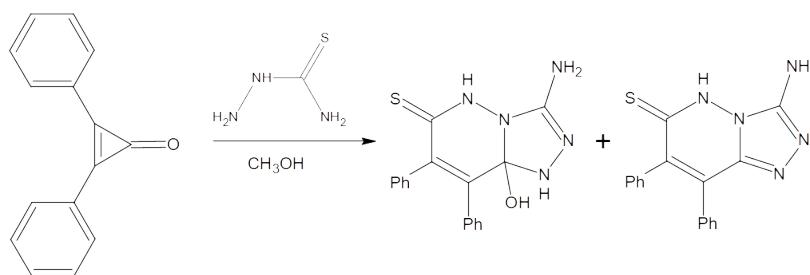
Structure 7. The structure is consistent with the interpretation of NMR spectra.

Produktów takich nie obserwowano dotychczas w reakcjach TSC. Warto w tym miejscu dodać, że TSC tworzyć może niestandardowe produkty reakcji ze związkami zawierającymi grupę karbonylową [26], [27] w tym produkty cyklizacji przedstawione na schematach 5 oraz 6. Potencjalne produkty przeprowadzonych reakcji przedstawiono na schemacie 7. Analiza potencjalnych produktów reakcji prowadzonych w obecnej pracy może prowadzić do hipotezy, że otrzymane związki mogą powstać w wyniku decyklizacji produktów reakcji przedstawionej na schemacie 5. Jednak analiza widm NMR wskazuje na produkt reakcji przedstawiony na schemacie 7.



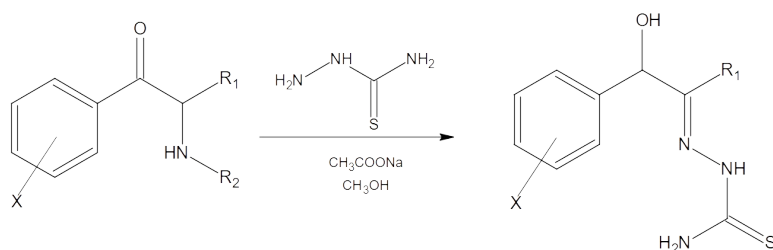
Schemat 5. Reakcje cyklizacji tiosemikarbazonów.

Scheme 5. Cyclization reactions of thiosemicarbazones.



Schemat 6. Reakcje cyklizacji tiosemikarbazonów.

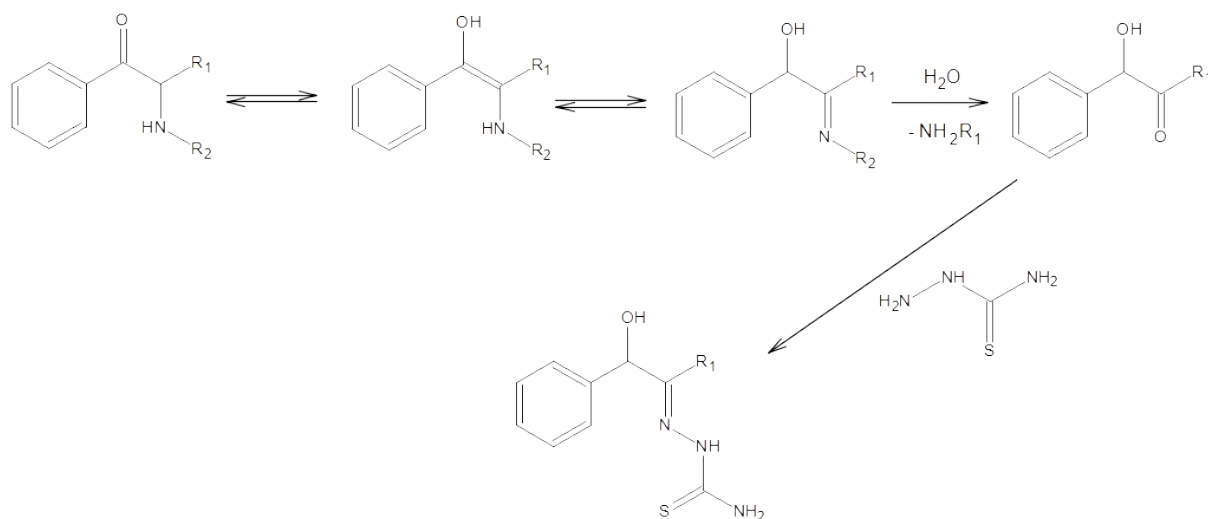
Scheme 6. Cyclization reactions of thiosemicarbazones.



Schemat 7. Potwierdzony przebieg reakcji.

Scheme 7. Confirmed reaction course.

Możliwe, że produkt taki może powstać nie tylko w wyniku decyklizacji produktu reakcji przedstawionej na schemacie 5. Podejrzewać również można, że dochodzi do utworzenia produktu przejściowego powstałego w wyniku enolizy alfa-aminoketonu w zasadowym środowisku. Następnie eliminacja grupy aminowej i addycja tiosemikarbazynu do powstałej grupy ketonowej prowadziłyby do powstania finalnego produktu przedstawionego schematem 7. Hipotetyczny mechanizm reakcji przedstawiony na schemacie 8 obejmować musi tautomeryczne przegrupowanie oraz eliminację grupy aminowej inicjowane addycją wody do powstającej iminy. Możliwe, że zasadowość grupy aminowej odgrywa w mechanizmie szczególną rolę.



Schemat 8. Hipotetyczny mechanizm reakcji.

Scheme 8. Hypothetical reaction mechanism.

Szczegółową analizę widm NMR przedstawionych rysunkami 1 do 7 omówiono na przykładzie tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu. Pozwala ona w pełni potwierdzić strukturę przedstawioną wzorem 7. Na widmie H^1 widoczny jest w granicach 1,7 ppm singlet pochodzący od grupy metylowej, co świadczy o braku sąsiedztwa atomu węgla związanego z wodorem. Pik w granicach 5,2 ppm pochodzi od wodoru grupy hydroksylowej, który tworzy wiązania wodorowe z wodorami azotowymi, co jest przyczyną jego znacznego przesunięcia w kierunku wyższych wartości przesunięć chemicznych. Sygnał przy 5,9 ppm jest charakterystyczny dla wodoru węgla benzyłowego sąsiadującego z elektroujemnymi podstawnikami. Sygnał ten jest dubletem, a stała sprzężenia (4,7-5,0 Hz) świadczy o sprzęganiu z grupą OH. Piki pochodzące od wodorów aromatycznych świadczą, że struktura pierścienia nie zmienia się względem substratu. Sygnały pochodzące od wodorów azotowych tworzących strukturę tiosemikarbazonu odtwarzają podręcznikowe wartości dla takiej funkcji. Podwójny singlet w granicach 8 ppm jest charakterystyczny dla końcowej grupy NH_2 , natomiast pojedynczy singlet w granicach 10 ppm odpowiada wodorowi grupy NH. Rysunki od 1 do 5 przedstawiają przyporządkowanie sygnałów poszczególnym wodom cząsteczki.

Na widmach H^1 nie występują również charakterystyczne piki w granicach 9,5 ppm pochodzące od wodorów protonowanego atomu azotu grupy aminowej w postaci chlorowodorku. Wskazywało by to na przyłączenie tiosemikarbazynu w pozycję 2-propylu i eliminacją całej grupy alkiloaminowej.

Przeglądając się widmom C^{13} , poszczególne sygnały także można przypisać strukturze

przedstawionej wzorem 7. Sygnał w granicach 12 ppm odpowiada grupie metylowej. Sygnał w granicach 75 ppm jest typowym przesunięciem dla benzyłowego atomu węgla połączonego z grupą hydroksylową. Tak jak na widmach H^1 sygnały od węgli aromatycznych wskazują na nienaruszoną strukturą aromatyczną względem substratu. Nastąpiło jedynie znaczne przesunięcie do wartości ok 142 ppm aromatycznego atomu węgla związanego z benzyłowym węglem, co jest logiczne, gdyż odpowiada za to zmiana rozkładu elektronowego cząsteczki spowodowana przyłączeniem elektroujemnych podstawników. Kolejno sygnał przy wartości ok 154 ppm odpowiada węglowi C=N, oraz pik w granicach 180 ppm charakteryzujący ugrupowanie C=S.

Kolejnym argumentem potwierdzającym powstawanie struktury pokazanej na schemacie 7, jest fakt, że jeśli w reakcji następuje eliminacja całej grupy alkiloaminowej, to wychodząc z chlorowodoru alfa-etyloaminobutyrylofenonu jak i alfa-metyloaminobutyrylofenonu powinniśmy otrzymać ten sam produkt, czyli tiosemikarbazon 1-fenyl-1-hydroksybutan-2-onu. Podobnie w przypadku zastosowania w reakcji chlorowodoru alfa-metyloamino-3-chloropropiofenonu i chlorowodoru alfa-etyloamino-3-chloropropiofenonu powinniśmy otrzymać tiosemikarbazon 1-(3-chlorofenyl)-1-hydroksypropan-2-onu natomiast z chlorowodoru alfa-metyloamino-4-chloropropiofenonu i chlorowodoru alfa-etyloamino-4-chloropropiofenonu powinien powstać tiosemikarbazon 1-(4-chlorofenyl)-1-hydroksypropan-2-onu. Obserwując widma NMR produktów reakcji można stwierdzić, że są one identyczne. Również temperatury topnienia produktów wymienionych reakcji są identyczne. Stosowane substraty i otrzymane z nich produkty przedstawia tabela 1.

L.p.	Wzór substratu	Wzór produktu	L.p.	Wzór substratu	Wzór produktu
1			9		
2			10		

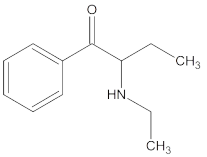
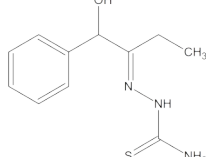
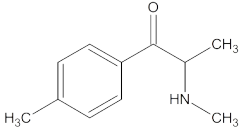
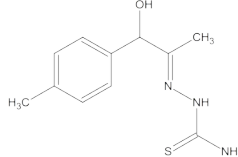
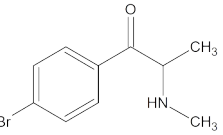
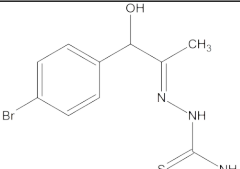
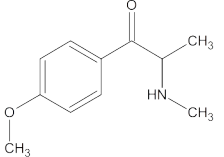
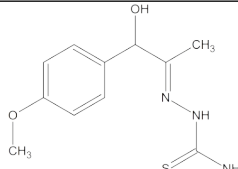
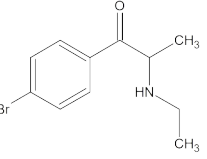
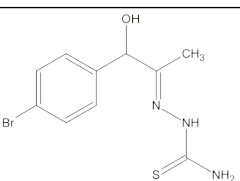
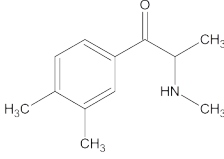
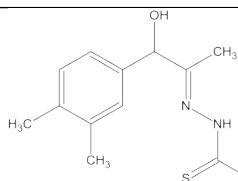
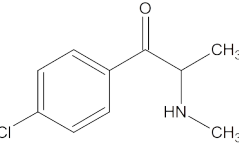
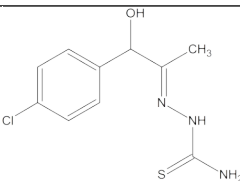
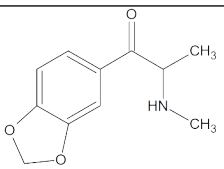
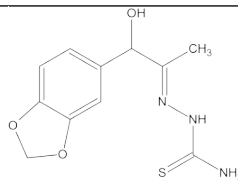
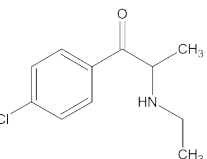
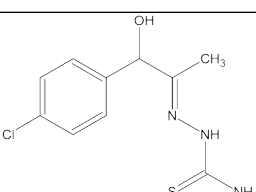
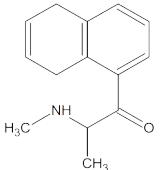
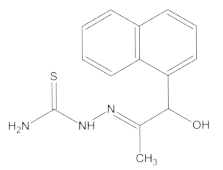
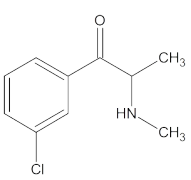
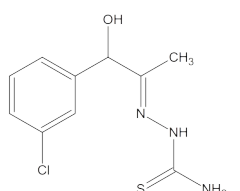
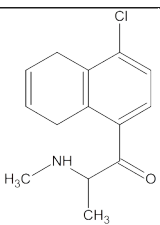
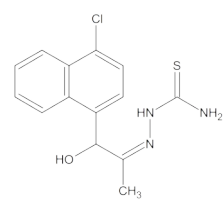
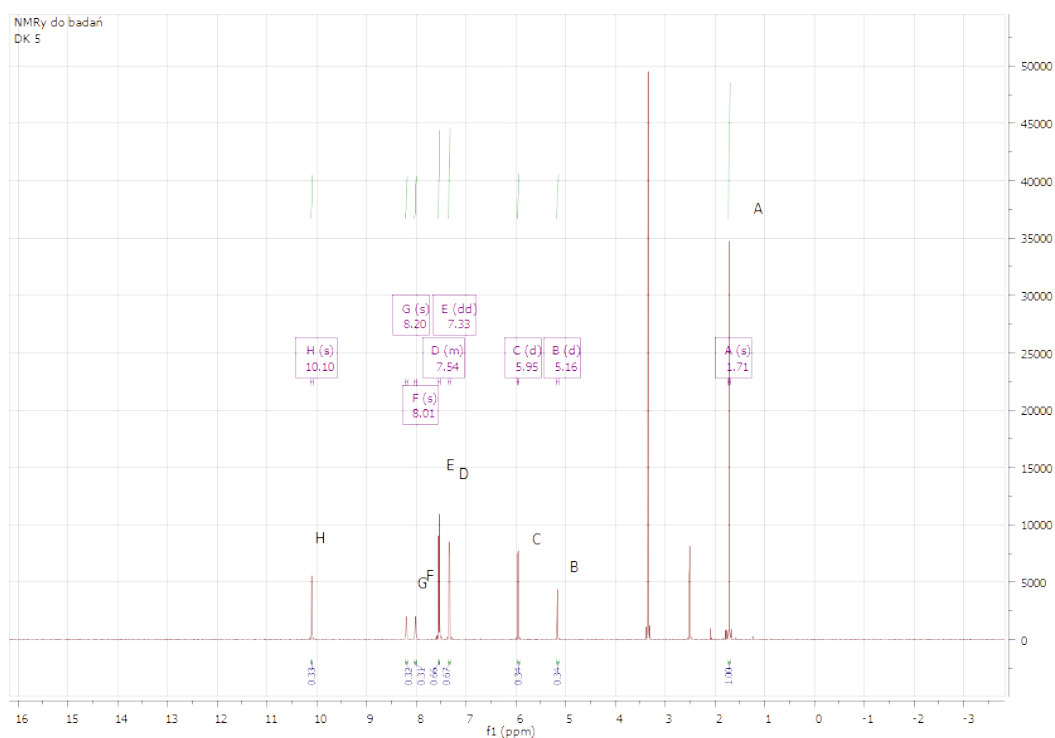
3			11		
4			12		
5			13		
6			14		
7			15		
8			16		

Tabela 1. Stosowane substraty i otrzymane produkty reakcji.

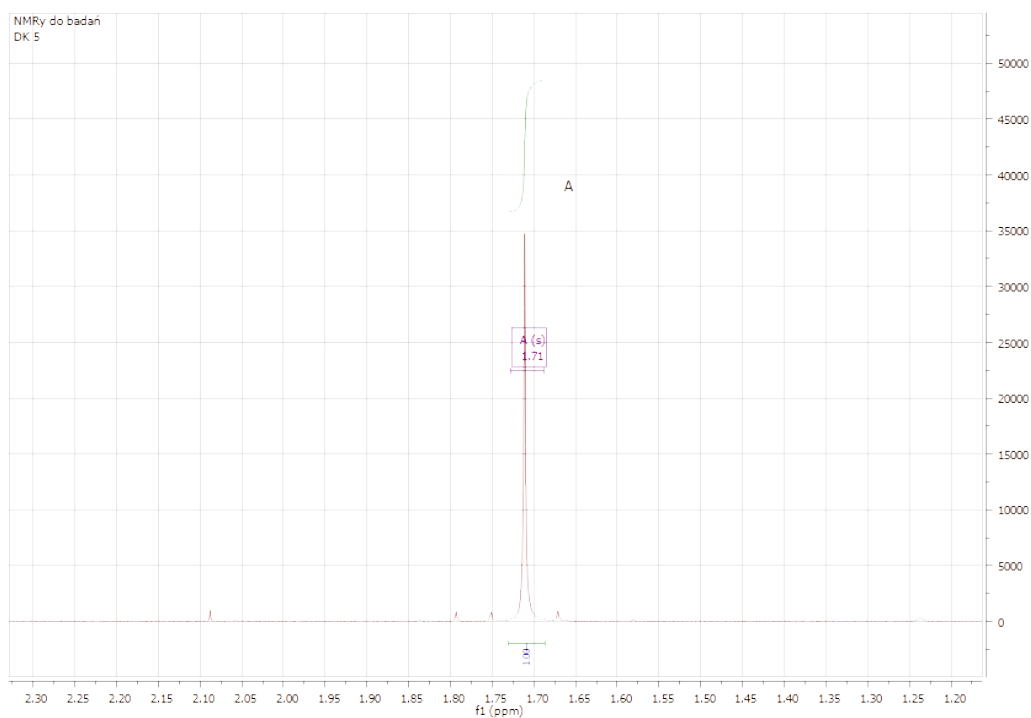
Table 1. Substrates used and reaction products obtained.



Rysunek 1. Widmo H^1 NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.

Sygnały 3,4 ppm oraz 2,5 ppm to zanieczyszczenia pochodzące od wody i rozpuszczalnika.

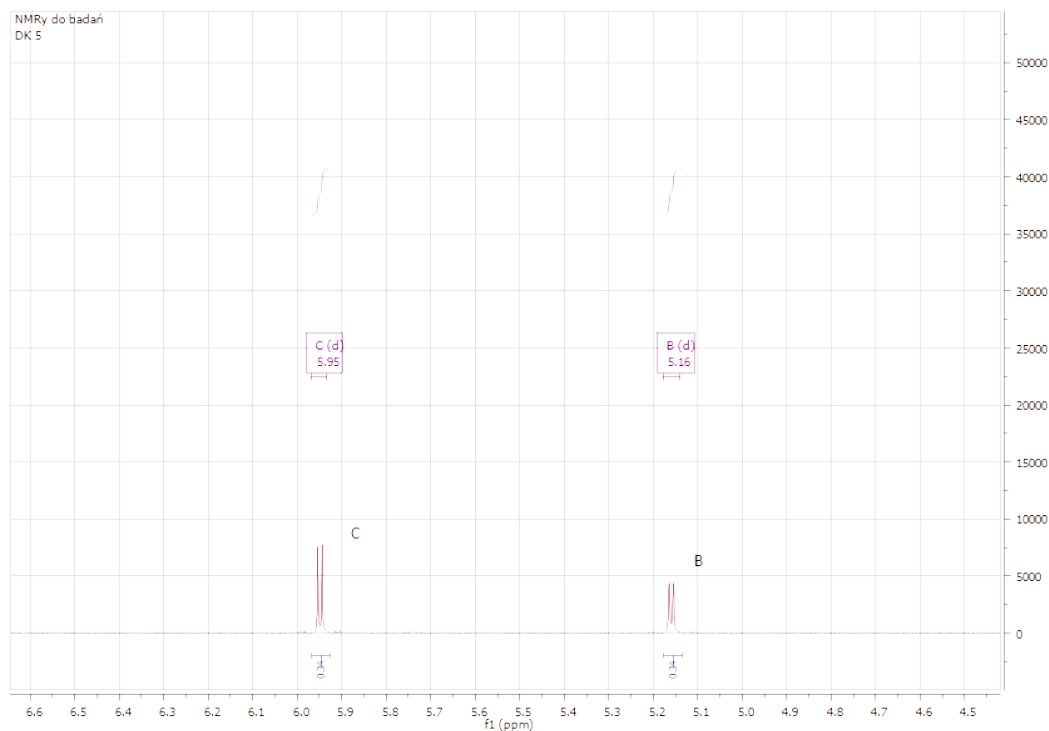
Figure 1. Spectrum H^1 NMR thiosemicarbazone of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one. The 3.4 ppm and 2.5 ppm signals are impurities from water and solvent.



Rysunek 2. Widmo H^1 NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu

w powiększeniu.

Figure 2. Spectrum H^1 NMR thiosemicarbazone of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one. Enlarged view



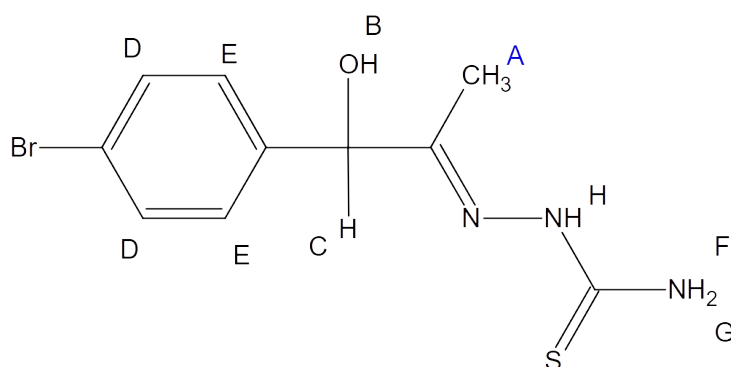
Rysunek 3. Widmo H^1 NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w powiększeniu.

Figure 3. Spectrum H^1 NMR thiosemicarbazone of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one. Enlarged view.



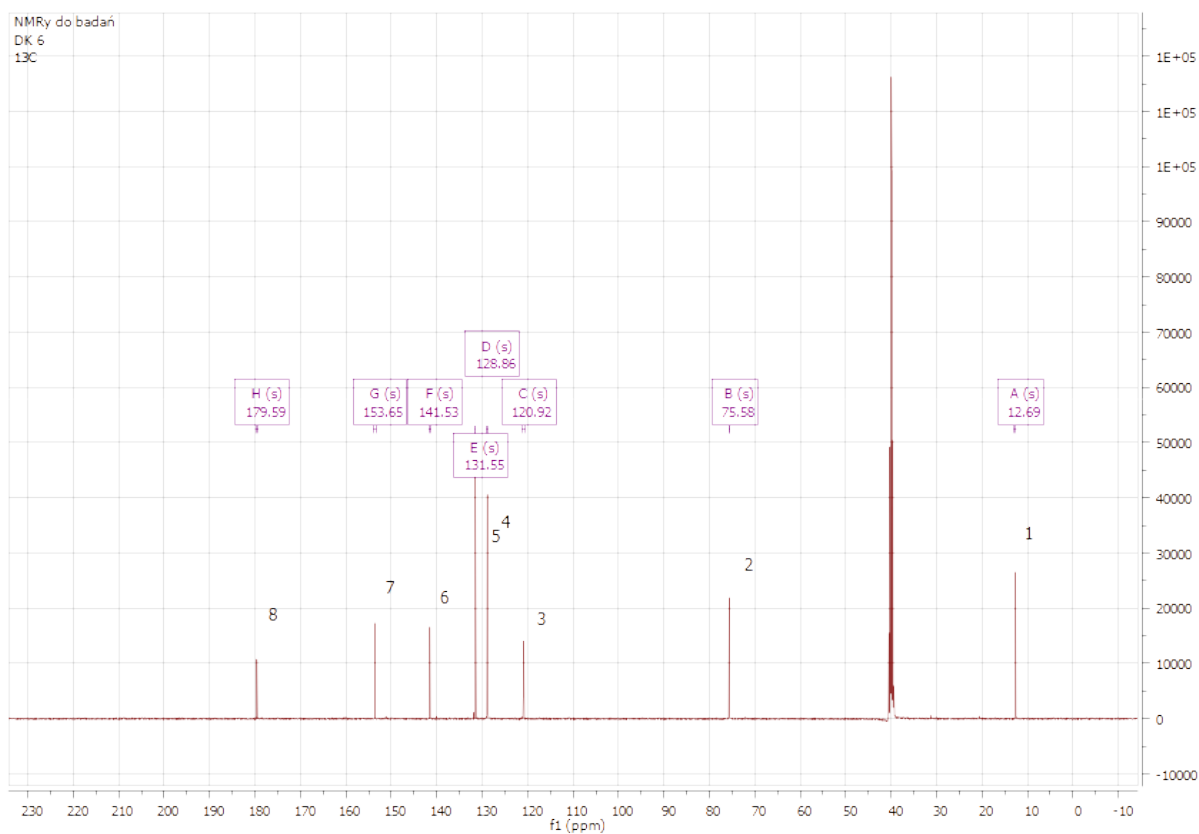
Rysunek 4. Widmo H^1 NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w powiększeniu.

Figure 4. Spectrum H^1 NMR thiosemicarbazone of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one. Enlarged view



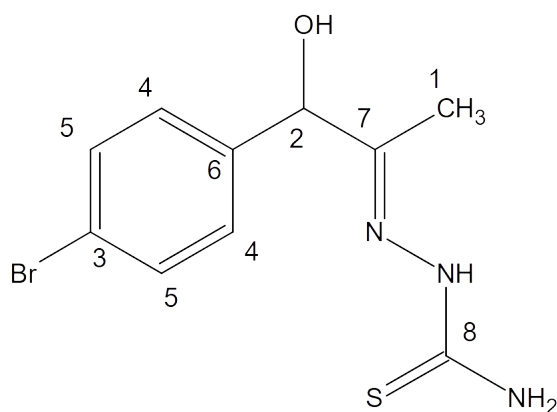
Rysunek 5. Wzór tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu przyporządkowujący sygnały widma H^1 NMR wodorom zawartym w cząsteczce.

Figure 5. Structure of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one thiosemicarbazones. Assignment of H^1 NMR spectrum signals to hydrogens contained in the molecule



Rysunek 6. Widmo C^{13} NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.

Figure 6. Spectrum C^{13} NMR thiosemicarbazone of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one.

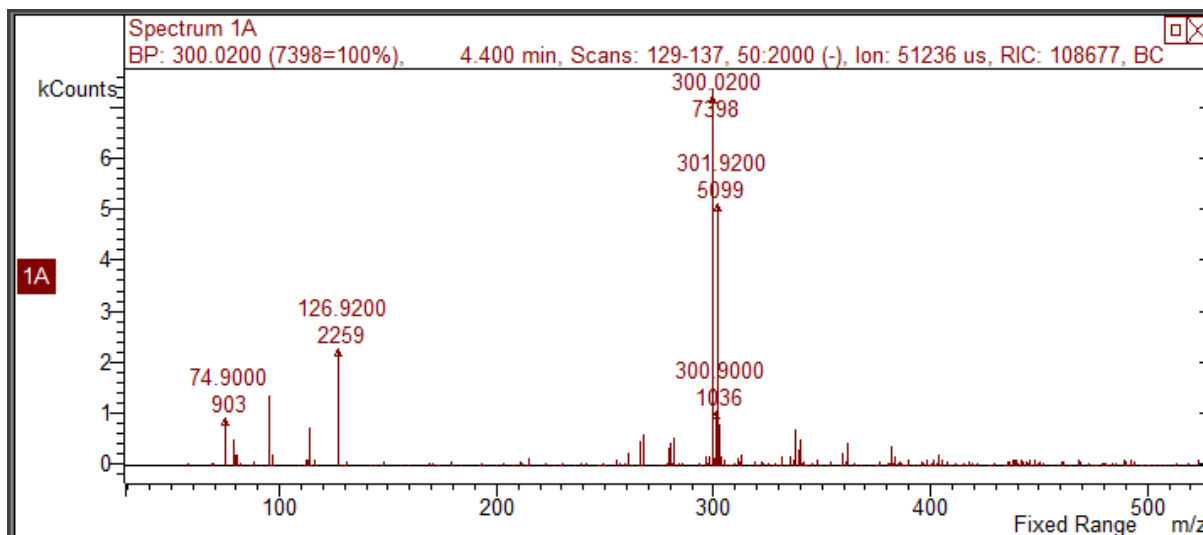


Rysunek 7. Wzór tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu przyporządkowujący sygnały widma C^{13} NMR atomom węgla zawartym w cząsteczce.

Figure 7. Structure of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one thiosemicarbazones.

Assignment of C^{13} NMR spectrum signals to carbons contained in the molecule

Dodatkowo wykonano widmo masowe przedstawione na rysunku 8 jednego z produktów którym był tiosemikarbazon 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu. Ujawniło ono masę związku wynoszącą 301 Daltonów. Odpowiada to przewidywanej strukturze, którą przedstawiono wzorem 7.



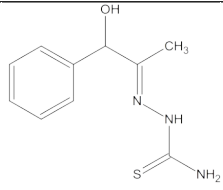
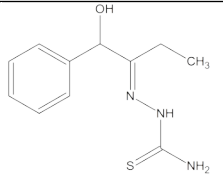
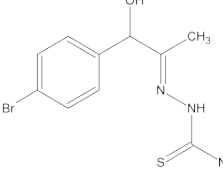
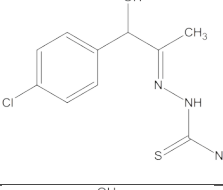
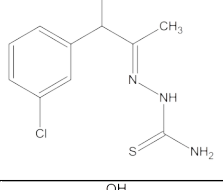
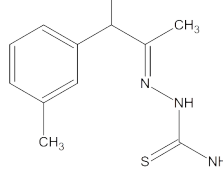
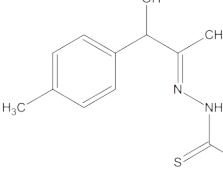
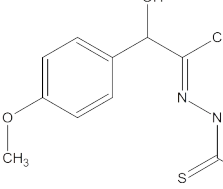
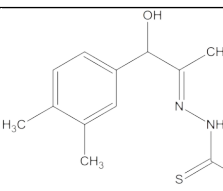
Rysunek 8. Widmo masowe o ujemnej polaryzacji tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.

Figure 8. Mass spectrum negative polarization of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one thiosemicarbazones.

Tiosemikarbazony są znane z nietypowych reakcji między innymi ze względu na występowanie form tautomerycznych. Specyficzną reaktywność tiosemikarbazony prezentują liczne publikacje [28], [29], [30], [31], [32]. Szczególnie za względu na wyjątkowo reaktywny układ alfa-aminoketonu można się spodziewać występowania nietypowej reaktywności takich struktur.

Wszystkie otrzymane związki przedstawiono w **tabeli 2**.

L.p.	Wzór	Temperatura topnienia	wydajność	Masa molowa
------	------	-----------------------	-----------	-------------

1		197-200 (rozkład)	51%	223,3
2		158-161 (rozkład)	13-21%	237,3
3		203-208 (rozkład)	75%	302,2
4		211-214 (rozkład)	67-70%	257,7
5		191-193 (rozkład)	35-44%	257,7
6		188-189 (rozkład)	45%	237,3
7		205-207 (rozkład)	64%	237,3
8		200-202 (rozkład)	35%	253,3
9		198-200 (rozkład)	28%	251,3

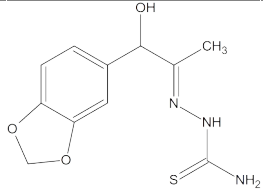
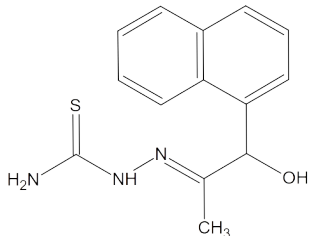
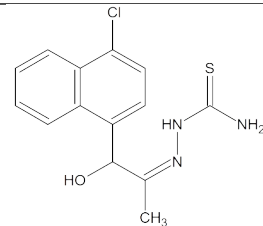
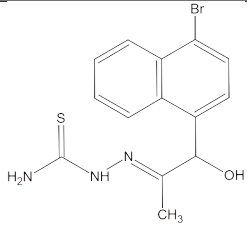
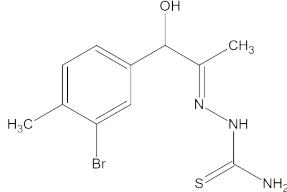
10		192-194 (rozkład)	16%	267,3
11		196-198 (rozkład)	16%	273,3
12		190-192 (rozkład)	14%	307,8
13		187-189 (rozkład)	22,5	352,2
14		191-192 (rozkład)	29%	316,2

Tabela 2. Otrzymane w wyniku badań związki.

Table 2. Compounds obtained as a result of research.

Analizując otrzymane wydajności obserwujemy, że duży wpływ na przebieg reakcji ma długość łańcucha alifatycznego (podstawnik R_1 , wzory 3 i 4). Im dłuższy łańcuch alifatyczny w podstawniku R_1 tym mniejsza wydajność reakcji. Wydajności reakcji także znacznie spadają w przypadku substratów zawierających podstawniki w pierścieniu aromatycznym w pozycji meta. Najlepsze wydajności obserwuje się w pochodnych propiofenonu zawierających elektroujemne podstawniki w pozycji para w pierścieniu aromatycznym takie jak chlor, brom, czy metyl. W przypadku zastosowania pochodnych butyrofenonu wydajności produktów gwałtownie spadają. Natomiast w przypadku pochodnych walerofenonu i heksanofenonu reakcja nie zachodzi wcale i nawet po

długotrwałym ogrzewaniu w mieszaninie reakcyjnej występują jedynie nieprzereagowane substraty jak odpowiednia pochodna alfa-aminoketonu oraz tiosemikarbazyd.

Część eksperymentalna

Tiosemikarbazony otrzymywano według procedury opisanej poniżej. Numeracja związków według tabeli 2.

Do kolby okrągłodennej o pojemności 100 ml zawierającej 30 ml metanolu i 30 ml wody wprowadzono 0,5 g tiosemikarbazydu (0,0055 mola), około 1,5 g odpowiedniego alfa-aminoketonu (0,006 mola) oraz 2 g octanu sodu. Całość ogrzewano od około 10 minut do 2 godzin. W trakcie ogrzewania zaobserwować można było wydzielające się białe kryształy produktu. Czas grzania był zależny od rozkładu tiosemikarbazydu, gdyż w niektórych przypadkach zbyt długi czas ogrzewania prowadził do wydzielania się siarki. Po ostudzeniu mieszaniny kryształy odsączono i przekrystalizowano z mieszaniny metanol woda w stosunku 2:1, lub przemywano wodą, a następnie krystalizowano z izopropanolu. Strukturę potwierdzano za pomocą analizy NMR.

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-fenylo-1-hydroksypropan-2-onu (1).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodorku alfa-etyloaminopropiofenonu (0,007 mola), 0,5 g tiosemikarbazydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 810 mg tiosemikarbazonu 1-fenylo-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 51%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,72 (s, 3H, CH_3); 5,17 (d, H, OH, $J=4,9$ Hz); 5,84 (d, H, CHOH, $J=4,9$); 7,28-7,24 (m, H, aromat); 7,39-7,30 (m, 4H, aromat); 8,02 (s, H, NH_2); 8,18 (s, H, NH_2); 10,07 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,9; 76,2; 126,7; 126,7; 127,8; 128,7; 128,7; 142,1; 154,2; 179,6.

Temperatura topnienia: 197-200 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-fenylo-1-hydroksybutan-2-onu (2).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodorku alfa-metyloaminobutyrofenonu (0,0066 mola), 0,5 g tiosemikarbazydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 220 mg tiosemikarbazonu 1-fenylo-1-hydroksybutan-

2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 13%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 0,71 (t, 3H, CH_3 , $J=7,5$ Hz); 2,39-2,12 (m, 2H, CH_2); 5,18 (d, H, OH, $J=5,6$ Hz); 5,79 (d, H, CHOH, $J=5,6$); 7,29-7,23 (m, H, aromat); 7,41-7,31 (m, 4H, aromat); 8,10 (s, H, NH_2); 8,18 (s, H, NH_2); 10,13 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 10,6; 19,6; 75,6; 126,9; 126,9; 127,8; 128,6; 128,6; 142,2; 157,5; 179,5.

Temperatura topnienia: 158-161 $^\circ\text{C}$ rozkład

W innym wariantcie zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-etyloaminobutyrofenonu (0,0066 mola), 0,5 g tiosemikarbazydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano również tiosemikarbazon 1-fenilo-1-hydroksybutan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku w ilości 330 mg, wydajność 21%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 0,71 (t, 3H, CH_3 , $J=7,5$ Hz); 2,38-2,13 (m, 2H, CH_2); 5,17 (d, H, OH, $J=14,9$ Hz); 5,77 (d, H, CHOH, $J=14,9$); 7,29-7,24 (m, H, aromat); 7,40-7,30 (m, 4H, aromat); 8,10 (s, H, NH_2); 8,18 (s, H, NH_2); 10,13 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 10,6; 19,6; 75,6; 126,9; 126,9; 127,8; 128,6; 128,6; 142,2; 157,5; 179,5.

Temperatura topnienia: 158-161 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenilo)-1-hydroksypropan-2-onu (3).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-4-bromopropiofenonu (0,0054 mola), 0,5 g tiosemikarbazydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 1210 mg tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenilo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 74,7%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,16 (d, H, OH, $J=4,9$ Hz); 5,95 (d, H, CHOH, $J=4,9$); 7,36-7,30 (m, 2H, aromat); 7,56-7,51 (m, 2H, aromat); 8,01 (s, H, NH_2); 8,20 (s, H, NH_2); 10,10 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,6; 120,9; 128,9; 128,9; 131,7; 131,7; 141,5; 153,6; 179,6.

Temperatura topnienia: 203-208 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (4).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 2,8 g chlorowodorku alfa-metyloamino-4-chloropropiofenonu (0,02 mola), 0,9 g tiosemikarbazynu oraz 3,7 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 2080 mg tiosemikarbazonu 1-(4-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 67%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,18 (d, H, OH, $J=4,9$ Hz); 5,94 (d, H, CHOH, $J=4,9$); 7,41-7,39 (m, 4H, aromat); 8,01 (s, H, NH_2); 8,20 (s, H, NH_2); 10,10 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,5; 128,5; 128,5; 128,6; 128,6; 132,4; 141,1; 153,7; 179,6.

Temperatura topnienia: 211-214 $^\circ\text{C}$ rozkład

W innym wariantcie zastosowano 1,5 g chlorowodorku alfa-etyloamino-4-chloropropiofenonu (0,006 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 1090 mg tiosemikarbazonu 1-(4-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 70%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,18 (d, H, OH, $J=4,9$ Hz); 5,95 (d, H, CHOH, $J=4,9$); 7,42-7,39 (m, 4H, aromat); 8,01 (s, H, NH_2); 8,19 (s, H, NH_2); 10,10 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,5; 128,5; 128,5; 128,6; 128,6; 132,4; 141,1; 153,7; 179,6.

Temperatura topnienia: 211-214 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (5).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 5 g chlorowodorku alfa-metyloamino-3-chloropropiofenonu (0,02 mola), 1,6 g tiosemikarbazynu oraz około 6 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 1920 mg tiosemikarbazonu 1-(3-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność

35%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,73 (s, 3H, CH_3); 5,19 (d, H, OH, $J=5,0$ Hz); 5,99 (d, H, CHOH, $J=5,0$); 7,44-7,31 (m, 4H, aromat); 8,03 (s, H, NH_2); 8,21 (s, H, NH_2); 10,11 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,6; 125,3; 126,4; 127,8; 130,6; 133,5; 144,7; 153,6; 179,6.

Temperatura topnienia: 191-193 $^\circ\text{C}$ rozkład

W innym wariantcie zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-etyloamino-3-chloropropiofenonu (0,006 mola), 0,5 g tiosemikarbazydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 690 mg tiosemikarbazonu 1-(3-chlorofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 44%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,73 (s, 3H, CH_3); 5,18 (d, H, OH, $J=5,0$ Hz); 6,00 (d, H, CHOH, $J=5,0$); 7,46-7,31 (m, 4H, aromat); 8,04 (s, H, NH_2); 8,21 (s, H, NH_2); 10,10 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,6; 125,3; 126,4; 127,8; 130,6; 133,5; 144,7; 153,6; 179,6.

Temperatura topnienia: 191-193 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (6).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-3-metylopropiofenonu (0,0064 mola), 0,5 g tiosemikarbazydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 690 mg tiosemikarbazonu 1-(3-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 45%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 2,30 (s, 3H, CH_3); 5,12 (d, H, OH, $J=4,9$ Hz); 5,79 (d, H, CHOH, $J=4,9$); 7,11-7,02 (m, 1H, aromat); 7,25-7,13 (m, 3H, aromat); 8,03 (s, H, NH_2); 8,18 (s, H, NH_2); 10,06 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,9; 21,6; 76,2; 123,9; 127,4; 128,5; 128,6; 137,7; 142,0; 154,2; 179,5.

Temperatura topnienia: 188-189 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (7).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-4-metylopropiofenonu (0,0064 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 970 mg tiosemikarbazonu 1-(4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 64%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,70 (s, 3H, CH_3); 2,28 (s, 3H, CH_3); 5,12 (d, H, OH, $J=4,7$ Hz); 5,76 (d, H, CHOH, $J=4,7$); 7,15 (d, 2H, aromat, $J=7,9$ Hz); 7,25 (d, 2H, aromat, $J=8,0$ Hz); 8,03 (s, H, NH_2); 8,17 (s, H, NH_2); 10,05 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,9; 21,2; 76,0; 126,6; 126,6; 129,2; 129,2; 136,9; 139,1; 154,3; 179,5.

Temperatura topnienia: 205-207 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-metoksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (8).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodorku alfa-metyloamino-4-metoksypropiofenonu (0,0065 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 580 mg tiosemikarbazonu 1-(4-metoksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 35%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,70 (s, 3H, CH_3); 3,74 (s, 3H, CH_3); 5,10 (d, H, OH, $J=4,9$ Hz); 5,73 (d, H, CHOH, $J=4,9$); 6,92-6,87 (m, 2H, aromat); 7,30-7,25 (m, 2H, aromat); 8,03 (s, H, NH_2); 8,17 (s, H, NH_2); 10,05 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 13,0; 55,5; 75,8; 114,1; 114,1; 127,9; 127,9; 134,0; 154,4; 159,0; 179,5.

Temperatura topnienia: 200-202 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3,4-dimetylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (9).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodorku alfa-metyloamino-3,4-dimetylopropiofenonu (0,0066 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 470 mg tiosemikarbazonu 1-(3,4-dimetylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 28%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,70 (s, 3H, CH_3); 2,19 (s, 3H, CH_3); 2,20 (s, 3H, CH_3); 5,08 (d, H, OH, $J=4,9$ Hz); 5,72 (d, H, CHOH, $J=4,9$); 7,14-7,03 (m, 3H, aromat); 8,03 (s, H, NH_2); 8,17 (s, H, NH_2); 10,03 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 13,0; 19,5; 20,0; 76,1; 124,2; 127,9; 129,7; 135,6; 136,3; 139,4; 154,4; 179,5.

Temperatura topnienia: 198-200 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3,4-metylenodioksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (10).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1 g chlorowodorku alfa-metyloamino-3,4-metylenodioksypropiofenonu (0,004 mola), 0,3 g tiosemikarbazynu oraz 1,3 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 180 mg tiosemikarbazonu

1-(3,4-metylenodioksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 16%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,07 (d, H, OH, $J=5,0$ Hz); 5,77 (d, H, CHOH, $J=5,0$); 5,99 (s, 2H, CH_2); 7,91-6,81 (m, 3H, aromat); 8,04 (s, H, NH_2); 8,17 (s, H, NH_2); 10,06 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,8; 75,9; 101,4; 107,0; 108,4; 120,0; 136,1; 146,9; 147,7; 154,3; 179,5.

Temperatura topnienia: 192-194 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3-bromo-4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (14). Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodorku alfa-metyloamino-3-bromo-4-metylopropiofenonu (0,005 mola), 0,5 g tiosemikarbazyny oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 470 mg tiosemikarbazonu 1-(3-bromo-4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 29%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 2,34 (s, 3H, CH_3); 5,12 (d, H, OH, $J=4,8$ Hz); 5,91 (d, H, CHOH, $J=4,8$); 7,13 (dd, H, aromat, $J_1=8,2$ Hz; $J_2=2,1$ Hz); 7,36-7,24 (m, 1H, aromat); 7,54 (d, H, aromat, $J=8,2$ Hz); 8,02 (s, H, NH_2); 8,20 (s, H, NH_2); 10,08 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 23,0; 75,6; 123,4; 126,2; 129,3; 132,4; 137,4; 141,8; 153,7; 179,6.

Temperatura topnienia: 191-192 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-naftylo-1-hydroksypropan-2-onu (11).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodorku alfa-metyloamino-propionafonu (0,007 mola), 0,5 g tiosemikarbazyny oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 310 mg tiosemikarbazonu 1-naftylo-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 16%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,92 (d, H, OH, $J=4,2$ Hz); 6,01

(d, H, CHOH, $J=4,2$); 7,56-7,48 (m, 3H, aromat); 7,71 (d, 1H, aromat, $J=7,0$ Hz); 7,87 (d, H, aromat, $J=8,1$ Hz); 7,93 (dt, H, aromat, $J_1=6,6$ Hz; $J_2=2,8$ Hz); 8,12 (s, H, NH_2); 8,22 (s, H, NH_2); 8,41-8,34 (m, H, aromat); 10,07 (s, H, NH).

^{13}C -NMR (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 73,7; 124,7; 124,9; 125,8; 126,1; 126,5; 128,5; 128,9; 130,8; 133,8; 137,3; 153,5; 179,6.

Temperatura topnienia: 196-198 °C rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-chloronaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu (12).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1 g chlorowodorku alfa-metyloamino-4-chloropropionafonu (0,0035 mola), 0,3 g tiosemikarbazynu oraz 1,3 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 155 mg tiosemikarbazonu 1-(4-chloronaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 14%.

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,92 (d, H, OH, $J=4,2$ Hz); 6,13 (d, H, CHOH, $J=4,2$); 7,71-7,59 (m, 3H, aromat); 7,93 (d, 1H, aromat, $J=7,8$ Hz); 8,10 (s, H, NH_2); 8,19 (dd, H, aromat, $J_1=8,4$, $J_2=0,8$ Hz);); 8,22 (s, H, NH_2); 8,46 (d, H, aromat, $J=8,4$ Hz); 10,07 (s, H, NH).

^{13}C -NMR (d_6 - DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,5; 73,3; 122,2; 125,6; 125,7; 127,4; 127,5; 128,0; 130,1; 131,6; 132,1; 137,9; 153,0; 179,6.

Temperatura topnienia: 190-192 °C rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-bromonaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu (13).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1 g chlorowodorku alfa-metyloamino-4-bromopropionafonu (0,0034 mola), 0,3 g tiosemikarbazynu oraz 1,3 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 270 mg tiosemikarbazonu 1-(4-bromonaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 22,5%.

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,92 (d, H, OH, $J=4,2$ Hz); 6,13 (d, H, CHOH, $J=4,2$); 7,71-7,59 (m, 3H, aromat); 7,93 (d, 1H, aromat, $J=7,8$ Hz); 8,10 (s, H,

NH₂); 8,19 (dd, H, aromat, J₁=8,4, J₂=0,8 Hz);); 8,22 (s, H, NH₂); 8,46 (d, H, aromat, J=8,4 Hz); 10,07 (s, H, NH).

¹³C-NMR (*d*₆- DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,5; 73,3; 122,2; 125,6; 125,7; 127,4; 127,5; 128,0; 130,1; 131,6; 132,1; 137,9; 153,0; 179,6.

Temperatura topnienia: 187-189 °C rozkład

Podsumowanie

Zsyntezowano bibliotekę 14 nowych nieopisanych wcześniej w literaturze związków według nieznanego dotychczas mechanizmu reakcji. Prawdopodobnie zasadowa enoliza substratów jest przyczyną przebiegu reakcji według mechanizmu odmiennego od znanych dotychczas. Być może brak obecności kwasu octowego w reakcji i powstałe zasadowe środowisko było przyczyną odłączenia się grupy aminowej i przegrupowania grupy ketonowej. Otrzymane w ten sposób struktury mogą odgrywać w przyszłości istotne znaczenie w projektowaniu nowych leków przeciwpasożytniczych. Być może staną się ważnymi elementami projektowanych związków o aktywności biologicznej, co może zainteresować przemysł farmaceutyczny.

Bibliografia

- [1] V.H. Pham, T.P. Dung Phan, D. Chau Phan, B. Duong Vu. *Molecules*, 2020, **2**, 324.
- [2] R.J.W. Rees, J.M. Robson. *British Journal of Pharmacology*, 1951, **6**, 83.
- [3] F.E. Anderson, Ch.J. Duca, J.V. Scudi. *Journal of The American Chemical Society*, 1951, **73**, 4967.
- [4] E. Hoggarth, A.R. Marti. *British Journal of Pharmacology*, 1951, **6**, 454.
- [5] V.C. Dewey, G.W. Kidder, R.E. Parks. *Journal of general microbiology*, 1952, **6**, 181.
- [6] G. Turan-Zitouni, A. Ozdemir, Z.A. Kaplancikli, K. Benkli, P. Chevallet, G. Akalin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, **43**, 981.
- [7] *Leki przeciwgruźlicze*, praca zbiorowa pod redakcją prof. Janiny Misiewicz, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1956.
- [8] J.A. Mbah, G.A. Ayimele, E.N. Eyonganyoh, E.N. Nfor, *International Journal of Organic Chemistry*, 2017, **7**, 83.
- [9] D.C. Quenelle, K.A. Keith, E.R. Kern. *Antyvirial Research*, 2006, **71**, 24.
- [10] M.V. Oliveira Cardoso, L.R.P. Siqueira, E.B. Silva, L.B. Costa, M.Z. Hernandez, M.M. Rabello, R.S. Ferreira, L.F. Cruz, D.R. Magalhaes Moreira, V.R.A. Pereira, M.C.A. Brelaz de Castro, P.V. Bernhardt, A.C.L. Leite, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, **86**, 48.
- [11] X. Du, Ch. Guo, E. Hansell, P.S. Doyle, C.R. Caffrey, T.P. Holler, J.H. McKerrow, F.E. Cohen. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, **45**, 2695.

- [12] L. Blau, R.F. Menegon, G.H.G. Trossini, J.V.D. Molino, D. Gomes Vital, R.M. Barretto Cicarelli, G. Duó Passerini, P. Longhin Bosquesi, Ch. Man Chin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, **67**, 142.
- [13] N.C. Fonseca, L.F. Cruz, F. Silva Villela, G. Aparecida do Nascimento Pereira, J.L. Siqueira-Neto, D. Kellar, B.M. Suzuki, D. Ray, T.B. Souza, R.J. Alves, P.A. Sales Júnior, A.J. Romanha, S.M. Fonseca Murta, J.H. McKerrow, C.R. Caffrey, R.B. Oliveira, R. Salgado Ferreira, R. *Journals American Society for microbiology*. 2015, **59**, 2666.
- [14] N. Parul, N. Subhangkar, N. Arun. *International Research Journal of Pharmacy*, 2012, **3**, 350.
- [15] H.R. Fatondji, S. Kpoviessi, F. Gbaguidi, J. Bero, V. Hannaert, J. Quetin-Leclercq, J. Poupaert, M. C.G. Moudachirou, Accrombessi. *Medicinal Chemistry Research*, 2013, **22**, 2151.
- [16] A. You, J. Zhou, S. Song, G. Zhu, H. Song, W. Yi. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, **93**, 255.
- [17] M.D. Hall, N.K. Salam, J.L. Hellawell, H.M. Fales, C.B. Kensler, J.A. Ludwig, G. Szakacs, D.E. Hibbs, M.M. Gottesman. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, **52**, 3191.
- [18] D.C. Quenelle, K.A. Keith, E.R. Kern. *Antiviral Research* 2006, **71**, 24.
- [19] G. Pelosi, F. Bisceglie, F. Bignami, P. Ronzi, P. Schiavone, M.C. Re, C. Casoli, E. Pilotti, E. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, **53**, 8765.
- [20] R.J. Glisoni, M.L. Cuestas, V.L. Mathet, J.R. Oubiña, A.G. Moglioni, A. Sosnik, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, **47**, 596.
- [21] M. Serda, D.S. Kalinowski, N. Rasko, E. Potuckova, A. Mrozek-Wilczkiewicz, R. Musiol, J.G. Małecki, M. Sajewicz, A. Ratuszna, A. Muchowicz, J. Gołab, T. Simunek, R. Richardson, J. Polanski, *Plos One*, 2014, **9**, 1.
- [22] E. Pahontu, F. Julea, T. Rosu, V. Purcarea, Y. Chumakov, P. Petrenco, A. Gulea, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2015, **19**, 865.
- [23] P. Padmanabhan, S. Khaleefathullah, K. Kaveri, G. Palani, G. Ramanathan, S. Thennarasu, U.T. Sivagnanam, *Journal of Medicinal Virology*, 2017, **89**, 546.
- [24] D. Kozakiewicz, J. Polański, J. Jampilek, A. Imramowsky, S. Stepankova, *Patent polski P.420629*, luty 23, 2017.
- [25] D. Kozakiewicz, J. Polański, J. Jampilek, A. Imramowsky, S. Stepankova *Patent polski P.420626*, luty 23, 2017.
- [26] E. Bermejo, A. Castineiras, D.X. *Journal of Molecular Structure*, 2003, **650**, 93.
- [27] A. A. Aly, A. A. Hassan, M. A. M. Gomaa; E. M. El-Sheref, *Arkivoc*, 2007, **14**, 1.
- [28] T. Karakurt, M. Dincer, A. Cukurovali, I. Yilmaz, 2012, **1024**, 176.
- [29]] M. Chayah, M. E. Camacho, M. D. Carrion, M. A. Gallo, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2016, **54**, 793.
- [30] M. M. Krayushkin, B. V. Lichitskii, A. P. Mikhalev, B. V. Nabatov, A. A. Dudinov, S. N. Ivanov, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2005, **41**, 87.
- [31] K. K. Gangu, S. Maddila, S. N. Maddila, S. B. Joannalagadda, *molecule*, 2016, **21**, 1.
- [32] T. Teraji, Y. Shiokawa, K. Okumura, Y. Sato, *Patent amerykański US.4616014*, październik 7, 1986.