

Lukasz Kaczmarek

SYNTEZA I PRZEMIANY CHEMICZNE
NOWYCH POCHODNYCH DWUPIRYDYLI I FENYLOPIRYDYN

A-21-6

K-C-125

K-C-127

Praca przedstawiona Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
celem uzyskania stopnia
doktora nauk chemicznych

Promotor:

Prof.dr habil.Paweł Nantka-Namirski

Warszawa, 1976

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.111/76



80000000109709



B Org 111/76

Promotorowi

Prof.dr habil.Pawłowi Nantce-Namirskiemu
serdecznie dziękuję za wskazanie tematu
oraz za cenne wskazówki i rady,
a także pełną życzliwości atmosferę
w trakcie realizacji niniejszej pracy

Przedstawioną pracę wykonałem w latach 1973-1976 w Pracowni Związków Heterocyklicznych Zakładu Syntezy Organicznej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk. Praca ta była finansowana do końca roku 1975 z funduszy problemu węzłowego PAN 0.9.3.2, a w roku 1976 - Rządowego Programu Badawczo-Rozwojowego R-6 temat 54.

Spis treści

	Str.
1. WPROWADZENIE	1
1.1. Metody otrzymywania dwupirydyli	1
1.1.1. Reakcja pirydyny z metalami alkalicznymi lub ich amidkami.....	1
1.1.2. Reakcja Ullmanna	2
1.1.3. Termiczna i katalityczna dehydrogenacja pirydyny ..	2
1.1.4. Reakcja Dimrotha	2
1.1.5. Degradacja fenantrolin	3
1.1.6. Modyfikacja reakcji Gomberga	3
1.1.7. Inne reakcje	3
1.1.8. Otrzymywanie dwupirydyli przez kondensację związków acyklicznych	5
1.2. Metody otrzymywania fenylopirydyn	7
1.2.1. Arylacja przy pomocy połączeń organometalicznych ..	7
1.2.2. Arylacja przy pomocy soli dwuazoniowych (modyfikacja reakcji Gomberga-Bachmanna)	7
1.2.3. Arylacja wolnorodnikowa	8
1.2.4. Arylacja czwartorzędowych związków pirydyny	8
1.2.5. Inne metody	9
1.2.6. Otrzymywanie fenylopirydyn przez kondensację związków acyklicznych	10
1.3. Własności biologiczne dwupirydyli i fenylopirydyn oraz ich wykorzystanie	12
1.4. Występowanie układów dwupirydyli i fenylopirydyn w przyrodzie	14
1.5. Pirazolo-[3,4-b] pirydyny i pirazolo-[1,5-a] pirymidyny	16
1.6. Pochodne kwasu 2-anilinonikotynowego	18
1.7. Działanie przeciwnowotworowe dwupirydyli i pirazolu, jako substancji katalizujących syntezę rodnika nadtlenkowego	19
2. CEL PRACY	21
3. BADANIA WŁASNE	22

II

3.1. Reakcje aldehydu 4-pirydylo-malonowego z pochodnymi kwasu cyjanooctowego. Synteza pochodnych 3,4'-dwupirydyli	22
3.2. Kondensacja 3-dwumetyloamino-2-fenylakroleiny (DMAFA) z 3-aminopirazolonem-5 i β -aminokrotonianem etylu. Synteza pochodnych pirazolo-[3,4-b]pirydyny i pirazolo-[1,5-a]pirymidyny, oraz kwasu 5-fenylonikotynowego	34
3.3. Kondensacja 1-pirydylo- i 1-fenyl-1,3-ketoaldehydów z pochodnymi kwasu cyjanooctowego. Synteza układów 2,3'- i 2,4'-dwupirydyli oraz 2-fenylpirydyny	44
3.4. Przemiany chemiczne pochodnych 6-fenylpirydyny i dwupirydyli	53
3.4.1. Synteza pochodnych kwasu 2-chloro-6-fenylonikotynowego i 2-chloro-5- i 6-pirydylonikotynowego ...	53
3.4.2. Synteza i przemiany pochodnych kwasu 2-anilinonikotynowego. Synteza pochodnych pirydobenzodiazepiny i benzonaftrydyny	64
3.4.3. Synteza i przemiany 6-podstawionych pochodnych 2-anilino-3-aminopirydyny. Otrzymanie pochodnych α -karboliny	79
4. OMÓWIENIE WSTĘPNYCH DANYCH FARMAKOLOGICZNYCH	85
5. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA. UWAGI WSTĘPNE	88
5.1. Część doświadczalna dotycząca związków omówionych w rozdziale 3.1	89
5.2. Część doświadczalna dotycząca związków omówionych w rozdziale 3.2	94
5.3. Część doświadczalna dotycząca związków omówionych w rozdziale 3.3	98
5.4. Część doświadczalna dotycząca związków omówionych w rozdziale 3.4.1	105
5.5. Część doświadczalna dotycząca związków omówionych w rozdziale 3.4.2	114
5.6. Część doświadczalna dotycząca związków omówionych w rozdziale 3.4.3	124
6. STRESZCZENIE	130
7. PIŚMIENNICTWO	133

1. WPROWADZENIE

Dwupirydyle, a szczególnie ich podstawione pochodne należą do związków, dla których dane literaturowe są stosunkowo skąpe, w porównaniu z innymi pochodnymi pirydyny. Przyczyną takiego stanu rzeczy są tu zarówno trudności napotkane przy otrzymywaniu dwupirydyli, jak i słaba reaktywność tych układów. W ostatnich latach można zauważyć wzrost zainteresowania tego typu połączeniami ze względu na ich własności kompleksotwórcze, chwastobójcze i farmakologiczne. Metody otrzymywania dwupirydyli używane obecnie, najczęściej stanowią modyfikacje dosyć niedogodnych i mało wydajnych sposobów stosowanych już od kilkadziesiąt lat do syntezy tych połączeń. Przy pomocy tych metod otrzymuje się zazwyczaj mieszaninę izomerów niepodstawionego, lub podstawionego symetrycznie dwupirydyli. Dopiero od niedawna zastosowano po raz pierwszy metody syntezy dwupirydyli przez kondensację odpowiednich połączeń acyklicznych, pozwalające otrzymać w sposób znacznie bardziej dogodny i wydajny pożądane, podstawione izomery dwupirydyli.

Znacznie lepsza sytuacja panuje w dziedzinie syntezy fenylopirydyn, które także wykazują szereg cennych własności farmakologicznych. Obok metod syntezy podobnych, jak dla dwupirydyli, już od lat dwudziestych stosuje się kondensacje związków acyklicznych do otrzymywania wszystkich możliwych izomerów fenylopirydyny.

1.1. Metody otrzymywania dwupirydyli

1.1.1. Reakcja pirydyny z metalami alkalicznymi lub ich amidkami

Podczas reakcji pirydyny z amidkiem sodowym Wibaut i Dingemans^{1/} stwierdzili powstawanie obok 2-aminopirydyny także mieszaniny

2,2'- i 4,4'-dwupirydyli. Powstawanie mieszaniny dwupirydyli stwierdzono także w przypadku działania na pirydynę sodem^{2/}, oraz sodem w ciekłym amoniaku^{3,4/}.

1.1.2. Reakcja Ullmanna

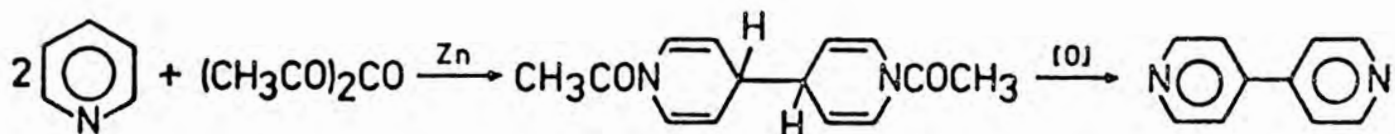
Przez ogrzewanie 2-chlorowcopochodnych pirydyny w obecności miedzi Wibaut i Overhoff otrzymali jako jedyny produkt 2,2'-dwupirydyli^{5/}. Stosując pochodne 2-chlorowcopirydyny otrzymano szereg symetrycznie podstawionych pochodnych 2,2'-dwupirydyli^{6,7,8/}.

1.1.3. Termiczna i katalityczna dehydrogenacja pirydyny

Jedna z najbardziej wydajnych metod otrzymywania 2,2'-dwupirydyli polega na ogrzewaniu pirydyny z chlorkiem żelazowym w t. 300-350^o^{9,10/}. Ogrzewanie pirydyny w obecności kwarcu prowadzi do powstania mieszaniny różnych izomerów dwupirydyli^{11/}. Układ 2,2'-dwupirydyli otrzymano również stosując, jako katalizatory jod^{8/}, oraz stop Raneya^{12/}.

1.1.4. Reakcja Dimrotha

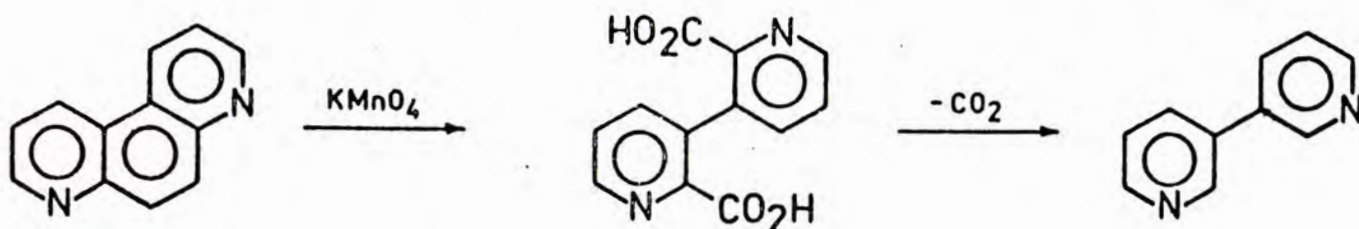
Reakcja Dimrotha, polegająca na dimeryzacji dwóch cząsteczek pirydyny pod wpływem bezwodnika octowego i cynku, pozwala otrzymać ze stosunkowo dobrą wydajnością 4,4'-dwupirydyli^{13,14/}:



1.1.5. Degradacja fenantrolin

W celu otrzymania niektórych układów dwupirydyli stosuje się utlenianie fenantrolin zsyntetyzowanych metodą Skraupa z odpowiednich fenylenodwuamin, a następnie dekarboksylację otrzymanych kwasów.

Przez degradację p-fenantroliny otrzymuje się 3,3'-dwupirydyli^{15/}



W podobny sposób z o-fenantroliny otrzymano 2,2'-dwupirydyli, zaś z m-fenantroliny 2,3'-dwupirydyli^{16/}. Z odpowiednich metylopochoodnych fenantrolin uzyskano metylowe pochodne dwupirydyli^{17/}.

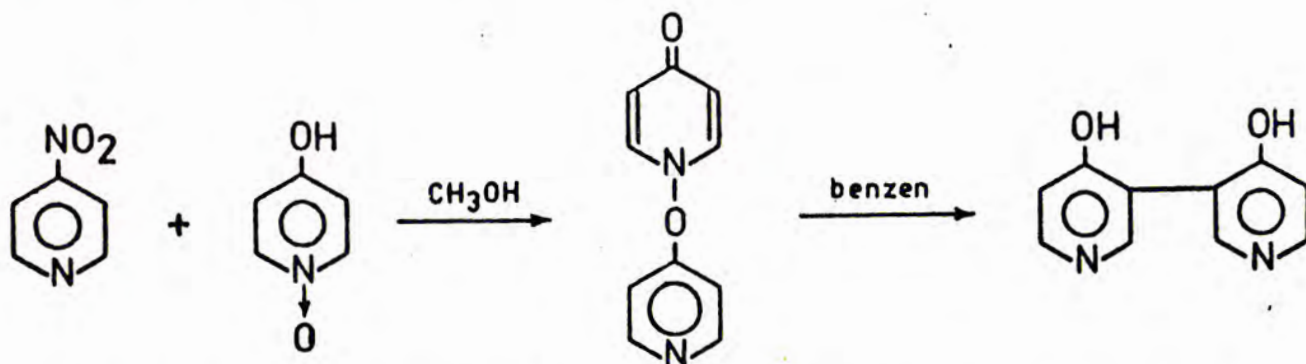
1.1.6. Modyfikacja reakcji Gomberga

Wykorzystanie reakcji Gomberga otrzymywania układu dwufenylu^{18/} w zastosowaniu do pirydyny pozwoliło otrzymać mieszaninę 2,3'- i 3,3'-dwupirydyli przez ogrzewanie chlorku 3-pirydyldwuazoniowego w pirydynie^{19,20/}.

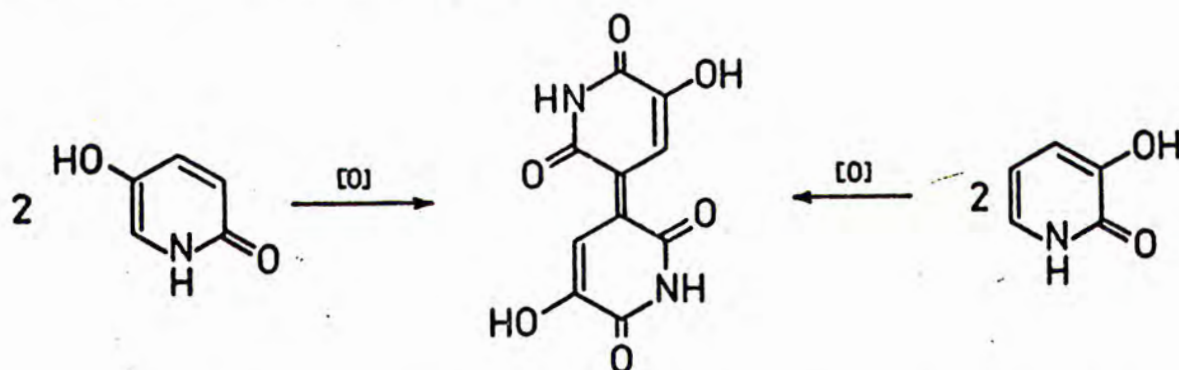
1.1.7. Inne reakcje

Dwupirydydyle otrzymano również w szeregu innych reakcji. W wyniku kondensacji dienowej Dielsa-Aldera dwucyjanu z butadienem w t.480° otrzymano 2,2'-dwupirydyli^{21/}.

Kosuge i współpracownicy^{22/} otrzymali z 76% wydajnością pochodną 3,3'-dwupirydyłu przez reakcję 4-nitropirydyny z N-tlenkiem 4-hydroksypirydyny w metanolu:



Pochodne 3,3'-dwupirydyłu zostały otrzymane również przez Nantkę-Namirskiego i Rykowskiego w wyniku dimeryzacji pod wpływem tlenu 2,5- i 2,3-dwuhydroksypirydyn:^{23,24/}

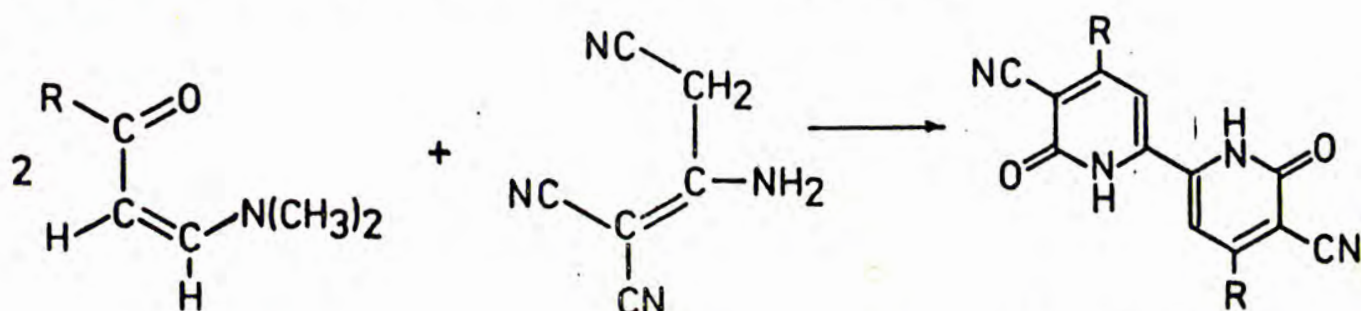


Podobną dimeryzację do pochodnych 3,3'-dwupirydyłu stwierdzono także dla 2,6-dwuhydroksypirydyn zawierających grupę aminową w pozycji - 3^{25/}.

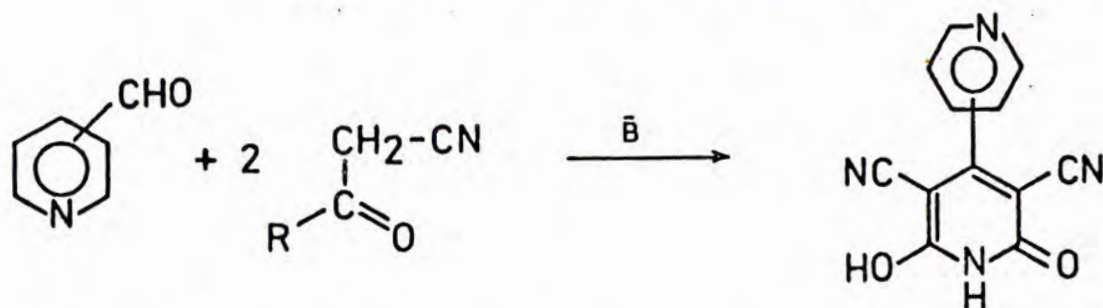
Interesującą metodę otrzymywania 4,4'-dwupirydyli stanowi dimeryzacja pochodnych pirydoniowych pod wpływem cyjanków^{26,27/}. Kondensacja aldehydu 3-pirydylowego z aldehydem octowym, octanem amonu i amoniakiem prowadzi do otrzymania z ok.30% wydajnością 3,4'-dwupirydyłu^{28/}.

1.1.8. Otrzymywanie dwupirydyli przez kondensację związków acyklicznych

Po raz pierwszy Junek i współpracownicy^{29-32/} zastosowali w latach sześćdziesiątych metodę kondensacji związków acyklicznych w celu otrzymania dwupirydyli. W wyniku kondensacji "dimeru malononitrylu" z 1-arylo-3-dwumetyloaminopropenonem-1 wspomniani autorzy otrzymali symetryczne pochodne 2,2'-dwupirydyli:

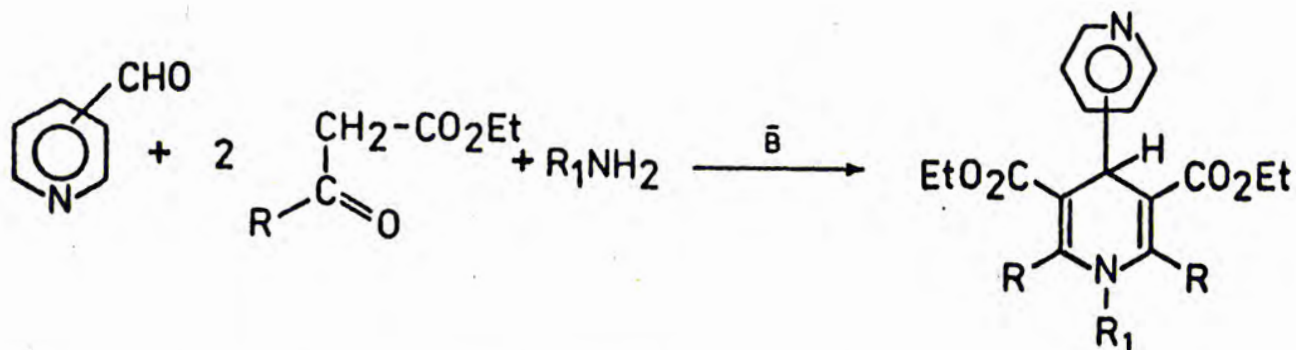


W latach następnych Nantka-Namirski i Balicki^{33,34/} otrzymali szereg pochodnych 4,4'-dwupirydyli i 4,3'-dwupirydyli drogą kondensacji aldehydów pirydynowych z pochodnymi kwasu cyjanooctowego:

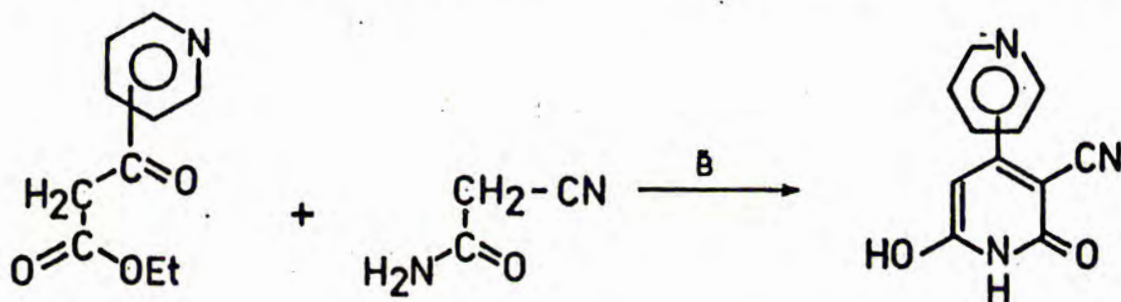


Analogiczną syntezę przeprowadził następnie Brunskill^{35/} z użyciem estru kwasu cyjanooctowego.

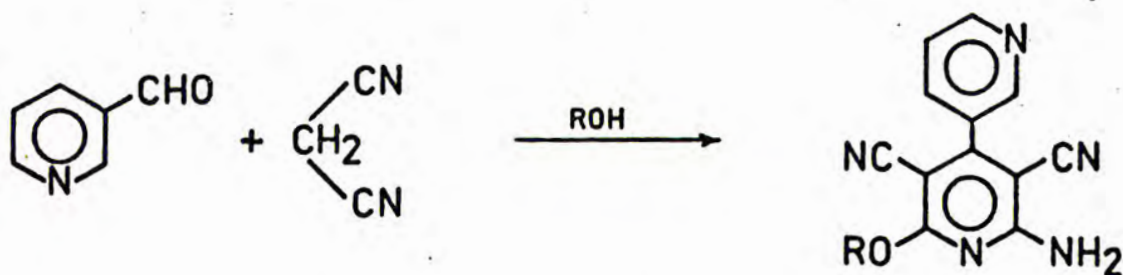
Szereg pochodnych 4,4'- i 4,3'-dwupirydyli otrzymano na drodze kondensacji odpowiednich aldehydów pirydynowych z pochodnymi estru acetylooctowego i amoniakiem lub aminami I rzędowymi^{36,37,38/}:



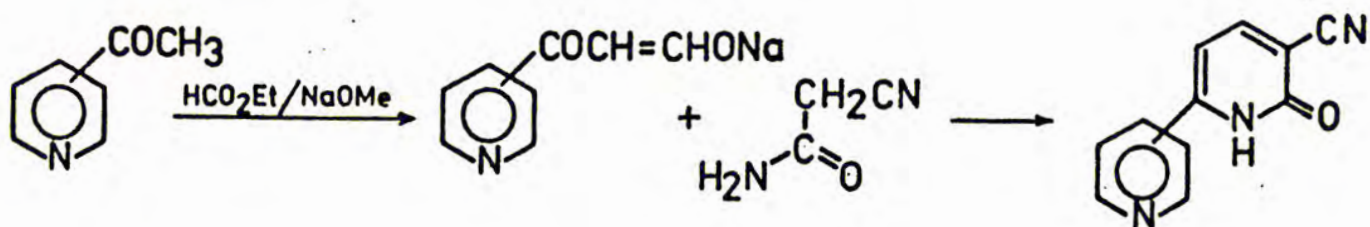
Inne pochodne układu dwupirydyli otrzymano przez kondensację odpowiednich pirydoilooctanów etylu z amidem kwasu cyjanooctowego^{39/}:



oraz przez kondensację aldehydu 3-pirydynowego z malonodwunitrylem^{40/}:



W 1972 r. ukazał się patent^{41/} opisujący sposób otrzymania pochodnych 2,3'- i 2,4'-dwupirydyli przez kondensację aldehydów pirydoilooctowych z amidem kwasu cyjanooctowego:



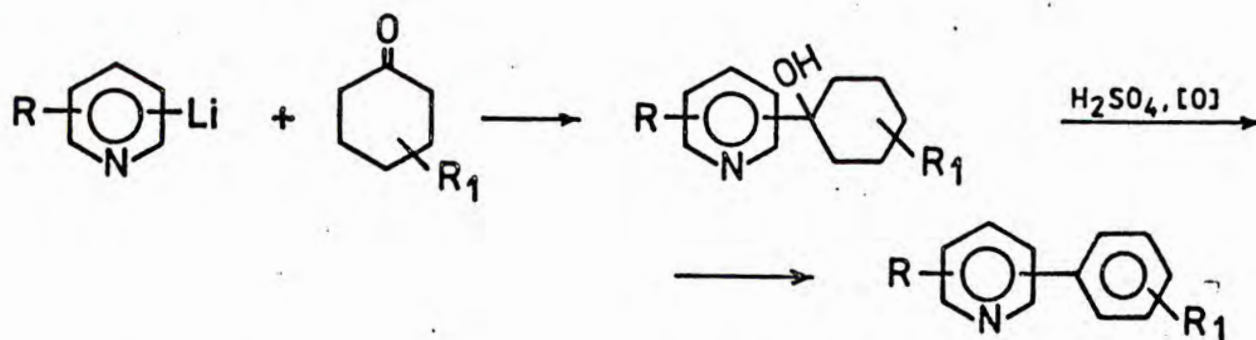
Otrzymane 3-cyjano-6-pirydylo-pirydony-2 poddano następnie dekarboksylacji, chlorowaniu i wymianie chlorowca na grupę aminową. W wyniku następnych przemian powstałych związków zsyntetyzowano szereg pochodnych 7-pirydylo-1,8-naftyrydonu-4, dla których deklarowano działanie przeciwbakteryjne.

1.2. Metody otrzymywania fenylopirydyn

1.2.1. Arylacja przy pomocy połączeń organometalicznych

Przez działanie na podstawione pirydyny pochodnymi fenylolitu otrzymano szereg odpowiednich 2-fenylopirydyn. Reakcje tego typu omówione są przez Abramovitcha^{42/} w referacie przeglądowym.

Pochodne fenylopirydyn otrzymano również przez działanie połączenia podstawionej pirydyny z litem na pochodne cykloheksanonu, a następnie utlenienie i odwodnienie otrzymanego związku przy pomocy kwasu siarkowego^{43,44/}:

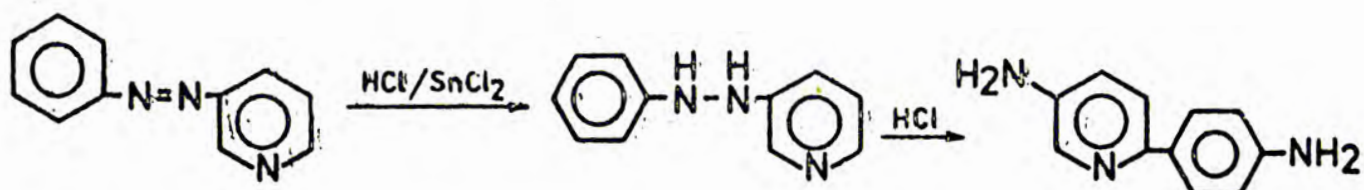


1.2.2. Arylacja przy pomocy soli dwuazoniowych (modyfikacja reakcji Gomberga-Bachmanna)

Przez rozkład chlorków dwuazoniowych pochodnych benzenu w pirydynie, w obecności wodorotlenku sodowego, otrzymano mieszaninę 2,3-

i 4-fenylopirydyn^{45/}. Metodę tę modyfikowano stosując pochodne N-nitrozoacetyloarylowe^{46/}, fenylazotrójfenylometanu^{47/} i 1-arylo-3,3-dwumetylotriazenu^{48/}.

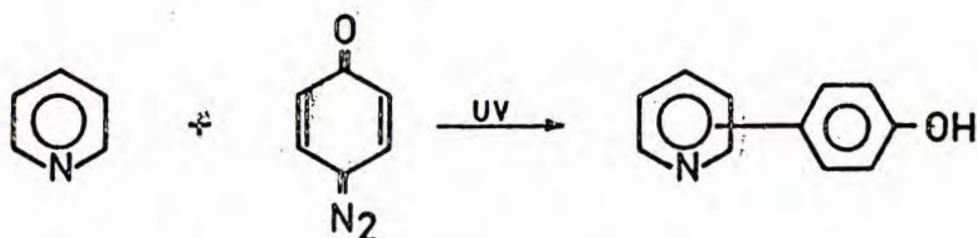
Powstawanie 2-fenylopirydyny stwierdzono również podczas redukcji 3-azobenzopirydyny^{49/}:



1.2.3. Arylacja wolnorodnikowa

Przez rozkład nadtlenu benzoilu w pirydynie otrzymano mieszaninę fenylopirydyn^{50/}. Ten sam rezultat osiągnięto stosując rozkład w pirydynie innych związków, takich jak czterobenzoesan, fenyljodobenzoesan^{51/}, czy chlorek dwufenyljodoniowy^{52/}.

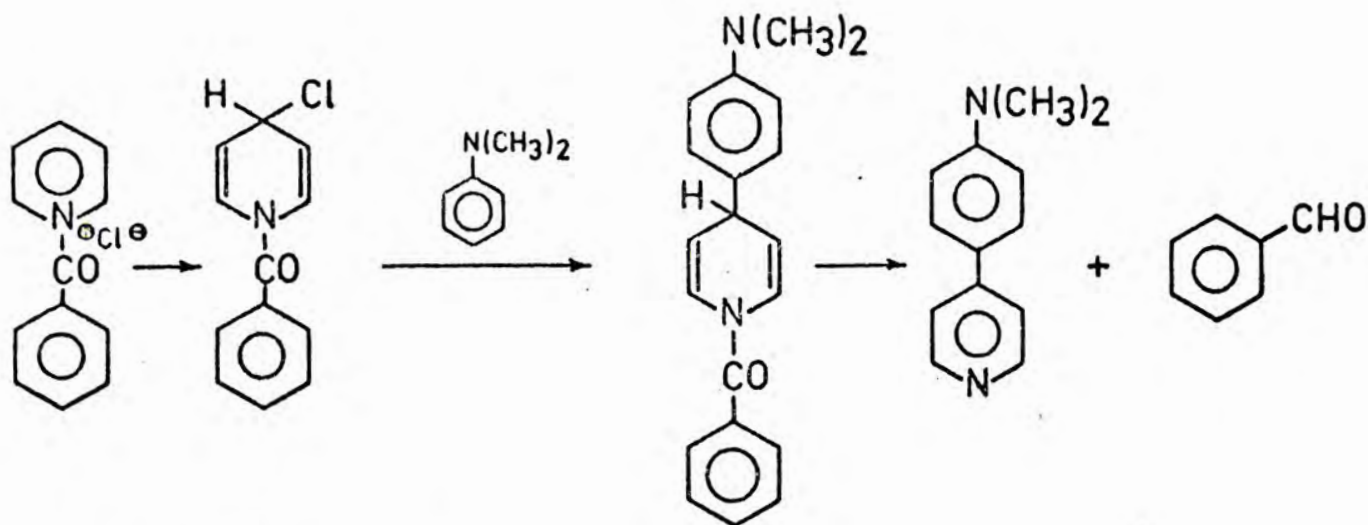
Mieszaninę hydroksyfenylopirydyn otrzymano przez rozkład fotochemiczny dwuazowej pochodnej chinonu w pirydynie^{53/}:



1.2.4. Arylacja czwartorzędowych związków pirydyny

Niektóre pochodne 4-fenylopirydyny zostały otrzymane przez arylację czwartorzędowych związków pirydyny.

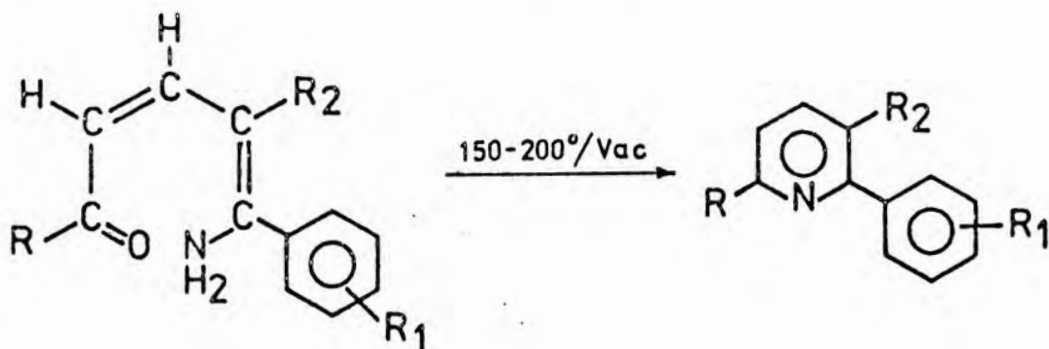
Reakcję tę prowadzono w obecności katalizatora (pasta miedziova)^{54/} lub bez katalizatora^{55/}:



1.2.5. Inne metody

Najstarsza metoda otrzymywania 2-fenylopiirydyny opracowana przez Skraupa i Cobenzla^{56/} polegała na dekarboksylacji kwasu 2-(2'-karboksylo-fenyl)nikotynowego. Dzisiaj metoda ta nie ma praktycznego znaczenia.

Szereg pochodnych 2-fenylopiirydyny otrzymano z wysoką (~90%) wydajnością przez termiczną cyklizację odpowiednio podstawionych 1-amino-1-fenyl-pentadien-1,3-onów-5:^{57/}



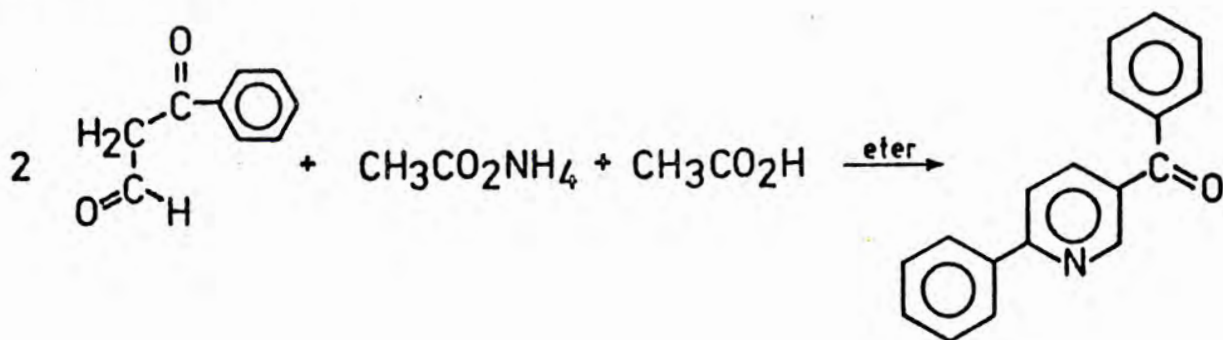
Z małą wydajnością otrzymano 2-fenylopiirydynę w reakcji benzonitrylu z acetylenem^{58/}, oraz z butadienem w temperaturze 400° w obecności tlenku glinowego⁵⁹.

Niektóre pochodne alkilowe 3-fenylopirydyny otrzymano przez kondensację w temp. 225° aldehydu fenylloctowego z aldehydem octowym i innymi aldehydami alifatycznymi w obecności amoniaku^{60/}.

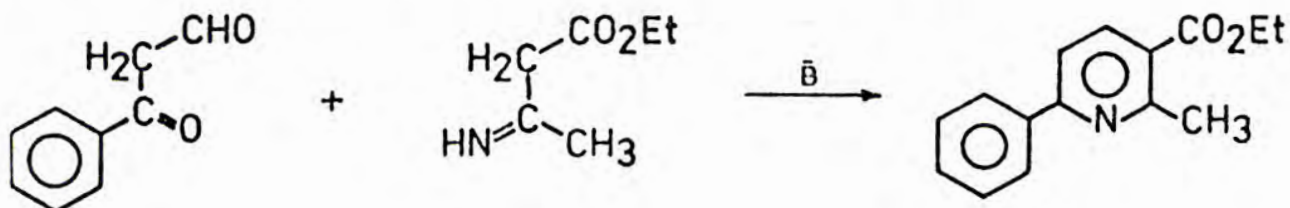
1.2.6. Otrzymywanie fenylopirydyn przez kondensację związków acyklicznych

Metoda ta jest wygodna, wydajna i prowadzi zazwyczaj do otrzymania wyłącznie jednego izomeru fenylopirydyny. Opiera się ona na kondensacji związków 1,3-dwukarbonylowych, lub ich pochodnych, zawierających jako podstawnik pierścień fenyłowy, ze związkami posiadającymi aktywną grupę metylenową i, najczęściej, atom azotu.

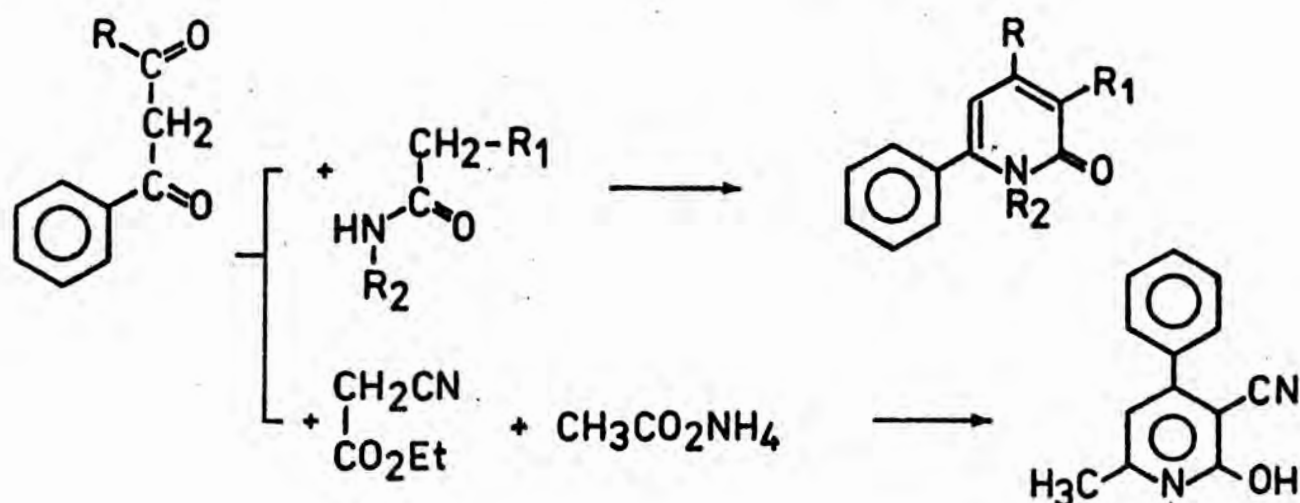
Po raz pierwszy 2-fenylopirydyna została otrzymana tą metodą przez Benary i Psille^{61/} w 1924 r. na drodze kondensacji dwóch cząsteczek aldehydu benzoilooctowego w obecności octanu amonu i kwasu octowego w eterze:



W 1926 r. Späth i Burger^{62/} otrzymali kolejną pochodną 2-fenylopirydyny przez kondensację aldehydu benzoilooctowego z aminokrotonianem etylu. Syntezę tę powtórzyło później wielu autorów^{63,64,65/}:

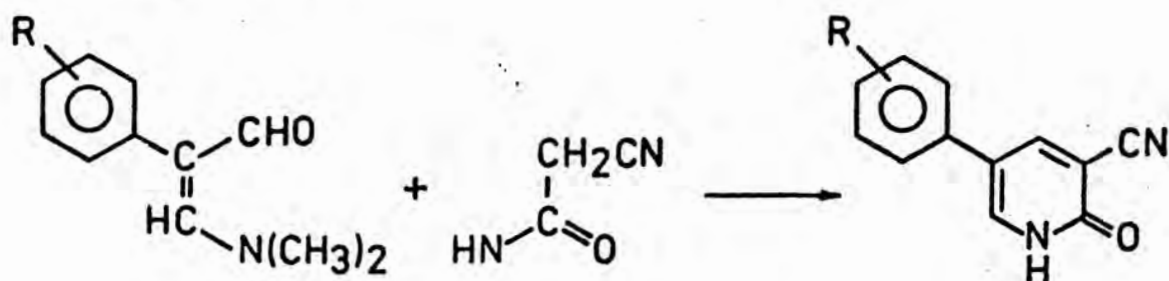


Szereg pochodnych 2-fenylopirydyny otrzymano następnie przez kondensacje aldehydu benzoilooctowego z amidem kwasu cyjanooctowego^{66,67,68/}, z amidem kwasu aminokrotonowego^{69/} i z ketonem metylo- lub fenylaminokrotonowym^{70/}. Przez kondensacje pochodnych benzoilooctonu z malonodwuamidem, estrem kwasu cyjanooctowego w obecności octanu amonu, oraz N-metyloamidem kwasu cyjanooctowego otrzymano odpowiednio podstawione układy 2- i 4-fenylopirydyny^{71/}:



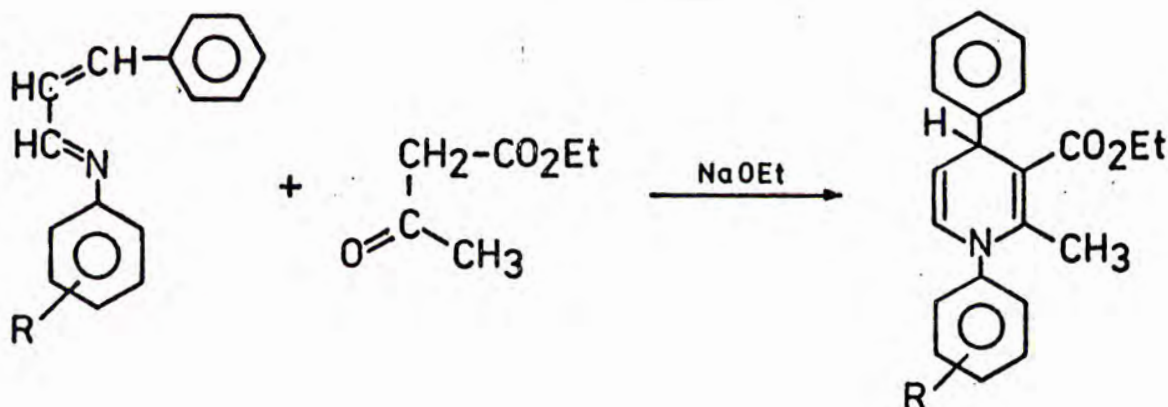
Do kondensacji z benzoilooctonem wykorzystano także malononitryl^{72/} i hydrazyd kwasu cyjanooctowego^{73/}, otrzymując odpowiednio 4,6-dwupodstawione pochodne 3-cyjanopirydonu-2 i 1-amino-3-cyjanopirydonu-2.

Pochodne 3-fenylopirydyny zostały zsyntetyzowane przez kondensacje pochodnych 3-dwumetyloamino-2-aryloakroleiny z amidem kwasu cyjanooctowego^{68,74/}:



Związki tego typu zawierające dodatkowo w pozycji - 6 - grupę hydroksylową otrzymano także w wyniku kondensacji aldehydu 2-fenyl-2-karboetoksyoctowego z amidem kwasu cyjanooctowego^{75/}.

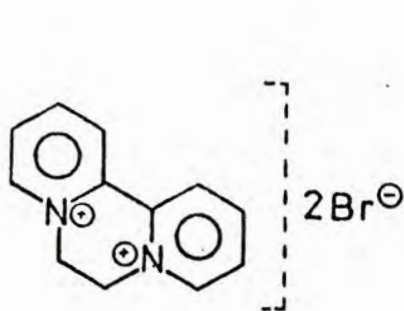
Przez kondensację związków acyklicznych otrzymano również pochodne 4-fenylpirydyny, gdzie reakcja kondensacji 3-dwumetyloamino-1-fenylakroleiny z amidem kwasu cyjanooctowego w kwasie octowym prowadziła do otrzymania amidu kwasu 2-hydroksy-4-fenylonikotynowego^{31/}, natomiast w reakcji kondensacji 1-fenyl-3-iminoarylo-propenu-1 z acetylooctanem etylu w obecności etanolanu sodowego otrzymano szereg pochodnych kwasu 2-metylo-4-fenylonikotynowego^{76/}:



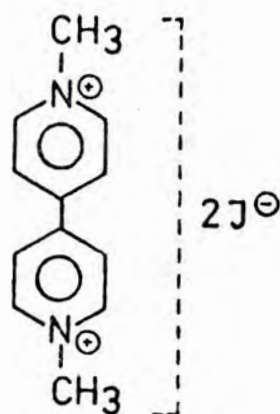
1.3. Własności biologiczne dwupirydyli i fenylopirydyń oraz ich wykorzystanie

Pierwsze doniesienia na temat własności biologicznych dwupirydyli dotyczyły odkrytego przez Hukevitcha i Ruehsa^{77/} działania grzybobójczego 2,2'-dwupirydyli. Aktywność grzybobójcza i bakteriobójcza stwierdzone zostały dla szeregu czwartorzędowych pochodnych dwupirydyli^{78/}. Połączenia tego typu znalazły przede wszystkim zastosowanie, jako użyteczne preparaty chwastobójcze. Do najbardziej znanych i sto-

sowanych herbicydów należą Diquat i Paraquat^{79,80,81/}:



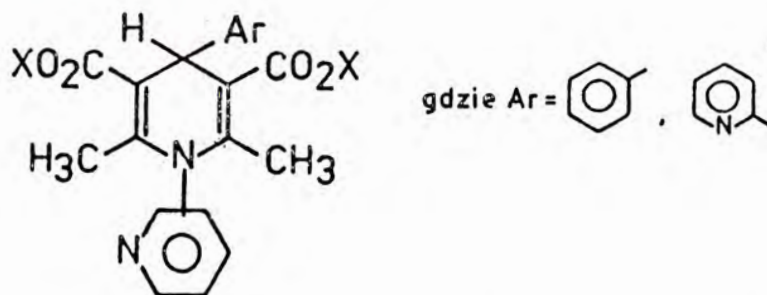
Diquat



Paraquat

Przez ogrzewanie dwupirydyli z pięciochlorkiem fosforu w autoklawie otrzymano perchlorodwupirydyle, które wykazały własności grzybobójcze, chwastobójcze, bakteriostatyczne i owadobójcze^{82/}.

W 1964 r. Tarachowski i Gilenson^{83/} stwierdzili, że niektóre N,N'-dwupodstawione pochodne 4,4'-dwupirydyli wykazują słabe działanie obniżające ciśnienie krwi. Podobne właściwości deklarowano w patencie^{36/} dla pochodnych 2,4'-dwupirydyli i 4-fenylopirydyny o ogólnym wzorze:



W badaniach farmakologicznych szeregu pochodnych fenylopirydyn, 2,2'-dwupirydyli i 2,3'-dwupirydyli zawierających funkcję N-tlenkową, lub z częściowo zredukowanym pierścieniem heterocyklicznym stwierdzono, że związki te hamują wydzielanie soków żołądkowych^{84,85/}.

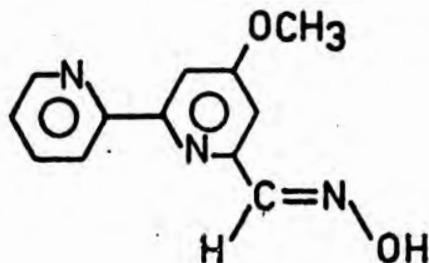
Niektóre doniesienia patentowe^{68,74/} przypisują własności przeciwwzapalne pochodnym 2- i 3-fenylopirydyny.

Najciekawsze właściwości biologiczne dwupirydyli wiążą się z ich działaniem przeciwnowotworowym. Szereg pochodnych 4,3'- i 4,4'-dwupirydyli otrzymanych przez Nantkę-Namirskiego i Balickiego^{33,34, 37,39/} było badanych na aktywność cytostatyczną *in vitro* i *in vivo*. Wiele z nich wykazało znamiennej aktywność.

1.4. Występowanie układów dwupirydyli i fenylopirydyn w przyrodzie

Ze wszystkich możliwych izomerów dwupirydyli w związkach naturalnych spotyka się jedynie pochodne 2,3'- i 2,2'-dwupirydyli. Układ ten zawarty jest w alkaloidach wyodrębnionych z liści tytoniu i z dymu tytoniowego: nikotelinie, anabazynie, N-metyloanabazynie, anatabinie, N-metyloanatabinie, izonikoteinie (2,3'-dwupirydyli), adenokarpinie, ammodendrynie i teidyne^{86/}. Alkaloidy te, to wyłącznie 2,3'-dwupirydyli, częściowo uwodornione i zawierające niekiedy podstawnik alkilowy.

Układ 2,2'-dwupirydyli występuje w niektórych antybiotykach. Jednym z nich jest caerulomycyna wytwarzana przez *Streptomyces caeruleus*^{87,88/}:



CAERULOMYCINA

Caerulomycyna wykazuje słabe działanie przeciwgrzybiczne i przeciwbakteryjne.

Innym antybiotykiem zawierającym układ 2,2'-dwupirydyli jest streptonigryna^{89/} izolowana z kultur *Streptomyces Flocculus*:

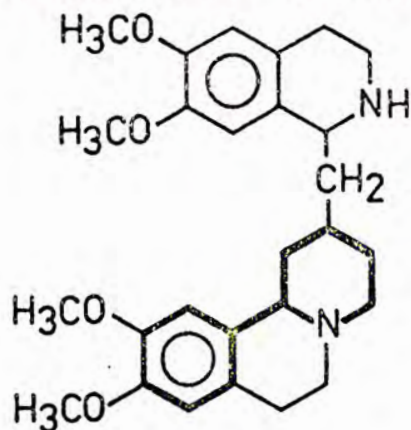


R = H, CH₃

STREPTONIGRYNA

Antybiotyk ten wykazuje działanie przeciwnowotworowe i jest stosowany klinicznie pod nazwą Nigryny lub Bruneomycyny w leukemii i chorobie Hodgina^{90/}.

Układ fenylopirydyny spotykany jest w związkach naturalnych bardzo rzadko. Jednym z nielicznych produktów naturalnych zawierających częściowo zredukowany układ 2-fenylopirydyny jest alkaloid emetyna, wyodrębniony z korzenia *Radix Ipecacuanhae*^{91/}.



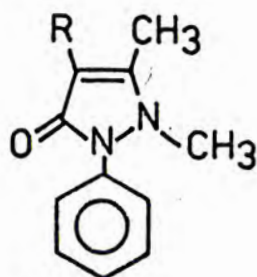
EMETYNA

Emetyna jest silną trucizną protoplazmatyczną i wywołującą stany zapalne.

Stosuje się ją, jako lek przeciw pierwotniakom (pełzak czerwoni) i jako środek wymiotny^{92/}.

1.5. Pirazolo[3,4-b]pirydyny i pirazolo[1,5-a]pirymidyny

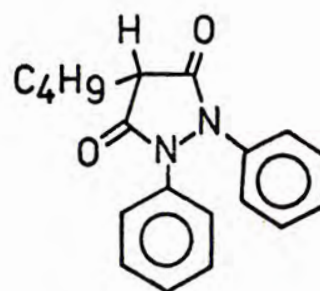
Pochodne N-fenylopirazolu znane są od dawna, jako związki działające przeciwgorączkowo i przeciwbólowo (antypiryna, piramidon, nowalgina), a także przeciwzapalnie i przeciwhistaminowo (butazolidyna)^{92/}:



Antypiryna R=H

Piramidon R=-N(CH₃)₂

Nowalgina R=-N(CH₃)CH₂OSO₂Na

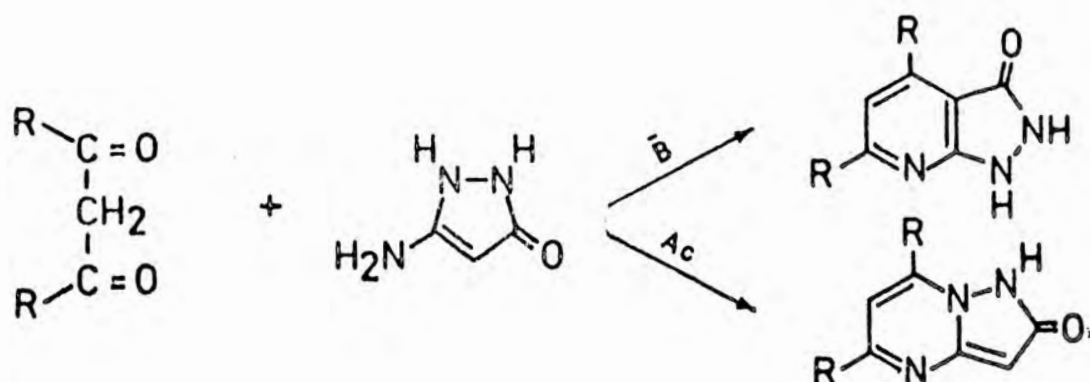


BUTAZOLIDYNA

Wymienione właściwości farmakologiczne pirazolu skłoniły badaczy do prób syntezy skondensowanych związków zawierających ten układ.

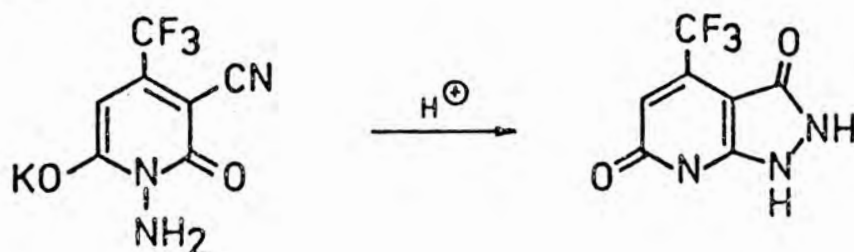
Pierwszą syntezę pochodnych pirazolo[3,4-b]pirydyny przez kondensację 1,3-dwuketonów z 3-aminopirazonem-5 w środowisku zasadowym przeprowadzili w 1958 r. Schmidt, Meier i Druey^{93/}. Następne kondensacje tego typu były przeprowadzone z użyciem 1,3-dwuketonów w środowisku zasadowym^{94,95/}, oraz zasadowym i kwaśnym^{96,97,98/}.

W przypadku stosowania środowiska zasadowego otrzymywano pochodne pirazolo[3,4-b]pirydyny, zaś w środowisku kwaśnym pochodne pirazolo[1,5-a]pirymidyny.



Użyty w reakcjach 3-aminopirazolon-5 otrzymuje się przez cyklizację hydrazynu kwasu cyjanooctowego^{94/}. Przez zastosowanie do kondensacji niecyklicznego hydrazynu kwasu cyjanooctowego otrzymano szereg pochodnych 1-amino-3-cyjanopirydonu-2^{99/}.

Już w trakcie realizacji niniejszej pracy Balicki i Nantka-Namirski^{100/} stwierdzili, że w przypadku soli potasowej 1-amino-3-cyano-4(trójfluorometylo)-6-hydroksy-pirydonu-2 zakwaszenie powoduje przegrupowanie połączenia do odpowiedniego układu pirazolo-[3,4-b] pirydyny:



Dalsze badania, które mają określić mechanizm i stwierdzić, czy przegrupowanie to jest ogólne dla 1-amino-3-cyjanopirydonów-2 są w toku.

Wspomniane wcześniej sposoby otrzymywania pochodnych pirazolo-[3,4-b] pirydyny i pirazolo-[1,5-a] pirymidyny są stosowane obecnie szeroko do otrzymywania związków aktywnych farmakologicznie. Stale powiększa się ilość patentów i publikacji dotyczących syntezy tych

związków.

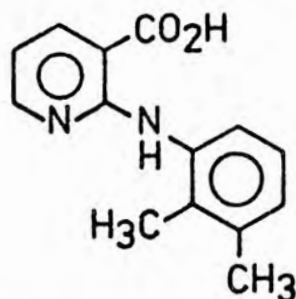
Szereg połączeń tego typu przejawia właściwości hamujące aktywność fosfodiesterazy^{101,102/}, przeciwzapalne, moczopędne, antyastmatyczne^{103/}, trankwilizujące, antyhistaminowe, przeciwzakrzepowe, obniżające ciśnienie krwi, przeciwwrzodowe^{104,105/}, oraz przeciwgorączkowe i przeciwbólowe^{106/}. Pojawiły się też - na razie nieliczne - doniesienia o działaniu cytotoksycznym układów o skondensowanych pierścieniach pirydyny lub pirymidyny i pirazolu^{107,108/}.

1.6. Pochodne kwasu 2-anilinionikotynowego

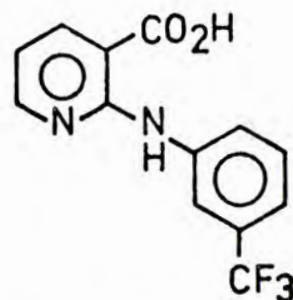
Pochodne kwasu 2-anilinionikotynowego stanowią interesującą grupę związków o znamiennej aktywności farmakologicznej.

Wśród pochodnych kwasu 2-anilinionikotynowego znaleziono szereg związków wykazujących silne działanie przeciwzapalne, dlatego też synteza tego rodzaju układów jest przedmiotem dużej ilości patentów (przeгляд^{109/}).

Najkorzystniejsze właściwości przeciwzapalne wykazały dotychczas kwasy mefeminowy i nifluminowy:



KWAS MEFEMINOWY



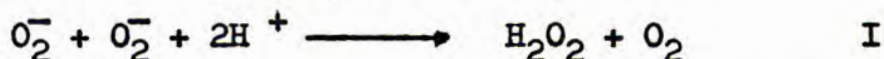
KWAS NIFLUMINOWY

Kwas nifluminowy został wprowadzony do lecznictwa, jako środek przeciwzapalny.

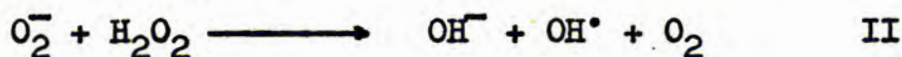
Badając produkty metabolizmu różnych pochodnych kwasu 2-anilino-
nikotynowego stwierdzono, że znajdują się wśród nich 4- i 5-hydro-
ksypochodne tych połączeń^{110/}. Wyniki badań spowodowały podjęcie
prób syntezy 4- lub 5-hydroksy pochodnych kwasu nifluminowego, w ce-
lu poznania ich aktywności przeciwzapalnej^{111/}.

1.7. Działanie przeciwnowotworowe pochodnych dwupirydyli i pirazolonu, jako substancji katalizujących syntezę rodnika nadtlenkowego

Redukcja tlenu biologicznego przez oksydazę cytochromową do
cząsteczki wody jest główną drogą przemiany tego pierwiastka w ko-
mórkach aerobowych. Obok tej reakcji zachodzi jednak w komórce - z
małą co prawda wydajnością - redukcja $O_2 \xrightarrow{+2e^-} O_2^-$. Powstający
w tej reakcji rodnik nadtlenkowy stanowi zagrożenie dla oddychają-
cej komórki zarówno ze względu na swoiste silne właściwości reduku-
jące, jak i utleniające. Podstawą samoobrony komórki przed niszczą-
cym działaniem tego rodnika jest jego likwidacja przez enzymy - dy-
smutazy nadtlenkowe - w następującej reakcji:



Istnieje jednak możliwość ponownej reakcji rodnika O_2^- z powsta-
jącym nadtlenkiem wodoru, zwanej reakcją Haber-Weissa:



Tworzący się w reakcji II rodnik OH^\bullet jest jeszcze groźniejszy
dla istnienia komórki. W warunkach normalnego metabolizmu reakcji
tej zapobiegają enzymy: wymienione wcześniej dysmutazy nadtlenkowe
utrzymują możliwie małe stężenie O_2^- , natomiast katalazy i peroksy-
dazy minimalizują stężenie nadtlenku wodoru.

Jednoczesna akcja tych enzymów chroni komórkę przed toksycznością tlenu^{112/}.

Istnieją połączenia chemiczne, które mogą katalizować powstawanie toksycznego rodnika O_2^- przez przenoszenie elektronów na cząsteczkę tlenu. Do takich połączeń należą pochodne dwupirydyli, np. Diquat i Paraquat^{113/}, a także chinony i hydrochinony^{114,115/} oraz związki zawierające w cząsteczce układ hydrazyny^{116/}. Na tle wymienionych danych staje się zrozumiała toksyczność tego typu połączeń.

W 1956 r. Warburg i współpracownicy stwierdzili, że komórki nowotworowe zawierają niedostateczną ilość katalaz^{117/}. W związku z tym defektem rozkład wytworzonego nadtlenu wodoru następuje w tych komórkach wolniej^{117,118/}. Związki katalizujące powstawanie nadtlenu są więc szczególnie toksyczne dla komórek nowotworowych.

Istotnie, stwierdzono dobre działanie przeciwnowotworowe zarówno streptonigryny zawierającej układ 2,2'-dwupirydyli obok układu chinonowego^{89/}, jak i prokarbazyny zawierającego w cząsteczce układ hydrazyny^{119/}. Oba te preparaty są stosowane klinicznie (Nigryna, Natulan).

2. CEL PRACY

Na tle przedstawionych w części wprowadzającej danych literaturowych sformułowałem następujące główne cele pracy:

- 2.1. Synteza niektórych układów dwupirydyli i fenylopirydyny na drodze kondensacji odpowiednich związków acyklicznych z pochodnymi kwasu cyjanooctowego, oraz z malonodwunitrylem i dwuamidem kwasu malonowego.
- 2.2. Próby wyjaśnienia przebiegu przeprowadzonych reakcji.
- 2.3. Ustalenie budowy otrzymanych nowych połączeń i zbadanie możliwości dalszych przemian ich grup funkcyjnych.
- 2.4. Uzyskanie wstępnych danych farmakologicznych dla wybranych układów.

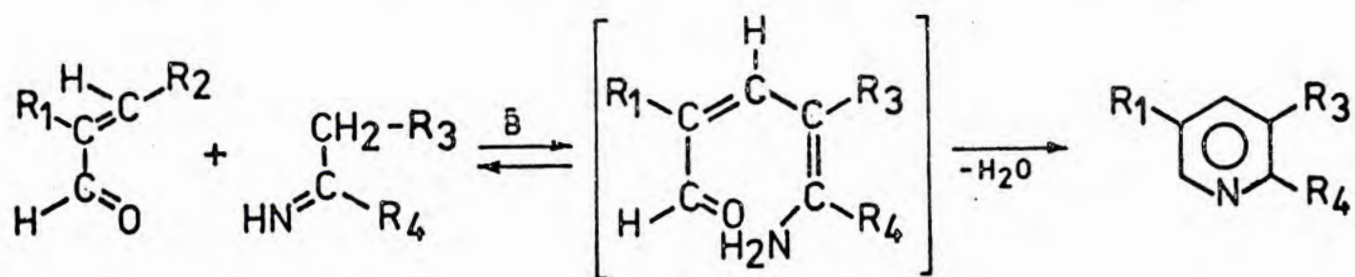
3. BADANIA WŁASNE

3.1. Reakcje aldehydu 4-pirydylomalonowego z pochodnymi kwasu cyjanooctowego. Synteza pochodnych 3,4'-dwupirydyłu

Kondensacja pochodnych aldehydu malonowego zawierających podstawnik w pozycji - 2 z aktywnymi związkami metylenowymi posiadającymi atom azotu, prowadzi do otrzymania pochodnych pirydyny podstawionych w pozycji - 5.

Pierwsze kondensacje tego typu, z użyciem aldehydu nitromalonowego i β -aminokrotonianu etylu oraz amidu kwasu cyjanooctowego, przeprowadzili Fanta^{120/} oraz Fanta i Stein^{121/}, otrzymując odpowiednie pochodne 5-nitropirydyny. W latach następnych, przez kondensację aktywnych pochodnych aldehydu fenylmalonowego (3-dwumetyloamino-2-arylo-akrolein) z amidem kwasu cyjanooctowego, otrzymano szereg pochodnych 3-cyano-5-fenylpirydonu-2. Pochodne te jako związki o potencjalnych właściwościach przeciwzapalnych opisane są tylko w literaturze patentowej^{68,74/}.

Ogólny przebieg tych kondensacji przedstawia schemat 3.1.I.



Schemat 3.1.I

Opierając się na wymienionych danych przystąpiłem do zbadania możliwości syntezy układów dwupirydylowych tą metodą, przez kondensację

odpowiednich pochodnych aldehydu pirydylomalonowego z pochodnymi kwasu cyjanooctowego.

W 1962 r. Arnold^{122/} otrzymał 3-dwumetyloamino-2-(4'-pirydylo)-akroleinę (DMAPA), poddając 4-metylopirydynę reakcji Villsmeiera-Haacka z dwumetyloformamidem i tlenochlorkiem fosforu, tworzącymi mieszaninę formylującą. Opisanie w tej publikacji próby formylowania tą drogą α - wzgl. β -pikoliny nie powiodły się.

W przypadku β -pikoliny opisanie niepowodzenie jest zrozumiałe, dlatego podjąłem próbę otrzymania 3-dwumetyloamino-2-(3'-pirydylo)-akroleiny, przez poddanie reakcji Villsmeiera-Haacka kwasu 3-pirydylooctowego według procedury stosowanej dla fenylo pochodnych we wspomnianych patentach. Niestety, próby te nie powiodły się. W przeprowadzonych następnie reakcjach kondensacji użyłem jako substratu tylko otrzymaną wg Arnolda 3-dwumetyloamino-2-(4'-pirydylo)-akroleinę (DMAPA).

Kondensacje DMAPA prowadziłem z takimi pochodnymi kwasu cyjanooctowego, jak: amid kwasu cyjanooctowego, N-metyloamid kwasu cyjanooctowego i hydrazyd kwasu cyjanooctowego, oraz z malonodwunitrylem i β -aminokrotonianem etylu w obecności metanolanu sodowego w metanolu.

Reakcja kondensacji DMAPA z amidem kwasu cyjanooctowego przebiegała z dobrą wydajnością i produkt w postaci soli sodowej pojawiał się w mieszaninie reakcyjnej już po 2-3 godzinach, bez ogrzewania. Stosując czterogodzinne ogrzewanie w temperaturze wrzenia wyodrębniłem produkt (po rozłożeniu soli sodowej kwasem octowym) z wydajnością 66%.

Widmo IR (KBr) otrzymanego związku wykazało istnienie szerokiego pasma 2600-3350 cm^{-1} , charakterystycznego dla drgań rozciągają-

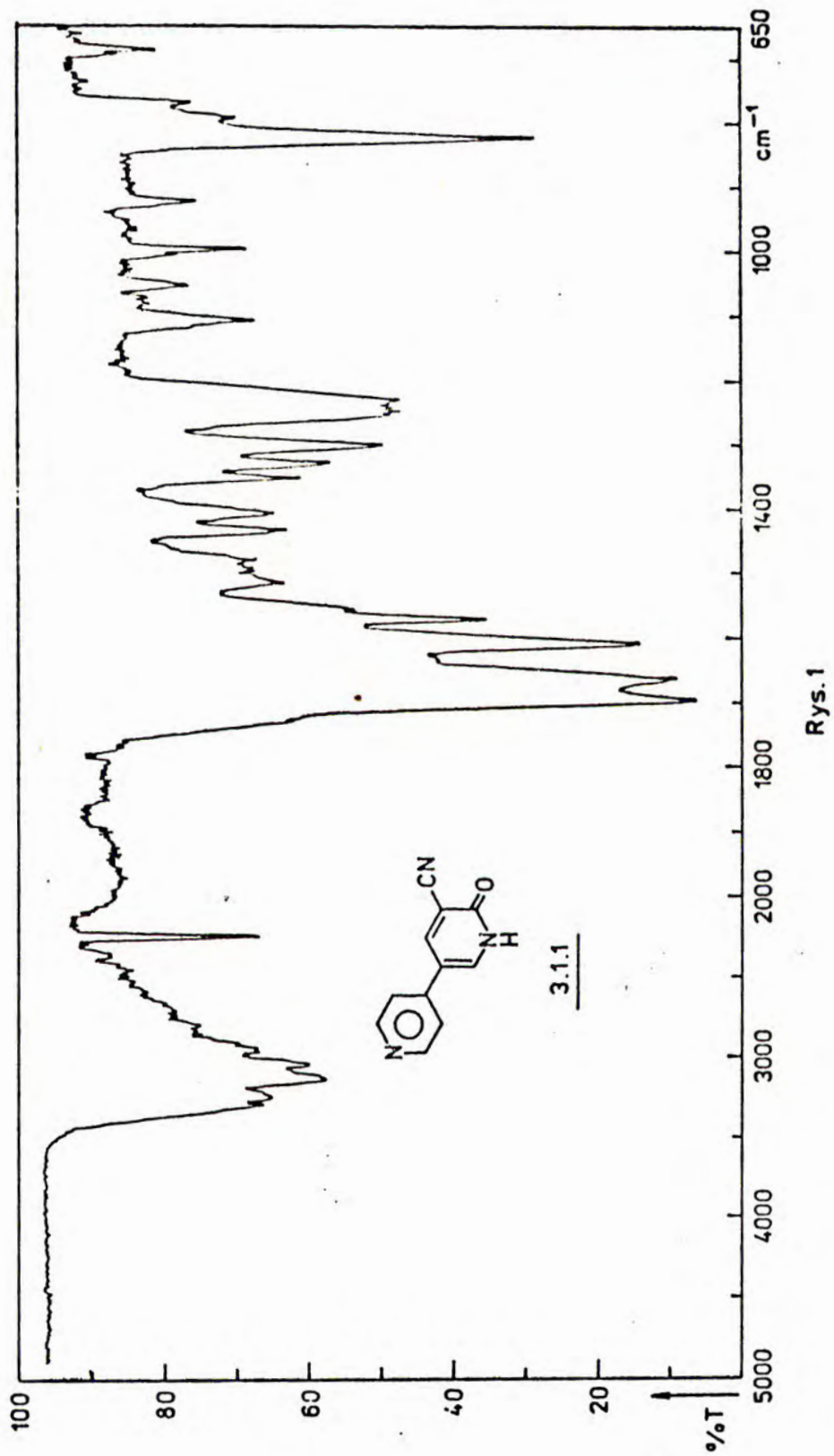
cych N-H i O-H w pirydonach, pasma drgań rozciągających $C\equiv N$ ok. 2250 cm^{-1} i pasma drgań rozciągających $C=O$ w pirydonach $1690-1700\text{ cm}^{-1}$ i pasma drgań def. N-H 1660 cm^{-1} . Charakter widma i analiza elementarna potwierdziły, że otrzymanym produktem reakcji jest spodziewany 3-cyjano-5-(4'-pirydylo)-pirydon-2 (3.1.1).

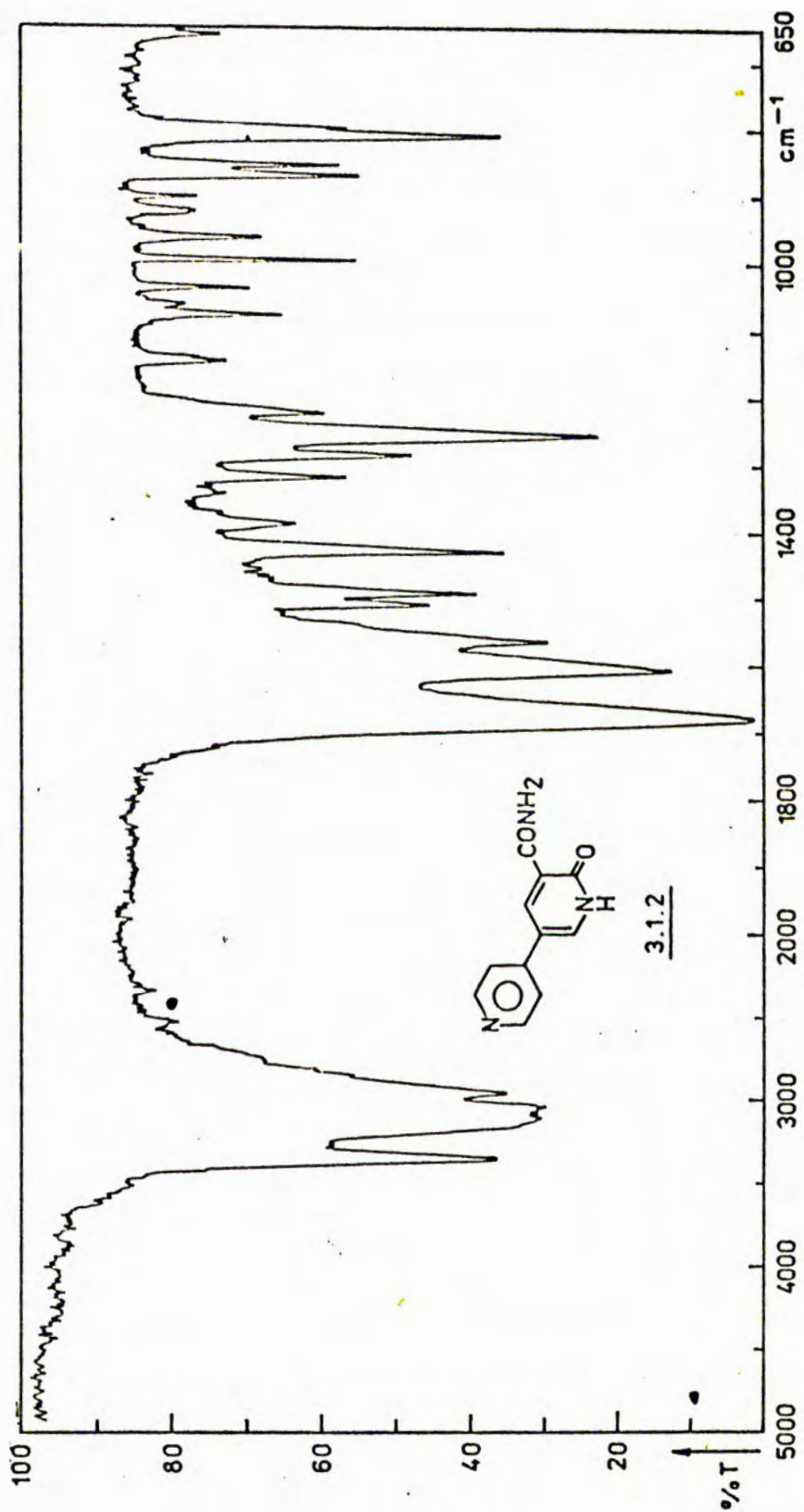
Widmo IR związku 3.1.1 przedstawione jest na rys. 1.

Wykonane w kwasie trójfluorooctowym przy częstotliwości 60 MHz widmo NMR związku 3.1.1 wykazało obecność dwuprotonowego dubletu przy δ 8,5 ppm, o stałej sprzężenia $J \sim 6\text{ Hz}$, który przypisałem obu protonom β podstawnika 4-pirydylowego i czteroprotonowego multipletu δ 8,9-9,2 ppm będącego nałożeniem sygnałów pozostałych protonów aromatycznych.

Opisana wyżej kondensacja, prowadzona w środowisku zawierającym niewielką ilość wody, przebiegała dużo wolniej (10 godzin ogrzewania) i prowadziła do otrzymania obok siebie dwóch produktów. Na podstawie analizy elementarnej, oraz widm IR i NMR przypisałem tym produktom kolejno strukturę 3.1.1, oraz strukturę amidu kwasu 2-hydroksy-5-(4'-pirydylo)-nikotynowego (3.1.2). Powstawanie związku 3.1.2 w omówionej reakcji jest następstwem hydrolizy grupy cyjanowej tworzącego się wcześniej związku 3.1.1 w zastosowanych tutaj warunkach.

Widmo IR (KBr) związku 3.1.2 wykazało obecność dwóch pasm charakterystycznych dla drgań rozciągających N-H amidów I rz. przy 3350 cm^{-1} i 3150 cm^{-1} , pasma drgań rozciągających NH i OH w pirydonach $2950-3100\text{ cm}^{-1}$, pasma $1680-1690\text{ cm}^{-1}$ będącego nałożeniem pasm drgań rozciągających $C=O$ amidu i pirydonu, oraz pasma drgań deformacyjnych N-H grupy amidowej $\sim 1610\text{ cm}^{-1}$. Omówione widmo przedstawiłem na rys. 2.





Rys. 2

Widmo NMR związku 3.1.2 wykonane w kwasie trójfluorooctowym przy częstotliwości 60 MHz jest bardziej czytelne, niż widmo związku 3.1.1. Widmo to przedstawiłem na rys. 3.

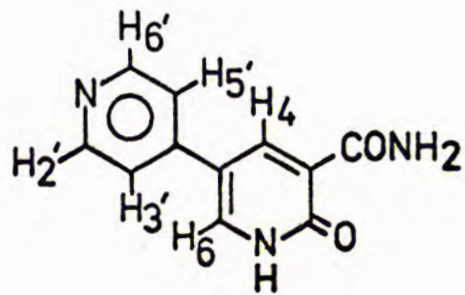
W widmie NMR związku 3.1.2 przy $\delta \sim 8,6$ ppm występuje dwuprotonowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 6$ Hz, który przypisałem protonom H_3' , H_5' , przy $\delta \sim 9,0$ ppm jednoprotonowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 2$ Hz, który przypisałem protonowi H_4 , dwuprotonowy dublet przy $\delta \sim 9,2$ ppm o stałej sprzężenia $J \sim 6$ Hz pochodzący od protonów H_2' i H_6' , oraz jednoprotonowy dublet przy $\delta \sim 9,6$ ppm, o stałej sprzężenia $J \sim 2$ Hz pochodzący od protonu H_6 .

Następnym substratem użytym do kondensacji z DMAPA był N-metyloamid kwasu cyjanooctowego. Reakcja ta przeprowadzona w obecności metanolanu sodowego w metanolu prowadziła do otrzymania spodziewanego produktu, 1-metylo-3-cyano-5-(4'-pirydylo)-pirydonu-2 (3.1.3).

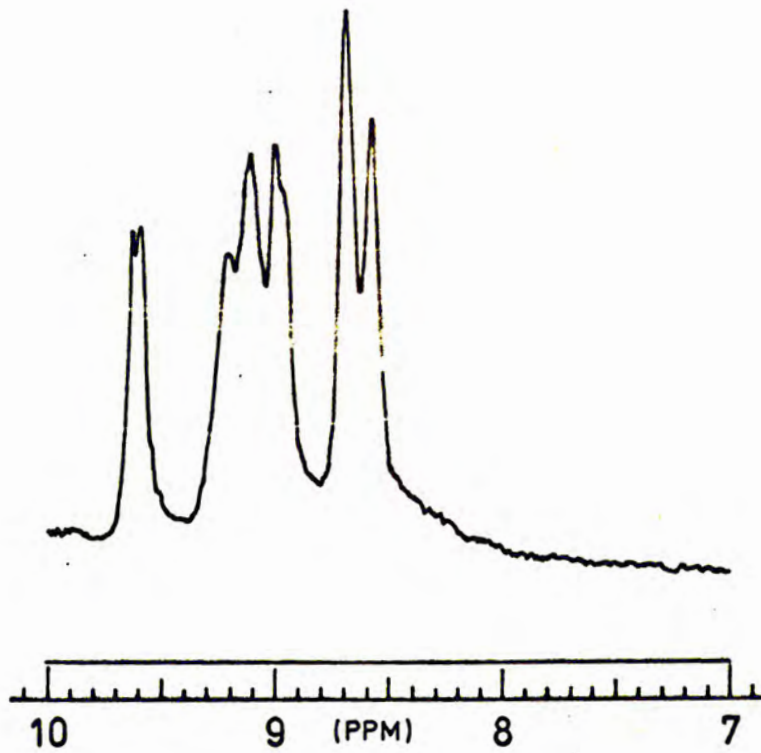
Widmo IR (KBr) związku 3.1.3 wykazało istnienie pasma ok. 3100cm^{-1} - 2950cm^{-1} odpowiadającego drganiom rozciągającym C-H układu aromatycznego i grupy metylowej, pasma drgań rozciągających grupy CN ok. 2220cm^{-1} , pasma drgań C=O $1650-1660\text{cm}^{-1}$ i pasma ok. 1600cm^{-1} odpowiadającego drganiom C=C i C=N pirydyny.

Widmo NMR wykonane w kwasie trójfluorooctowym przy częstotliwości 60 MHz wykazało - obok sygnałów charakterystycznych dla układu protonów 2,3- podstawionego 3,4'-dwupirydyłu - obecność trójprotonowego singletu przy $\delta 4,1$ ppm, odpowiadającego protonom grupy metylowej przy atomie azotu pirydyny.

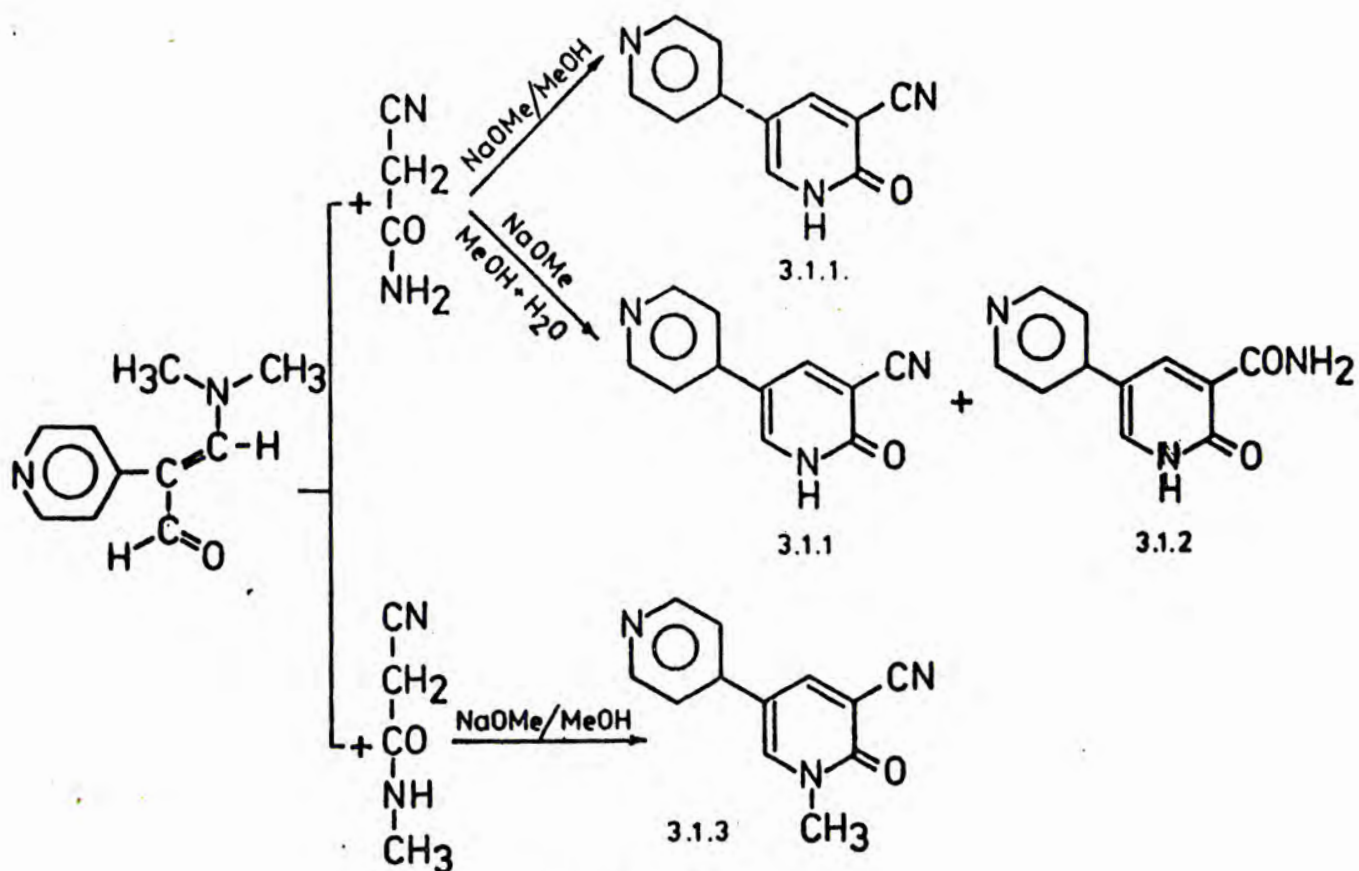
Opisane kondensacje zestawiłem na schemacie 3.1.II:



3.1.2



Rys. 3



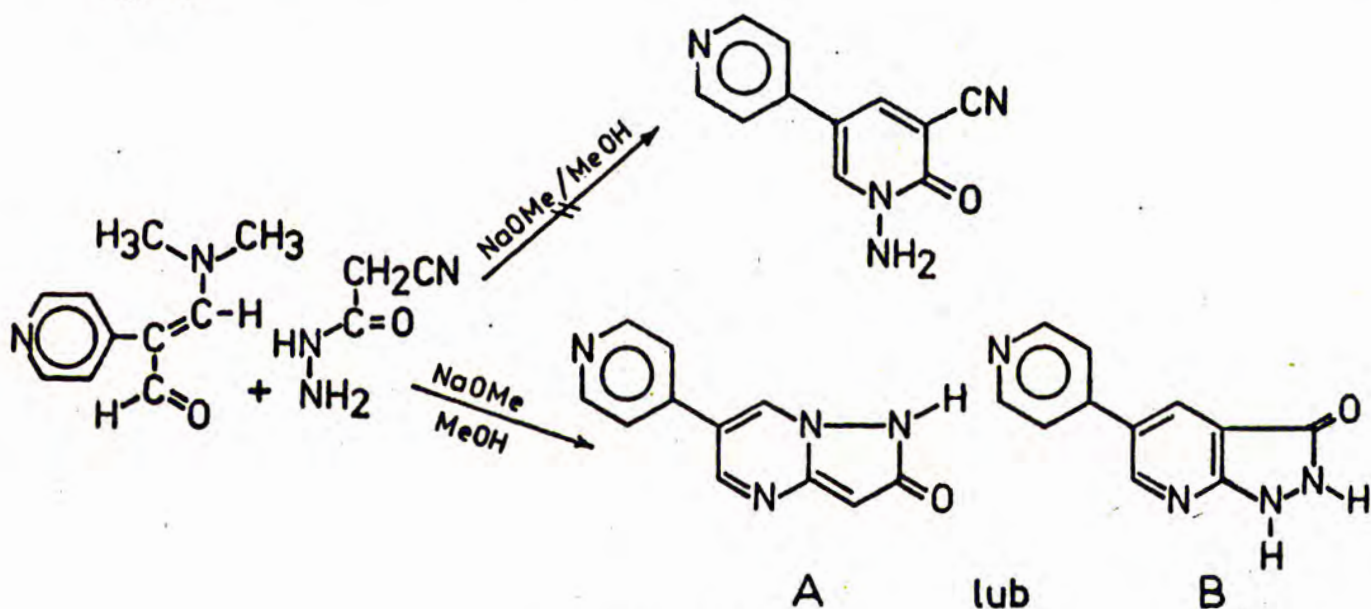
Schemat 3.1.II

W reakcji kondensacji DMAPA z hydrazidem kwasu cyjanooctowego zamierzałem otrzymać 1-amino-3-cyano-5-(4'-pirydylo)-pirydon-2, przez analogię do reakcji z N-metyloamidem kwasu cyjanooctowego. Zakładałem tutaj również analogię do przeprowadzonych przez Rieda i Meyera^{99/}, oraz Rieda i Köchera^{96/} reakcji kondensacji hydrazynu kwasu cyjanooctowego z 1,3-dwuketonami w środowisku zasadowym, w wyniku której autorzy otrzymali szereg pochodnych o budowie 1-amino-3-cyjanopirydonu-2.

Kondensację przeprowadziłem w metanolu w obecności metanolanu sodowego.

Powstały w tej reakcji z 19% wydajnością produkt nie wykazywał znamion oczekiwanego połączenia.

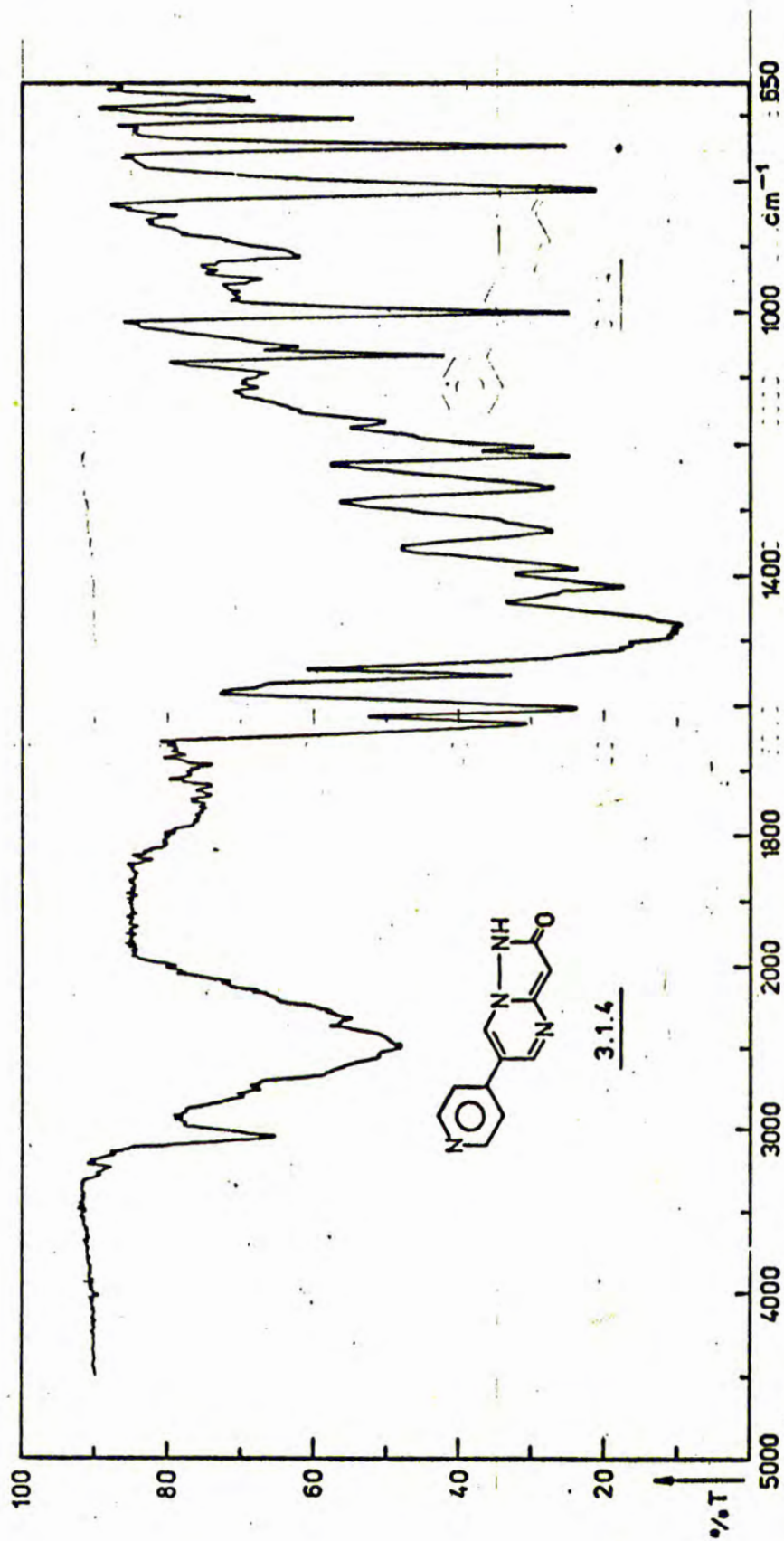
Brak pasm drgań rozciągających N-H pierwszorzędowej grupy aminowej i C≡N w wykonanym widmie IR, a jednocześnie obecność w tym widmie szerokiego pasma 2200–2700 cm⁻¹ drgań rozciągających O-H i N-H i pasma ~ 1630 cm⁻¹ (drgania rozciągające C=O o niższej częstotliwości niż dla pirydonów) (rys. 4), oraz identyczny skład procentowy atomów w cząsteczce, jak dla założonego połączenia, sugerowały przyjęcie struktury jednego z dwóch możliwych izomerycznych związków o skondensowanych pierścieniach pirydyny i pirazolu (schemat 3.1.III: A, B).



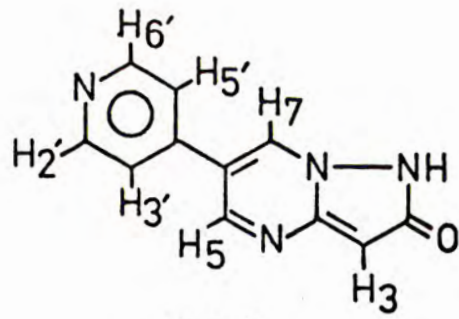
Schemat 3.1.III

Rozstrzygnięcia między strukturami A i B dokonałem na podstawie widma NMR, wykonanego w kwasie trójfluorooctowym przy częstotliwości 60 MHz i przedstawionego na rys. 5.

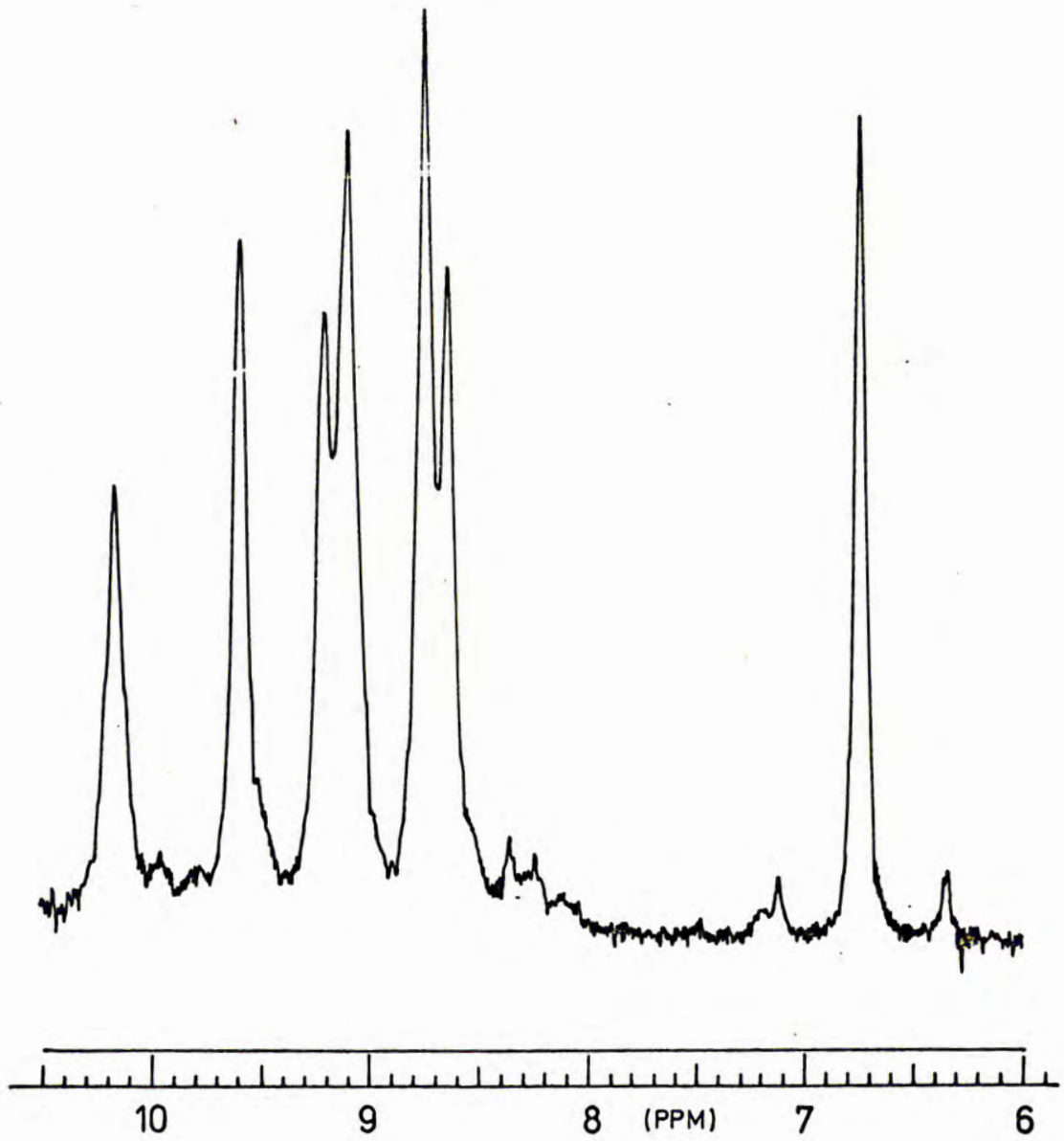
W widmie NMR omawianego związku przy $\delta \sim 6,7$ ppm wystąpił jedno-protonowy singlet, który przypisałem protonowi H₃. Pozostałe sygnały przypisałem kolejno: dublet dwuprotonowy przy δ 8,7 ppm o stałej sprzężenia J = 6 Hz protonom H₃' i H₅', dwuprotonowy dublet przy δ 9,2 ppm o stałej sprzężenia J = 6 Hz protonom H₂' i H₆' oraz dwa singlety przy δ 9,6 ppm i δ 10,2 ppm protonom H₇ i H₅.



Rys. 4



3.1.4



Rys. 5

Na podstawie tych danych przyporządkowałem związkowi powstałemu w omówionej reakcji strukturę 2-okso-6-(4'-pirydylo)-pirazolo [1,5-a]pirymidyny (A)(3.1.4).

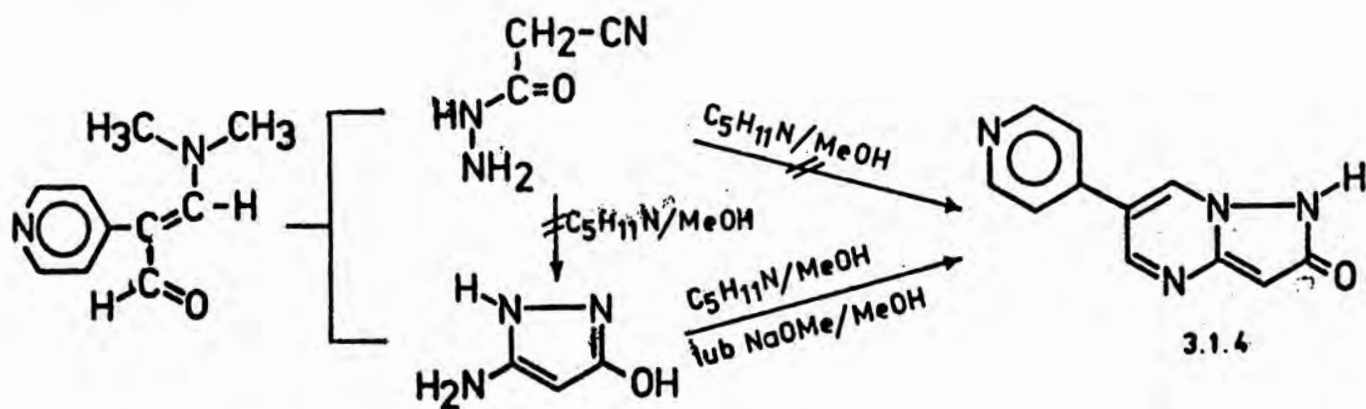
Przedstawiona reakcja kondensacji DMAPA z hydrazydem kwasu cyjanooctowego mogła przebiegać w obecności metanolanu sodowego w metanolu alternatywnie.

W 1960 roku Dornow i Siebrecht^{94/} stwierdzili, że ogrzewanie hydrazydu kwasu cyjanooctowego w etanolu z etanolanem sodowym prowadziło do jego cyklizacji z utworzeniem soli sodowej 3-aminopirazolonu-5.

Związek ten w reakcjach z połączeniami 1,3-dwukarbonyłowymi tworzy istotnie pochodne pirazolo-pirydyny lub pirazolo-pirymidyny, co stwierdzone zostało również przez szereg innych autorów^{93-96,98/}.

Zatem przeprowadzona przeze mnie kondensacja mogła przebiegać z uprzednią cyklizacją hydrazydu kwasu cyjanooctowego do 3-aminopirazolonu-5, lub bez cyklizacji.

W celu wyjaśnienia przebiegu tej kondensacji przeprowadziłem następujące próby przedstawione na schemacie 3.1.IV:



Schemat 3.1.IV

Próby te, to:

- 1/ kondensacja DMAPA z hydrazylem kwasu cyjanooctowego w obecności piperydyny w metanolu (w tych warunkach hydrazyl kwasu cyjanooctowego nie cyklizuje do 3-aminopirazolonu-5, co stwierdziłem w badaniach własnych);
- 2/ kondensacja DMAPA i 3-aminopirazolonu-5 z piperydyną w metanolu;
- 3/ kondensacja DMAPA z 3-aminopirazolonem-5 w obecności metanolanu sodowego w metanolu.

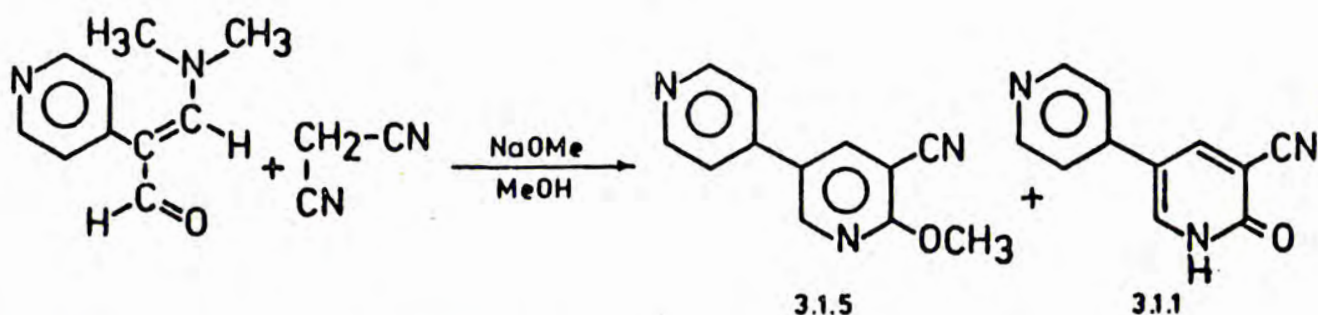
Niepowodzenie próby kondensacji DMAPA z hydrazylem kwasu cyjanooctowego w obecności piperydyny, przy jednoczesnym otrzymaniu z wysoką (70-80%) wydajnością związku 3.1.4 w reakcji kondensacji z 3-aminopirazolonem-5 bez względu na rodzaj użytej zasady świadczą o tym, że reakcja kondensacji DMAPA z hydrazylem kwasu cyjanooctowego w obecności metanolanu sodowego w metanolu przebiega poprzez wstępną cyklizację hydrazylu kwasu cyjanooctowego do 3-aminopirazolonu-5.

Znamienną różnicę między zachowaniem się omawianej w tym rozdziale DMAPA i 1,3-dwuketonów w reakcji z 3-aminopirazolonem-5 stanowi fakt, że podczas gdy DMAPA tworzy z 3-aminopirazolonem-5 w środowisku zasadowym pochodną pirazolo[1,5-a]pirymidyny-1,3-dwuketonu tworzą w tych warunkach pochodne pirazolo[3,4-b]pirydyny, natomiast pochodne pirazolo[1,5-a]pirymidyny powstają podczas kondensacji 1,3-dwuketonów w środowisku kwaśnym^{93-96,98/}.

W celu zbadania reakcji kondensacji DMAPA z hydrazylem kwasu cyjanooctowego w środowisku kwaśnym, przeprowadziłem próby tej reakcji w kwasie octowym i 20% roztworze kwasu solnego. Niestety, nie udało się wyodrębnić żadnego połączenia o zidentyfikowanej budowie

z mieszaniny poreakcyjnej.

Kolejnym substratem użytym do kondensacji z DMAPA był malono-dwunitryl. Reakcja kondensacji tych substratów prowadzona z użyciem metanolanu sodowego w metanolu przebiegała już w temperaturze pokojowej i prowadziła do wytworzenia się dwóch produktów, które zidentyfikowałem na podstawie analizy elementarnej, oraz widm IR i NMR jako 3.1.1 i 2-metoksy-3-cyano-5-(4'-pirydylo)-pirydyne (3.1.5).

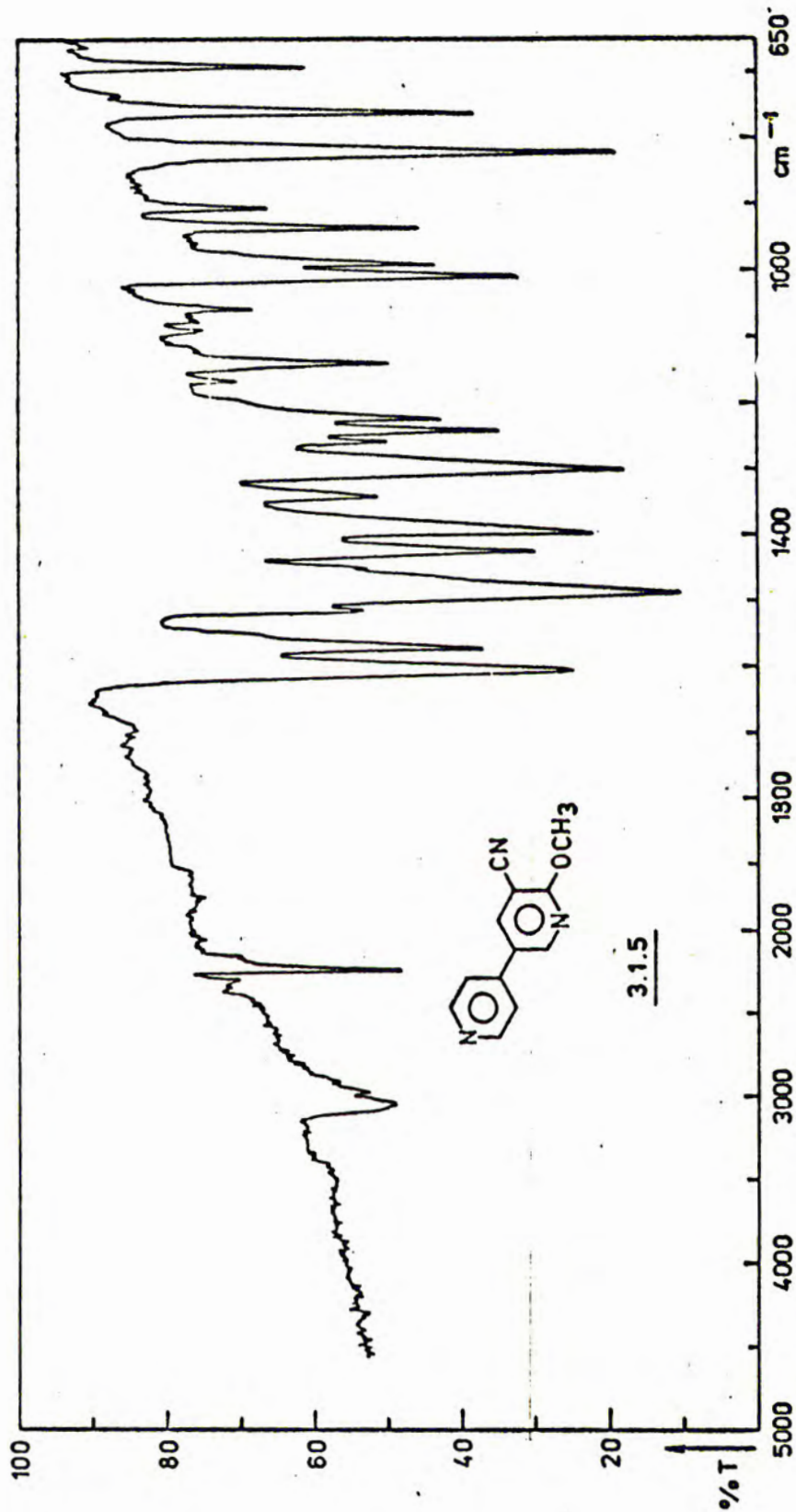


Przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia w ciągu ok. 2,5 h mieszaniny reakcyjnej po odsączeniu wydzielonego w temp. pokojowej, nierozpuszczalnego w zasadach związku 3.1.5, osiągnąłem rzadko spotykaną w tego typu reakcjach wydajność: 52,5% związku 3.1.5 i 44,5% związku 3.1.1.

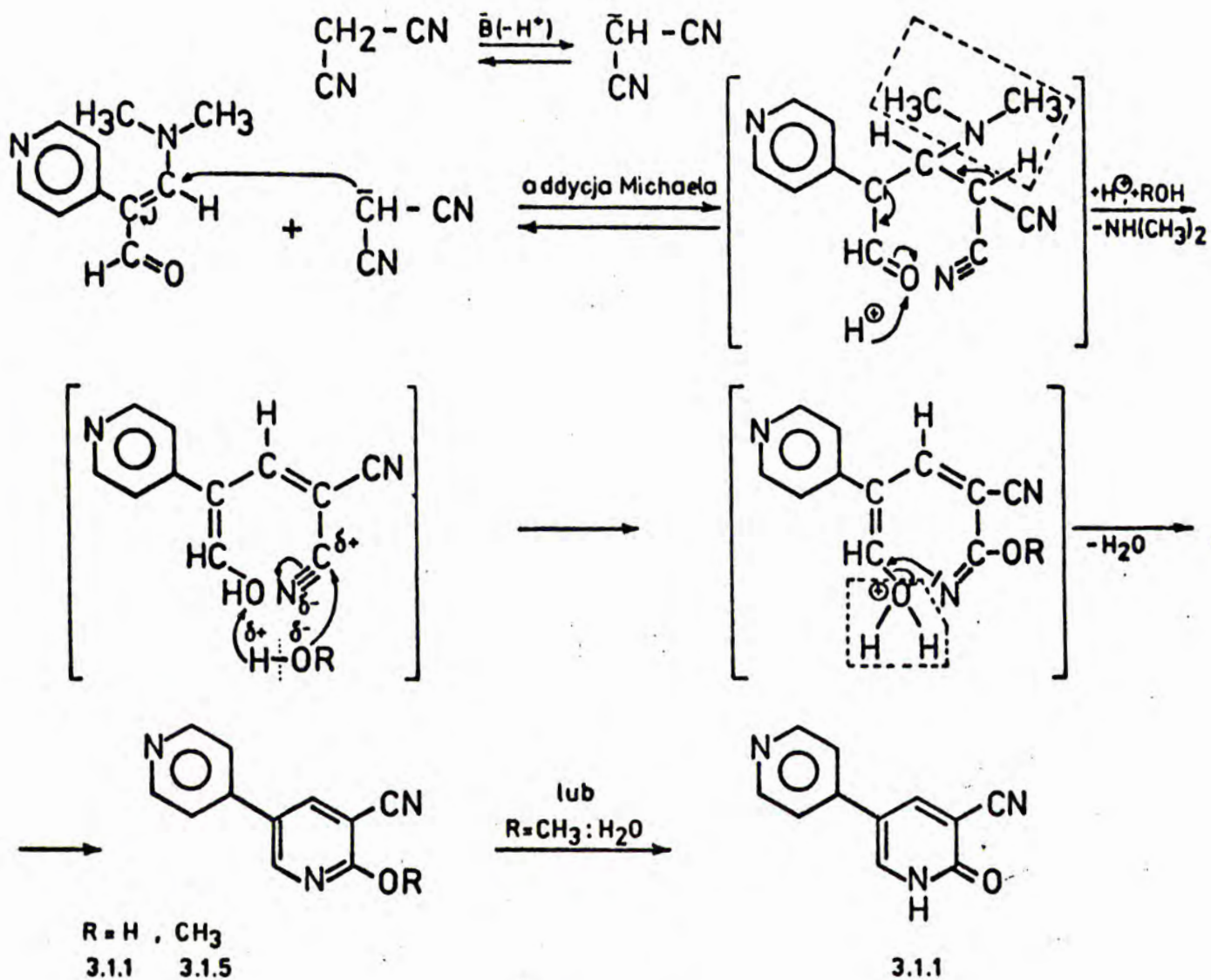
Widmo IR (KBr) związku 3.1.5 wykazało istnienie powyżej 1600 cm^{-1} tylko pasma drgań rozciągających C-H pierścieni aromatycznych ok. 3050 cm^{-1} i pasma drgań rozciągających grupy cyjanowej ok. 2230 cm^{-1} (rys.6).

W widmie NMR związku 3.1.5 wykonanym w deuterowanym DMSO przy częst. 60 MHz, obok sygnałów charakterystycznych dla 1,2-podstawionego 3,4'-dwupirydylu, znajduje się trójprotonowy singlet przy $\delta \sim 4,3\text{ ppm}$, który przypisałem protonom grupy metoksyłowej.

Przebieg reakcji przedstawiłem na schemacie 3.1.V:



Rys. 6



Schemat 3.1.V

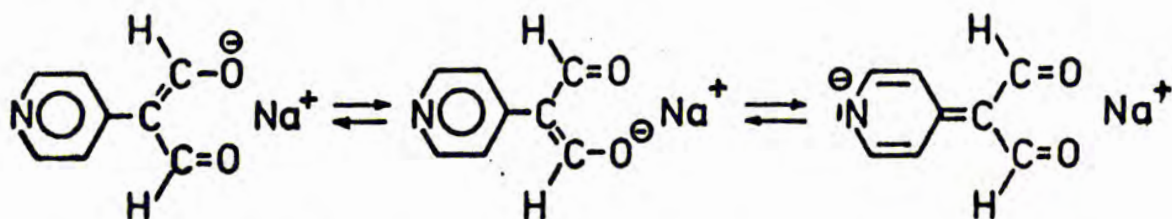
W środowisku zasadowym następuje przyłączenie malonodwunitrylu do podwójnego wiązania C=C DMAPA (addycja Michaela), a następnie przyłączenie do jednej z grup cyjanowych powstałego związku przejściowego metanolu, lub wody tworzącej się podczas kondensacji. Prowadzi to do powstania obok siebie obu wyodrębnionych połączeń. Tworzenie się w omawianej reakcji związku 3.1.1 można też wyjaśnić przyjmując wyłączne powstawanie pochodnej 2-metoksypirydyny (3.1.5) i następnie jej hydrolizę, lub przyjmując obie alternatywy jedno-

cznie. Powstawanie 6-alkoksypirydyn w reakcjach kondensacji z malonodwunitrylem, prowadzonych z zasadami w środowisku alkoholowym, zostało stwierdzone również w innych doświadczeniach^{123-128/}.

Niepowodzeniem zakończyły się natomiast przeprowadzone próby kondensacji dwualdehydu 2-(4'-pirydylo)-malonowego otrzymanego przez hydrolizę DMAPA wg Arnolda^{122/} z pochodnymi kwasu cyjanooctowego. Stosując jako katalizator metanolan sodowy, każdorazowo wyodrębniłem ilościowo sól sodową enolu aldehydu. Po zmianie katalizatora na piperydynę wyodrębniłem stosunkowo trwałe produkt reakcji piperydyny z wyjściowym aldehydem, którego jednak nie zdołałem uzyskać w stanie czystości analitycznej. Zastosowanie trójetyloaminy spowodowało wyodrębnienie ilościowo nieprzemienionego aldehydu.

Także DMAPA okazała się niereaktywna w stosunku do β -amino-krotonianu etylu, zarówno w obecności piperydyny, jako katalizatora, jak i bez katalizatora. W przypadku zastosowania jako katalizatora etanolanu sodowego w etanolu, szybciej następował rozpad DMAPA z powstaniem soli sodowej dwualdehydu 2-(4'-pirydylo)-malonowego.

Wymienione dane świadczą o dużej trwałości i w wyniku tego, słabej reaktywności dwualdehydu 2-(4'-pirydylo)-malonowego. Trwałość ta może być uzasadniona supozycją, że w środowisku zasadowym omawiane połączenie może istnieć w postaci stabilizowanego przez rezonans anionu. Silnie elektronoujemny podstawnik 4-pirydylowy znacznie zwiększa stabilność tego anionu:



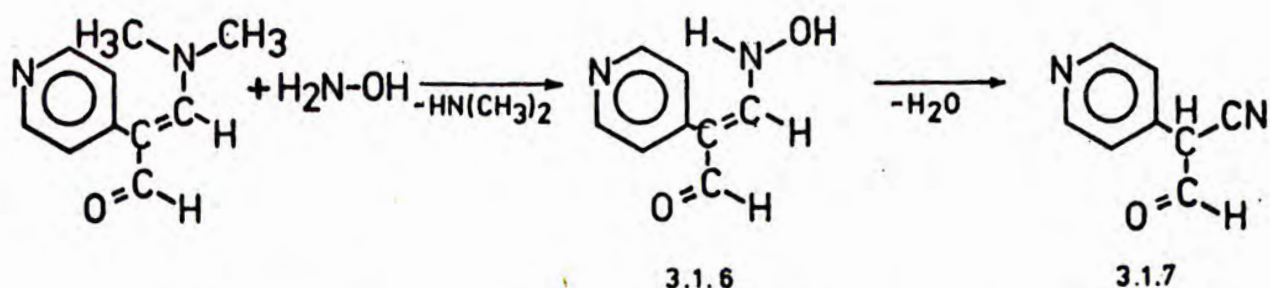
Widmo IR (KBr) aldehydu 2-(4'-pirydylo)-malonowego wykazuje

szerokie pasmo 2500-3000 cm^{-1} drgań rozciągających zasocjowanych grup - OH i złożone pasmo 1580 cm^{-1} - 1620 cm^{-1} pochodzące od drgań rozciągających C=O z silnym, wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym, oraz drgań rozciągających C=C i C=N pirydyny.

Dodatkowo o silnej enolizacji oraz stabilizacji przez wiązanie wodorowe i rezonans aldehydu 2-(4'-pirydylo)-malonowego świadczy fakt, że nie udało mi się uzyskać oksymu tego aldehydu w reakcji z hydroksyloaminą.

W odróżnieniu od omawianego aldehydu, reaktywność jego pochodnej - 3-dwumetyloamino 2-(4'-pirydylo)-akroleiny (DMAPA) - jest w omówionych reakcjach stosunkowo duża. Wiąże się to z wysoką skłonnością do odszczepiania grupy dwumetyloaminowej w tym związku, co ma decydujący wpływ na szybkość przebiegu reakcji przyłączenia wg Michaëla.

Reakcja DMAPA z hydroksyloaminą, która przebiegała w sposób nieoczekiwany, potwierdziła supozycję wysokiej skłonności do odszczepiania grupy dwumetyloaminowej:



Związek 3.1.6 został wyodrębniony, lecz okazał się być bardzo nietrwały (już podczas suszenia po krystalizacji następowało odszczepienie cząsteczki wody), co uniemożliwiło jego odpowiednie scharakteryzowanie. Związek 3.1.7 otrzymałem na skalę preparatywną przez azeotropowe odwadnianie związku 3.1.6 w ksylenie. Dla potwierdzenia

struktury związku 3.1.7 wykonałem widmo w podczerwieni (IR) i masowe (MS).

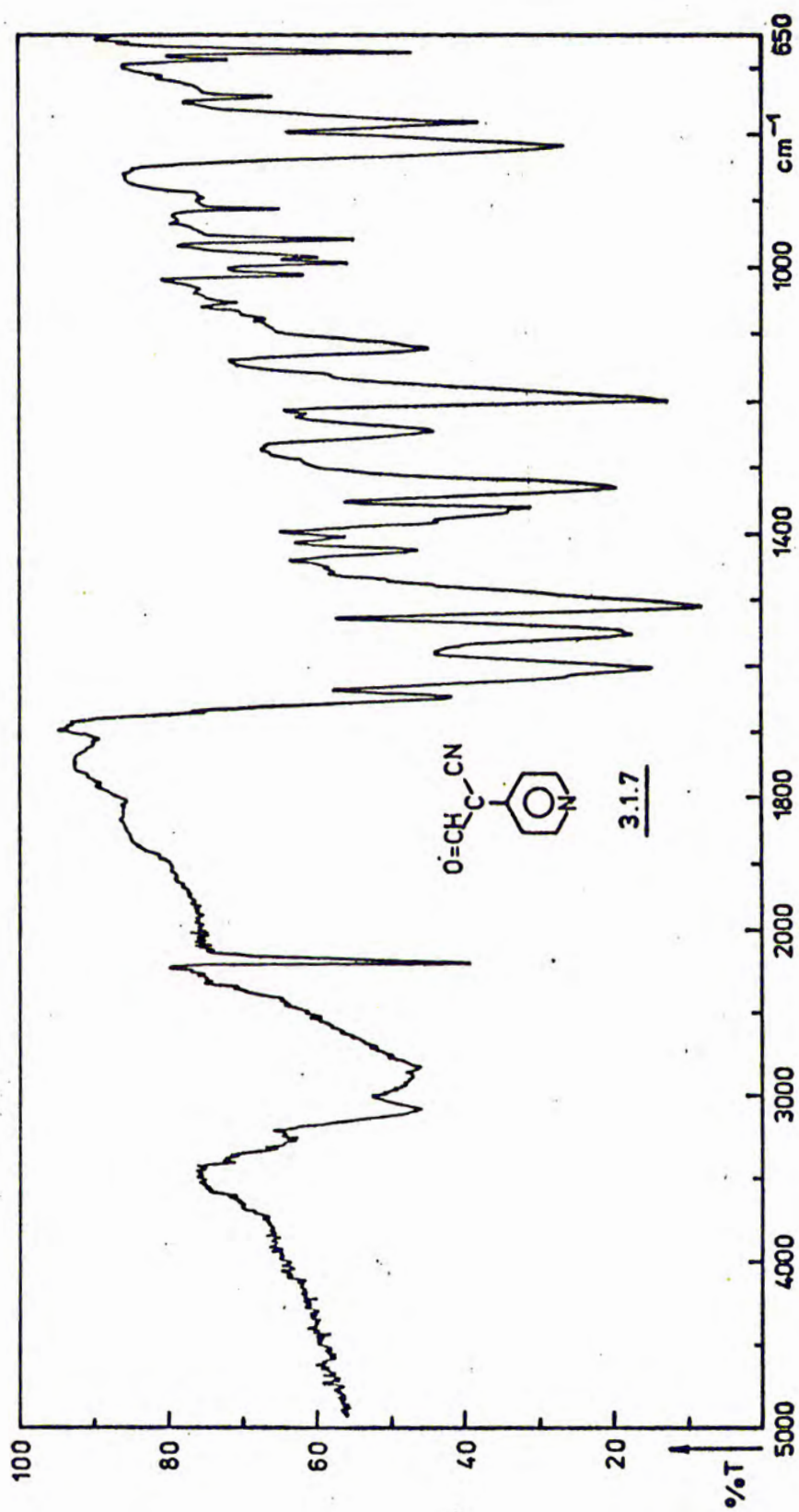
Widmo IR (KBr) związku 3.1.7 wykazało obecność złożonego pasma 2400-3300 cm^{-1} , które przypisałem drganiom rozciągającym OH formy enolowej, obecność pasma drgań rozciągających CN przy 2200 cm^{-1} , oraz złożonego pasma 1640-70 cm^{-1} , które przypisałem drganiom rozciągającym zasocjowanej grupy CO aldehydu. Widmo to przedstawiłem na rysunku 7.

Widmo MS związku 3.1.7 wykonane przy $E = -70$ eV wykazało m.in. obecność następujących sygnałów: m/e 146 (M), m/e 145 (M-H⁺), m/e 118 (M-CO⁺, m^z 95,4), m/e 91 (M-CO-HCN⁺, m^z 70,2), m/e 64 (M-CO-2HCN).

Związek 3.1.7 poddałem reakcji z hydroksyloaminą, oraz próbie redukcji grupy aldehydowej przy pomocy borowodorku sodowego. Niestety, obie próby nie powiodły się i nie otrzymałem spodziewanych produktów. Przypuszczalną przyczyną negatywnego wyniku obu reakcji jest silna enolizacja związku. Ogrzewałem również związek 3.1.7 w kwasie siarkowym w celu hydrolizy grupy cyjanowej do amidowej. Podczas ogrzewania następowało energiczne wydzielanie się gazu - przypuszczalnie dwutlenku węgla. W tym przypadku także nie otrzymałem oczekiwanego produktu, lecz niezidentyfikowaną mieszaninę produktów, co będzie przedmiotem odrębnych badań, ponieważ całokształt zagadnienia wykracza poza ramy tej pracy.

3.2. Kondensacja 3-dwumetyloamino-2-fenyloakroleiny (DMAFA) z 3-aminopirazolonem-5 i β -aminokrotonianem etylu. Synteza pochodnych pirazolo [3,4-b]pirydyny i pirazolo [1,5-a]pirymidyny, oraz kwasu 5-fenylonikotynowego

Znany fakt, że pochodne pirydyny wykazują często odmienny prze-



Rys. 7

bieg reakcji w odniesieniu do analogicznych pochodnych benzenu, skłonił mnie do przeprowadzenia w celach porównawczych reakcji 3-aminopirazolonu-5 z 3-dwumetyloamino-2-fenylakroleiną (DMAFA)^{74/} w środowisku zasadowym i kwaśnym.

W środowisku zasadowym w obecności metanolanu sodowego w metanolu wytworzył się związek o analogicznej budowie, jak 3.1.4, tj. 2-okso-6-fenylpirazolo [1,5-a]pirymidyna (3.2.1), z wydajnością 78%. (Związek 3.1.4 otrzymano tą samą metodą z podobną wydajnością)

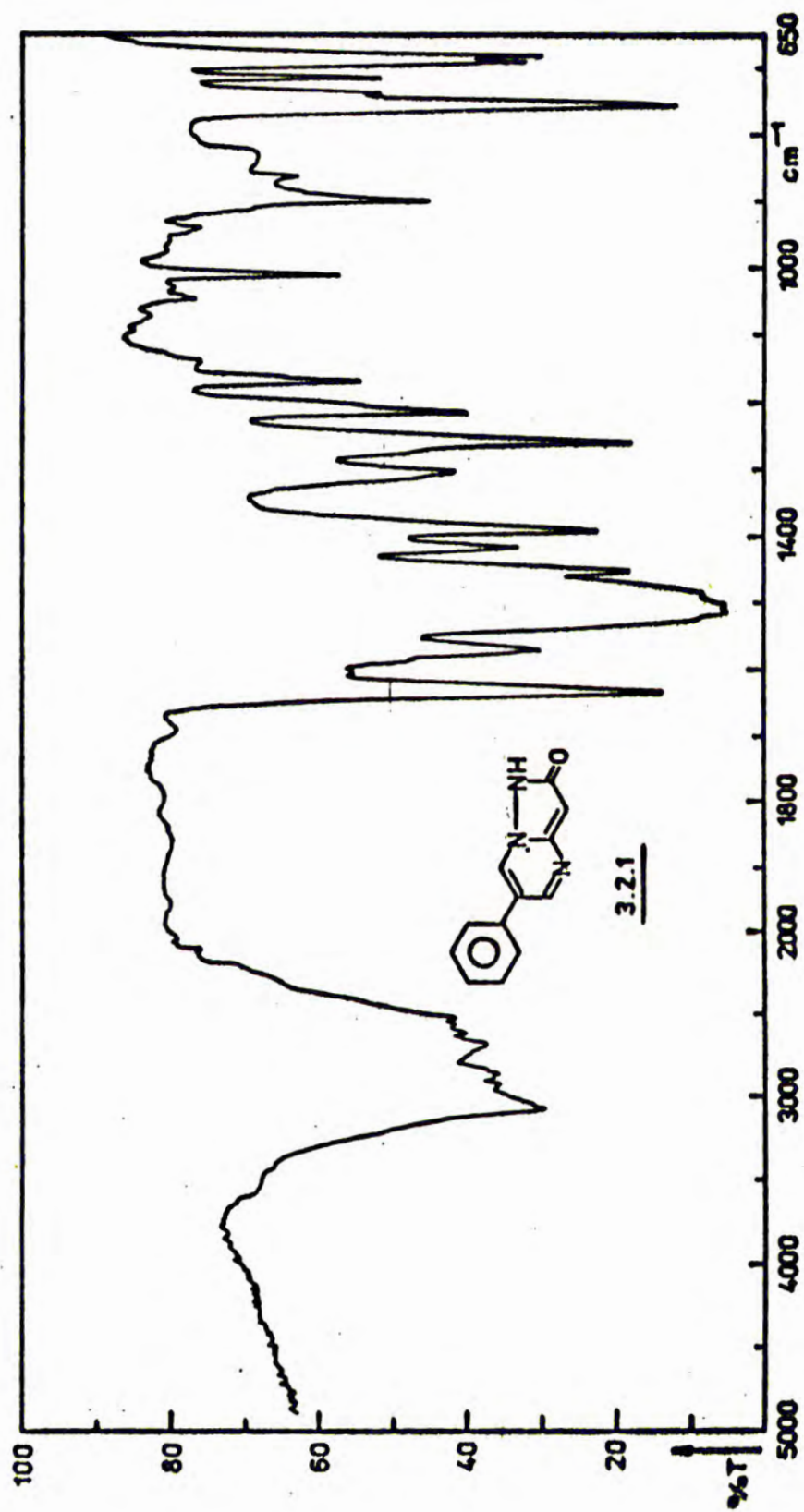
Widmo IR (KBr) związku 3.2.1 wykazało obecność pasm ok. 3100cm^{-1} (drgania rozciągające C-H układu aromatycznego), $2500\text{--}3000\text{cm}^{-1}$ (drgania rozciągające zasocjowanych grup N-H i O-H pirazolonu) i ok. 1640cm^{-1} (drgania rozciągające C=O pirazolonu). Widmo to przedstawiłem na rys.8.

W widmie NMR, przedstawionym na rys.9, które wykonałem w kwasie trójfluorooctowym przy częstotliwości 60 MHz, wystąpiły następujące sygnały (w nawiasach podałem wartości przesunięć chemicznych odpowiednich protonów dla związku 3.1.4):

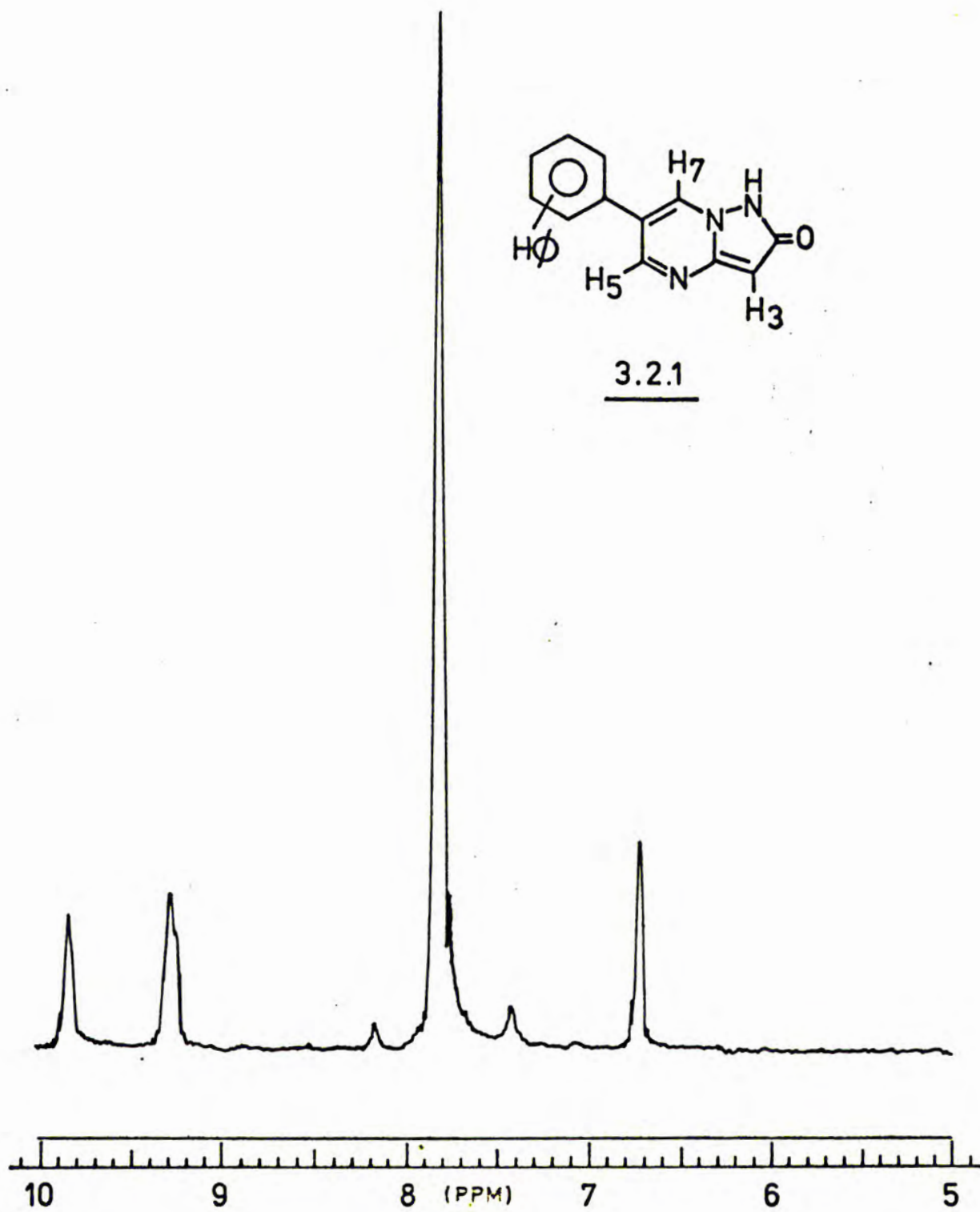
przy δ 6,6 ppm jednoprotonowy singlet, odpowiadający protonowi H₃ (6,7 ppm), przy δ 7,7 ppm pięcioprotonowy, szeroki singlet złożony z sygnałów protonów H₆ pierścienia fenyłowego, oraz dwa jednoprotonowe dublety o st.sprz.J 2 Hz, przy δ 9,2 ppm i δ 9,8 ppm (9,6 ppm, 10,2 ppm) odpowiadające protonom H₇ i H₅ pierścienia pirymidynowego

Kondensacja DMAFA z 3-aminopirazolonem-5 przeprowadzona w kwasie octowym przebiegała w sposób odmienny od kondensacji w środowisku zasadowym. Już po godzinie ogrzewania do wrzenia pojawił się w mieszaninie reakcyjnej nierozpuszczalny w kwasie, żółty, krystaliczny osad.

Po zakończeniu reakcji (ok. 2,5 godziny) obok wymienionego już nierozpuszczalnego związku wyodrębniłem również drugie rozpuszczalne



Rys. 8



Rys.9

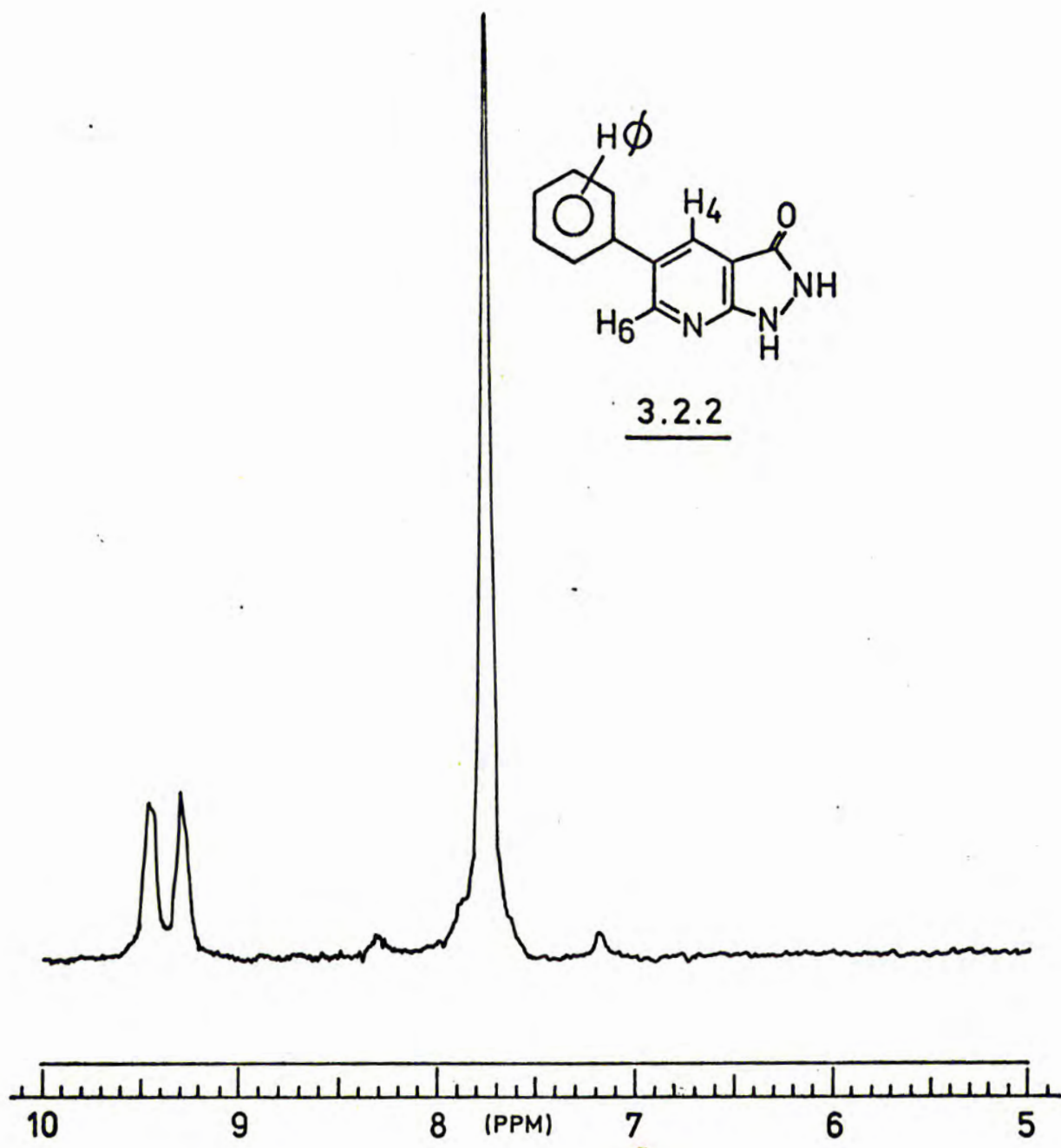
w zasadach połączenie, któremu na podstawie analizy elementarnej i widm IR oraz NMR przypisałem strukturę 3-okso-5-fenylpirazolo[3,4-b]pirydyny (3.2.2). Widmo IR (KBr) związku 3.2.2 zawiera szerokie pasmo 2800-3300 cm^{-1} , które odpowiada drganiom rozciągającym zasocjowanych grup O-H i N-H pirazolonu, oraz podwójne, szerokie pasmo 1630-1650 cm^{-1} drgań rozciągających C=O i 1580-1600 cm^{-1} drgań rozciągających, C=N i C=C pirazolu i pirydyny.

W widmie NMR związku 3.2.2 wykonanym w kwasie trójfluoroocetowym przy częstotliwości 60 MHz, przedstawionym na rys. 10: wystąpił przy δ 7,8 ppm pięcioprotonowy, złożony sygnał protonów H_a pierścienia fenyłowego i dwa jednoprotone dublety o stałych sprzężenia $J \sim 2$ Hz przy δ 9,3 ppm i δ 9,45 ppm, które przypisałem protonom H_4 i H_6 pierścienia pirydynowego. Nieobecność sygnału w zakresie δ 6-7 ppm pozwala stwierdzić, że badany związek ma strukturę pirazolo[3,4-b]pirydyny, a nie pirazolo[1,5-a]pirymidyny.

Nierozpuszczalny w kwasie octowym produkt pojawiający się w mieszaninie reakcyjnej na początku reakcji, okazał się być nierozpuszczalny również w zasadach. Wskazuje to, że połączenie nie zawiera grupy hydroksylowej w skondensowanym układzie aromatycznym. Analiza elementarna otrzymanego związku wykazała o ok. 8,5% większą zawartość węgla i o ok. 6,5% mniejszą zawartość azotu w cząsteczce, niż dla związku 3.2.2.

W celu ustalenia struktury powstałego połączenia wykonałem widmo masowe (MS), magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) i w podczerwieni (IR).

Widma MS związku 3.2.3 wykonano przy $E = -70$ eV i $E = -15$ eV. W obu widmach najbardziej intensywny sygnał wystąpił przy najwyższej wartości m/e równej 313. Sygnał ten przypisałem jonowi molekularnemu M. Sygnał M+1 posiadał intensywność ok. 22,6% pasma głównego. Suge-



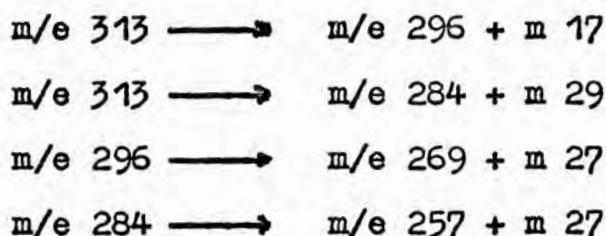
Rys.10

ruje to, że cząsteczka związku zawiera dwadzieścia atomów węgla i trzy atomy azotu (teoretyczna wartość $\frac{M+1}{M} \cdot 100$ dla takiej zawartości atomów wynosi 22,7%).

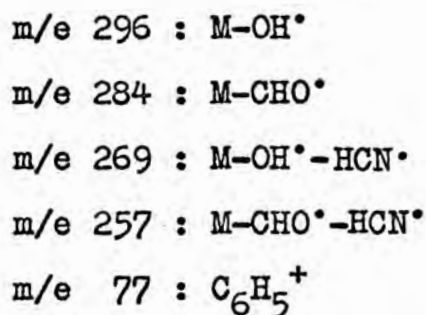
Obok sygnału jonu molekularnego w widmie przy $E = -15$ eV wystąpił tylko jeden sygnał o intensywności powyżej 5% pasma głównego - m/e 296. Świadczy to o stosunkowo niskiej energii aktywacji procesu oderwania fragmentu o masie 17.

W widmie wykonanym przy $E = -70$ eV (rys.11), obok wymienionych sygnałów m/e 313 i m/e 296, wystąpiły również m.in. sygnały m/e 284, m/e 269, m/e 257 i m/e 77.

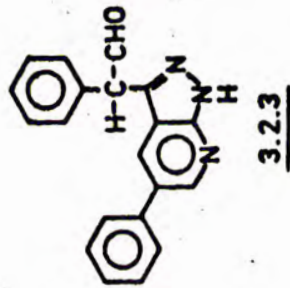
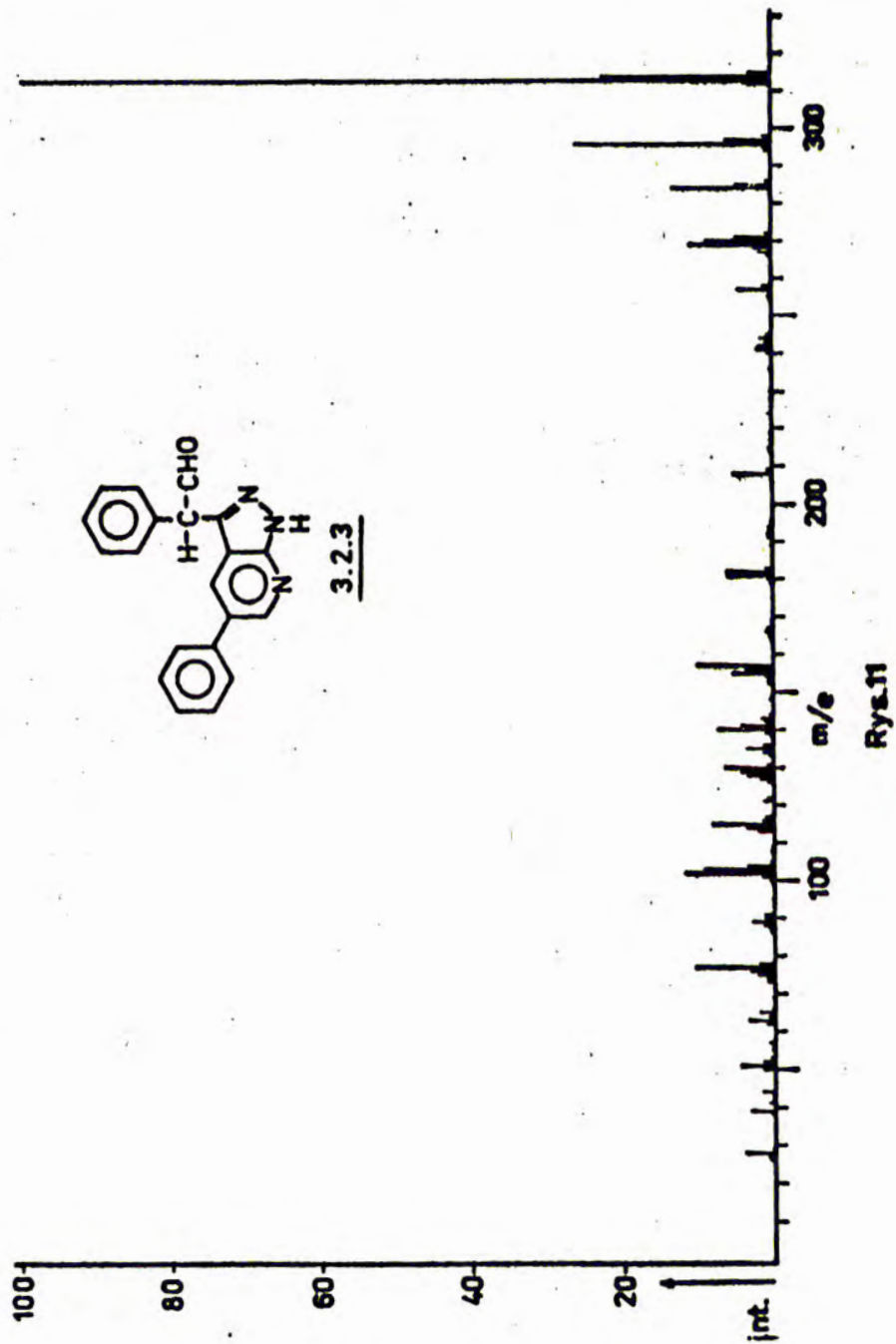
Ponadto w widmie tym wystąpiły niewidoczne na rys. 11 cztery sygnały jonów metastabilnych: $m^{\#} = 280,4$; $m^{\#} = 258,2$; $m^{\#} = 245,1$; i $m^{\#} = 234,1$. Jony te potwierdzają następujące rozpady:



Analiza otrzymanych danych i porównanie z tabelami fragmentów pozwoliły na przyporządkowanie wymienionym sygnałom odpowiednich rozpadów:



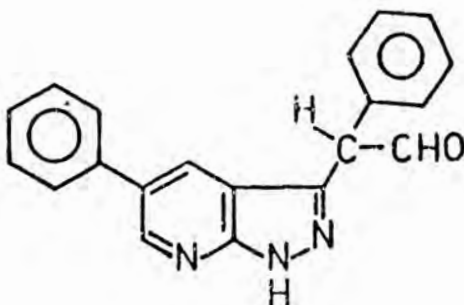
Obecność fragmentacji z odłączeniem CHO^{\bullet} i OH^{\bullet} pozwala przypuszczać, że w cząsteczce znajduje się grupa aldehydowa, ewentual-



nie w równowadze z formą enolową. Odłączone fragmenty HCN⁺ pochodzą z pierścieni heterocyklicznych zawierających atomy azotu. Duża intensywność sygnału molekularnego świadczy o pewnej trwałości cząsteczki związku 3.2.3.

Widmo IR (KBr) badanego związku wykazało przy ok. 3100 cm⁻¹ obecność pasma drgań rozciągających C-H układu aromatycznego, szerokiego pasma 2500-3300 cm⁻¹, które przypisałem nałożonym drganiom rozciągającym zasocjowanej grupy O-H formy enolowej, N-H pirazolu i drganiom rozciągającym C-H grupy aldehydowej, oraz ~ 1640 cm⁻¹ - pasma drgań rozciągających grupy karbonylowej związanej wiązaniami wodorowymi. Widmo to przedstawiłem na rys. 12.

Na podstawie tych danych należałoby przypisać badanemu związkowi 3.2.3. strukturę przedstawioną na rys. 13, to jest aldehydu fenylo-(3-pirazolo [3,4-b]-5-fenylopirydyno)-octowego:

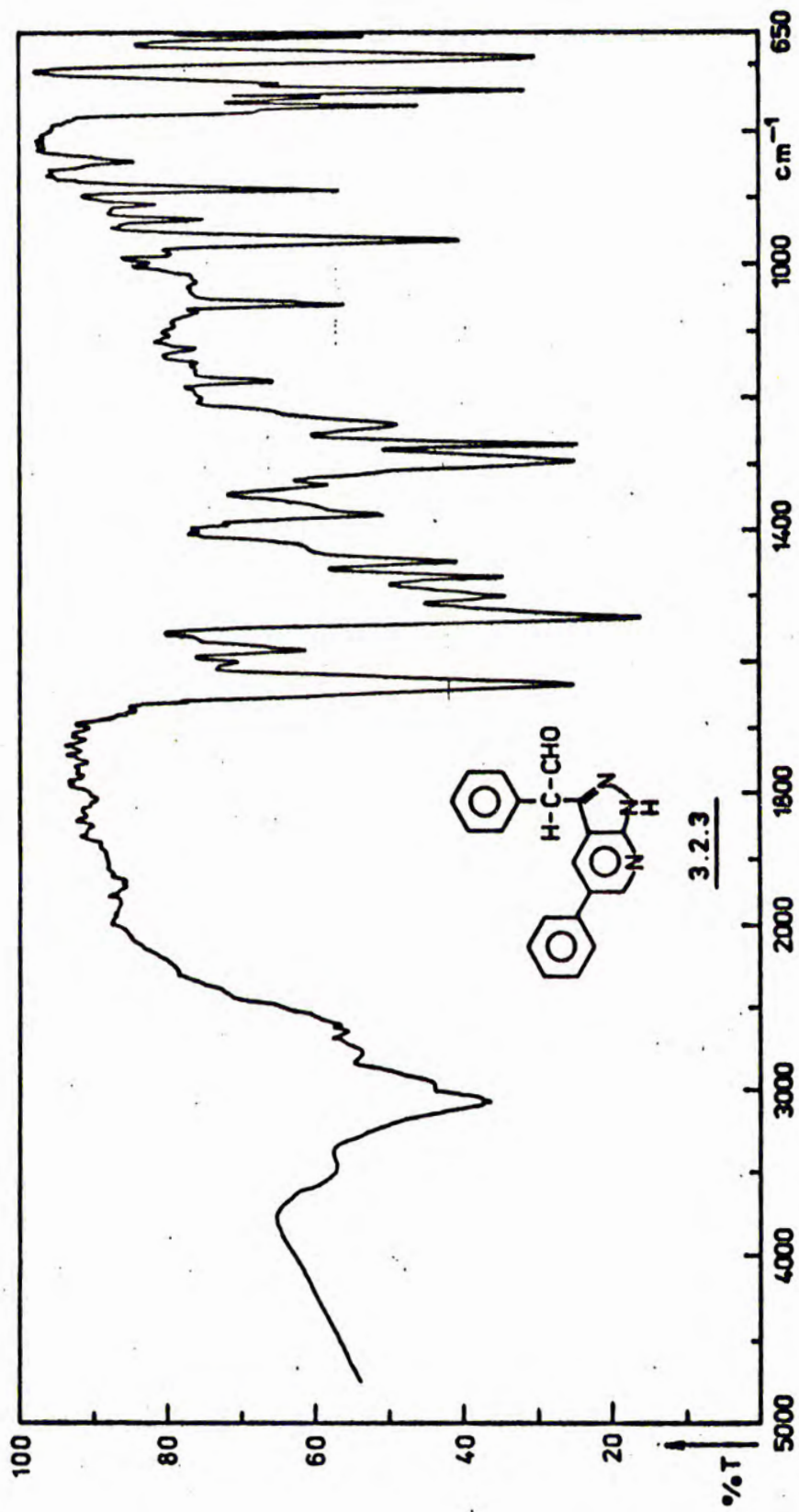


Rys. 13

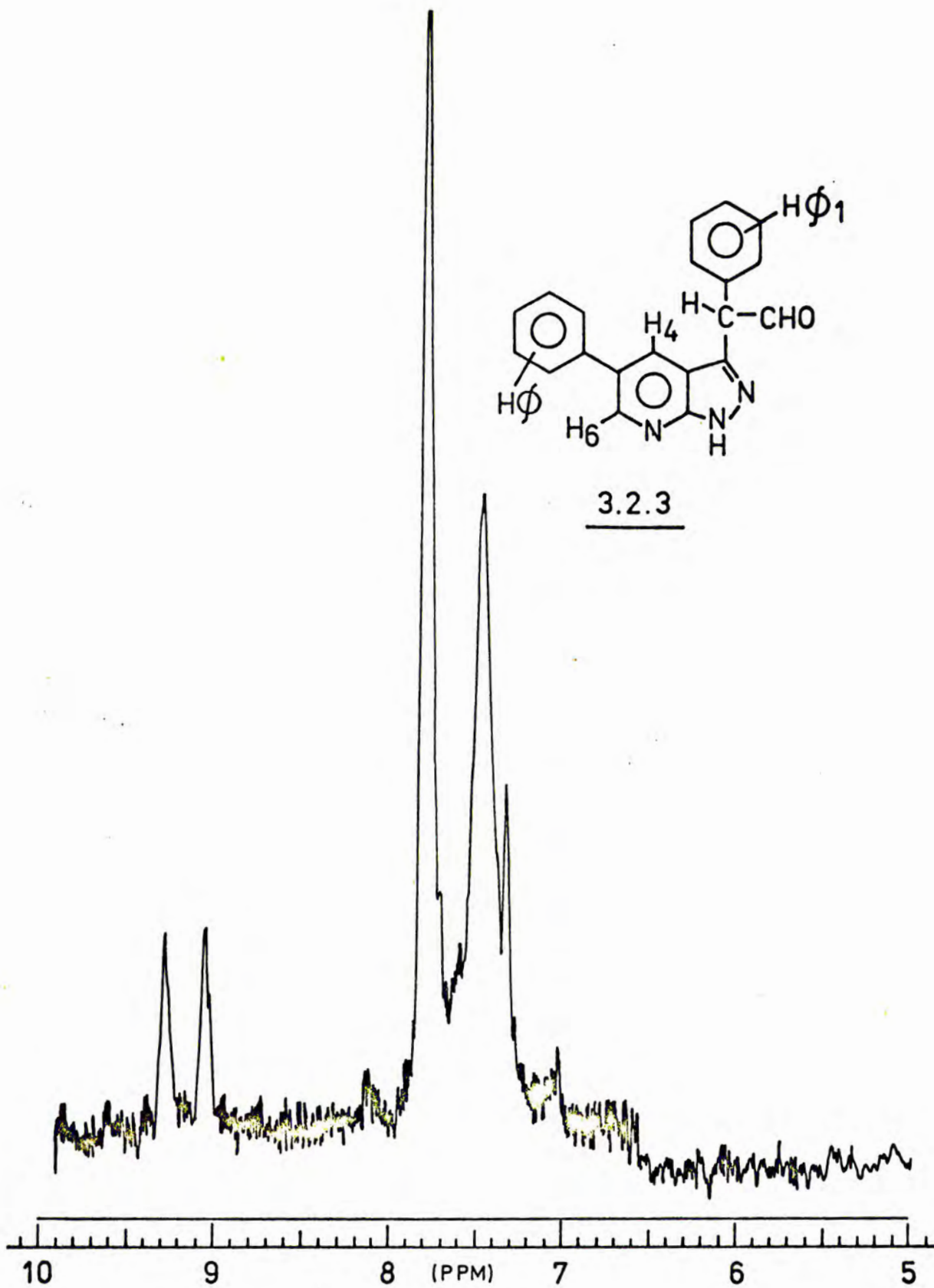
Wykonanie widma NMR było związane z trudnościami ze względu na słabą rozpuszczalność związku 3.2.3 w stosowanych w tej technice rozpuszczalnikach. Ostatecznie udało się wykonać widmo NMR w kwasie trójfluorooctowym w podwyższonej temperaturze (Rys. 14).

Widmo to, wykonane przy częstotliwości 60 MHz wykazało obecność siedmioprotonowego multipletu δ 7,3-7,6 ppm, który przypisałem protonom H₆, oraz H i H , pięcioprotonowego singletu przy

-CHO $\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}$



Rys. 12



Rys. 14

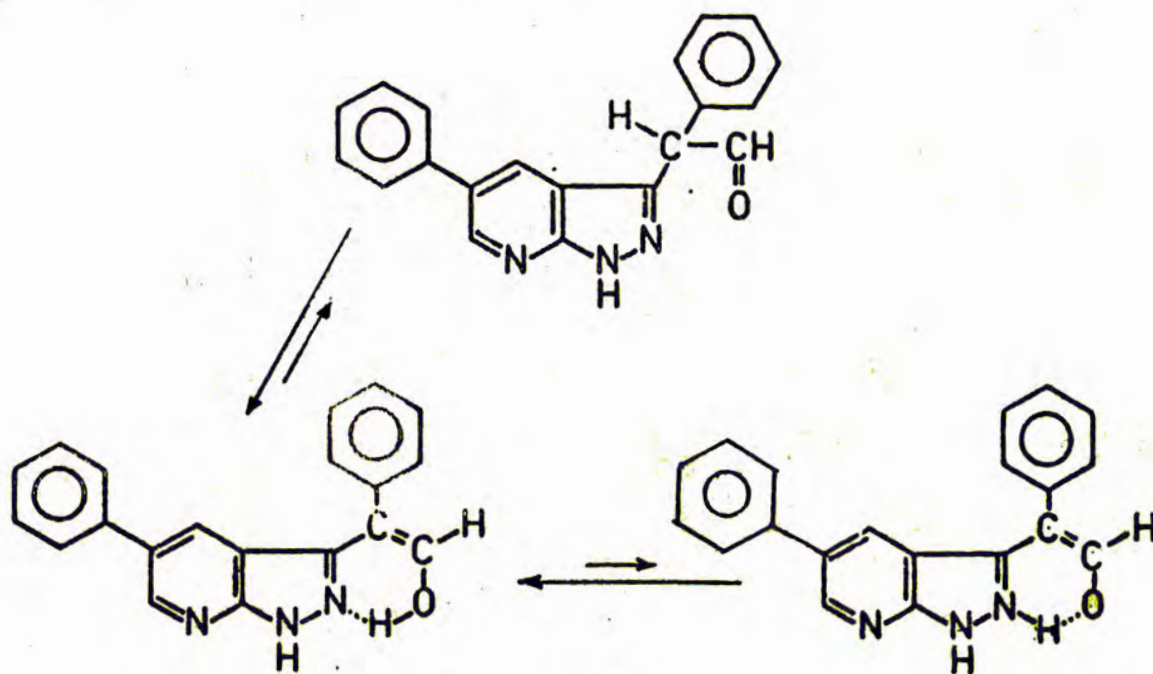
δ 7,8 ppm, który przypisałem protonom H_d , oraz dwóch. jednoprotonowych dubletów o stałej sprzężenia $J \sim 2$ Hz przy δ 9,0 ppm i δ 9,25 ppm, które przypisałem kolejno protonom H_4 i H_6 .

W celu potwierdzenia obecności grupy aldehydowej w strukturze związku 3.2.3 poddałem go próbie Tollensa, oraz reakcji z hydroksyloaminą. Wynik próby Tollensa (użyłem tu małej ilości związku 3.2.3 rozpuszczonego w etanolu) był pozytywny, aczkolwiek lustro srebrowe powstawało opornie i otrzymałem je dopiero po dwóch dniach przechowywania reagentów w temperaturze pokojowej. Kontrolna próba Tollensa wykonana dla związku 3.2.2 nie dała pozytywnego rezultatu. Próby otrzymania oksymu połączenia 3.2.3 prowadzone w dwumetyloformamidzie ze względu na słabą rozpuszczalność substratu, nie powiodły się i po reakcji wyodrębniłem niezmienny związek 3.2.3.

Mała reaktywność grupy aldehydowej omawianego związku wiąże się przypuszczalnie z przesunięciem równowagi na korzyść struktur tautomerycznych, które mogą być stabilizowane przez silne wiązania wodorowe wewnątrzcząsteczkowe, oraz przez oddziaływanie elektronów π podwójnego wiązania $C=C$ z pierścieniami aromatycznymi. Pewną rolę może tu też odgrywać zawada przestrzenna.

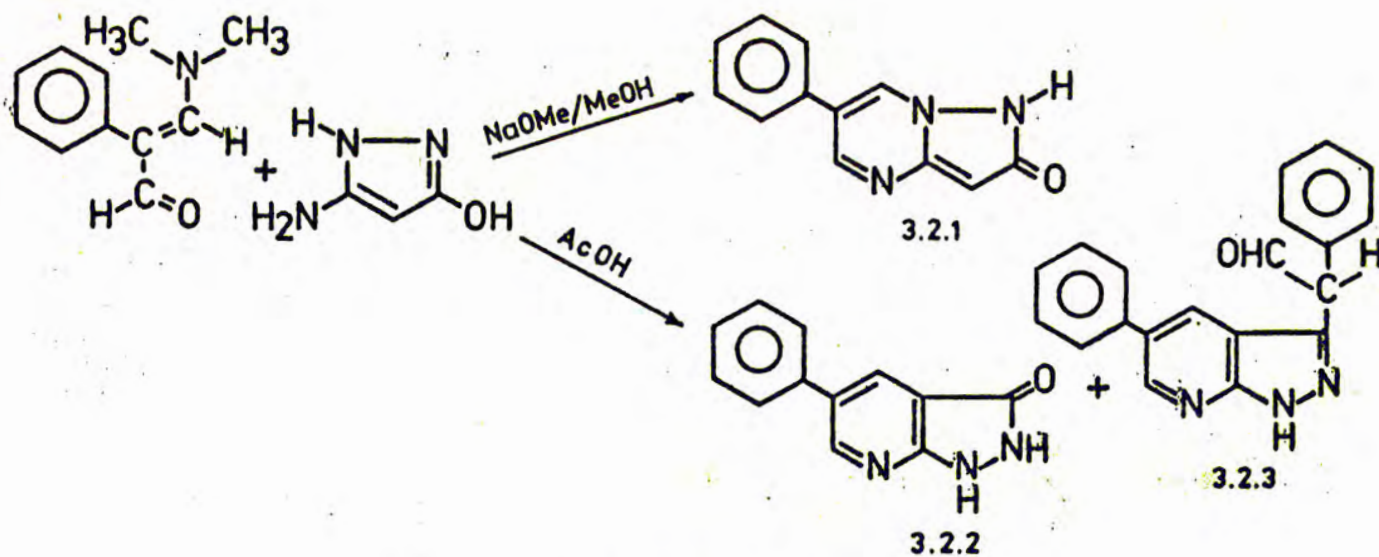
Możliwe struktury tautomeryczne przedstawiłem na rys. 15.

Opisana równowaga struktur tautomerycznych jest prawdopodobnie przyczyną odwracalnych zmian barwy związku 3.2.3 pod wpływem kwasów (kwas trójfluorooctowy i siarkowy - barwa fioletowa, kwas solny - czerwona). Zjawisko to może być związane z przesuwaniem równowagi na korzyść innej struktury tautomerycznej, niż w środowisku obojętnym, czy zasadowym, albo z odwracalnym protonowaniem związku 3.2.3 w środowisku kwaśnym.



Rys. 15

Wyniki przeprowadzonych kondensacji DMAFA (I) z 3-aminopirazolonem-5 (II) przedstawiłem na schemacie 3.2.I:



Schemat 3.2.I

W celu wyjaśnienia przebiegu kondensacji w środowisku kwasu octowego przeprowadziłem dodatkowo szereg prób.

Używając do reakcji substratów w różnym stosunku ilościowym, zauważyłem zmiany wydajności produktów, w zależności od tego stosunku (tabela 2A):

Tabela 3.2.A

Stosunek ilościowy II/I	Wydajność zw.3.2.2 (%)	Wydajność zw.3.2.3 (%)
1	38,9	21,8
2/1	68,5	5,6
1/2	7,5	83,3

(oznaczenia wg schematu 2.I)

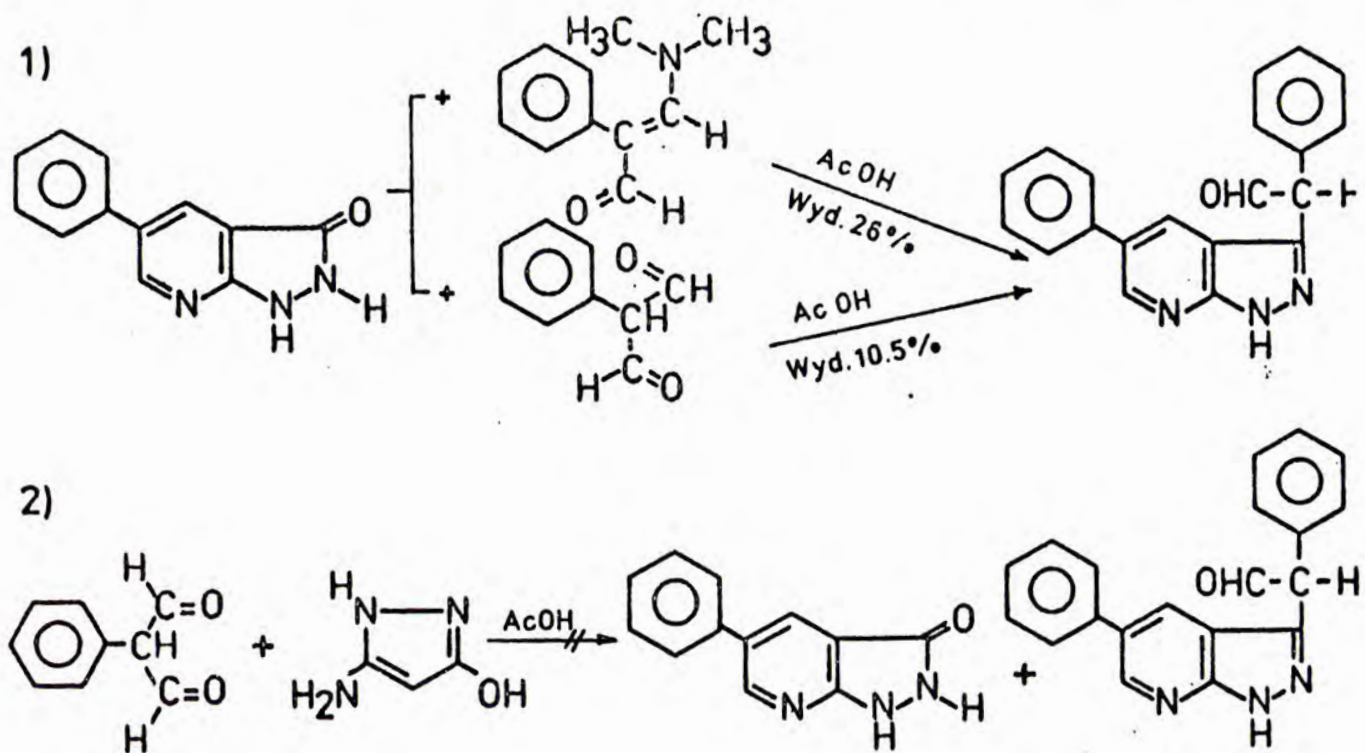
Wyniki tego doświadczenia pozwalają sądzić, że najpierw przebiega kondensacja I i II z wytworzeniem związku 3.2.2, a następnie przyłączenie do powstałego związku cząsteczki substratu I albo w postaci DMAFA (I), albo też w postaci dwualdehydu 2-fenylomalonowego powstałego przez hydrolizę I. Istnieje też możliwość wstępnego rozpadu wytworzonego aldehydu 2-fenylomalonowego na kwas mrówkowy i aldehyd fenylloctowy (opisanego przez Hilla i Torey'a^{129/} dla aldehydu nitromalonowego) i przyłączenia powstałego związku "in statu nascendi" do cząsteczki połączenia 3.2.2.

W celu wyjaśnienia przytoczonych rozważań przeprowadziłem następne doświadczenia, które pozwoliły określić bardziej szczegółowy przebieg reakcji.

Ogrzewanie w kwasie octowym związku 3.2.2 zarówno z DMAFA, jak i z aldehydem 2-fenylomalonowym prowadziło do otrzymania związku 3.2.3. Kondensacja aldehydu 2-fenylomalonowego z 3-aminopirazolo-5 w kwasie octowym różni się jednak od analogicznej kondensacji

z użyciem DMAFA. W tym przypadku nie otrzymałem związków 3.2.2 i 3.2.3, lecz niezidentyfikowane czerwone, nierozpuszczalne połączenia

Przeprowadzone doświadczenia uwidoczniliem na schemacie 3.2.II:



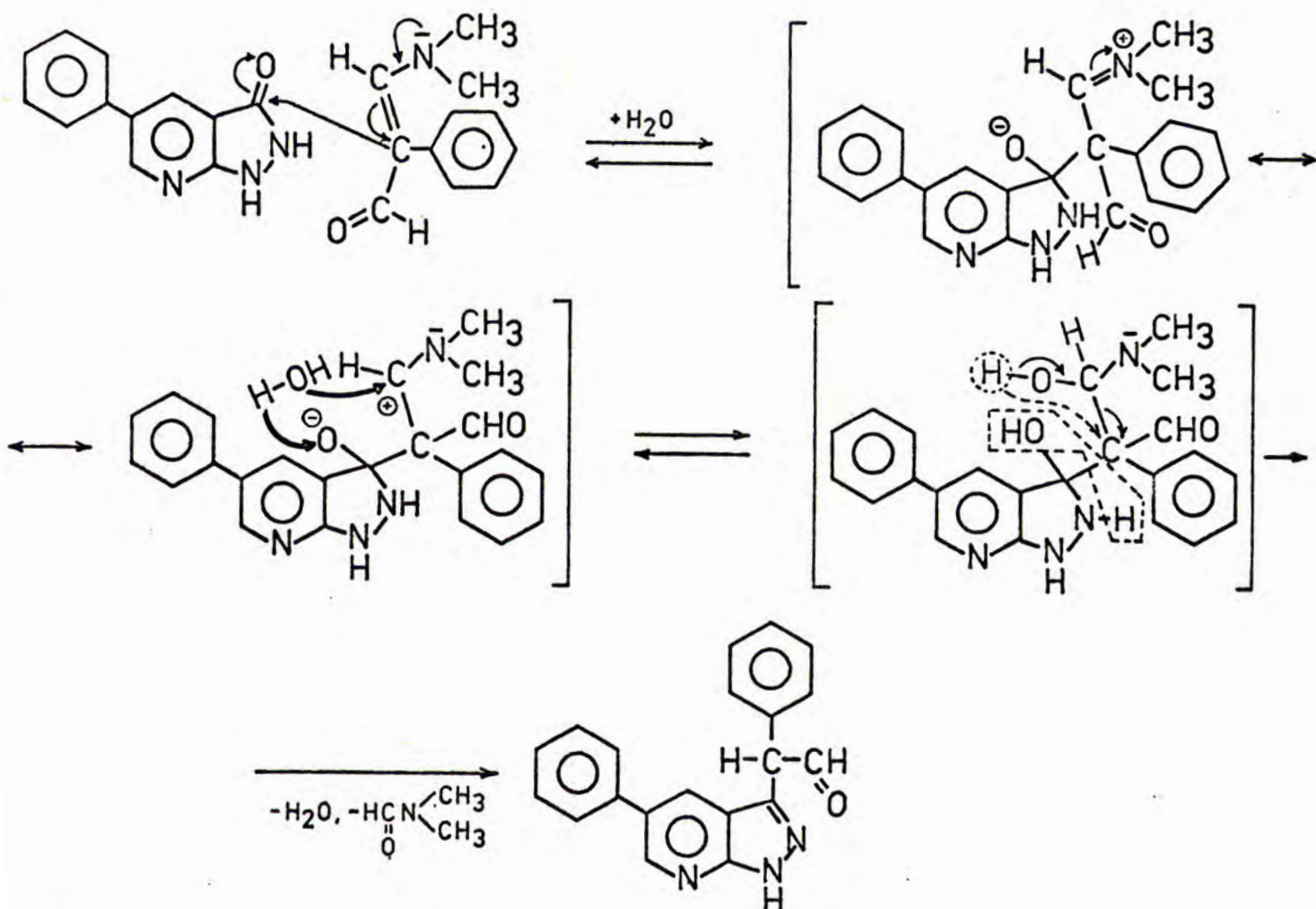
Schemat 3.2.II

Doświadczenie pierwsze potwierdza założony przebieg reakcji kondensacji 3-aminopirazolonu-5 z pochodnymi aldehydu 2-fenylomalonowego. Doświadczenie drugie wskazuje, że reakcja ta nie przebiega z aldehydem 2-fenylomalonowym, lecz z DMAFA.

Ogrzewanie aldehydu 2-fenylomalonowego lub DMAFA w kwasie octowym i następnie badanie chromatograficzne obu mieszanin reakcyjnych wykazało, że obydwa substraty pozostają niezmienione.

Badając mieszaniny reakcyjne po przeprowadzonych kondensacjach 3-aminopirazolonu-5 i połączenia 3.2.2 z DMAFA przy pomocy chromatografii gazowej, nie stwierdziłem obecności kwasu mrówkowego w tych mieszaninach.

Przytoczone obserwacje sugerują przebieg tworzenia się związku 3.2.3 w reakcji kondensacji 3-aminopirazolonu-5 i DMAFA w kwasie octowym wg sposobu przedstawionego na schemacie 3.2.III:

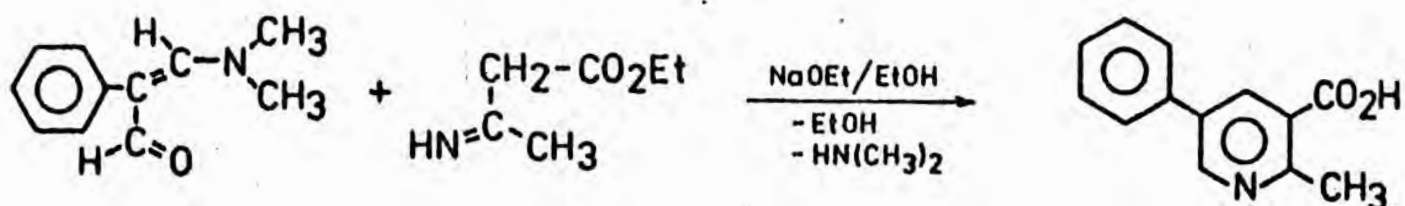


Schemat 3.2.III

W celu stwierdzenia, czy opisana reakcja przebiega również z innymi pochodnymi pirazolo[3,4-b]pirydyny ogrzewałem w kwasie octowym 3-okso-6-fenylpirazolo[3,4-b]pirydynę (3.3.10) z DMAFA. W tym przypadku nie otrzymałem jednak spodziewanego połączenia i z mieszaniny poreakcyjnej wyodrębniłem tylko wyjściowy związek 3.3.10.

Następną reakcją, której poddałem badaną DMAFA była kondensacja z β -aminokrotonianem etylu w obecności etanolanu sodowego w etanolu. W wyniku tej reakcji nie otrzymałem spodziewanego estru,

lecz wskutek hydrolizy grupy estrowej w zastosowanych warunkach kwas 2-metylo-5-fenylonikotynowy (3.2.4):



3.2.4

Widmo IR związku wykazało powyżej 1600 cm⁻¹ szerokie pasmo 2300-2600 cm⁻¹ drgań rozciągających OH i ~ 1730 cm⁻¹ pasmo drgań rozciągających C=O grupy karboksylowej.

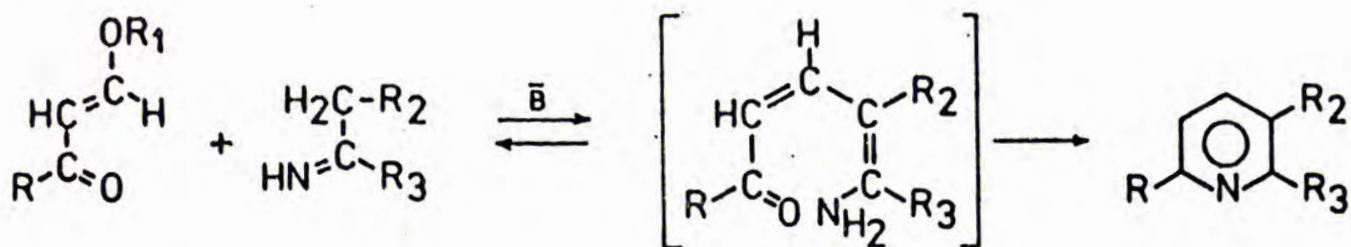
W analogicznej reakcji z DMAPA, jak wspomniałem uprzednio (rozdz.3.1) nie tworzyło się połączenie o tej budowie. W tym przypadku jest widoczna różnica w reaktywności pochodnych pirydylowych i fenylowych pozornie identycznego układu strukturalnego dwualdehydu malonowego.

3.3. Kondensacje 1-pirydylo i 1-fenyl-1,3-ketoaldehydów z pochodnymi kwasu cyjanooctowego. Synteza układów 2,3'- i 2,4'-dwupirydyli oraz 2-fenylpirydyny

Dla opisanych w rozdziałach 3.1 i 3.2 reakcji kondensacji pochodnych aldehydu malonowego z pochodnymi kwasu cyjanooctowego dane literaturowe są nieliczne. Reakcje kondensacji 1,3-ketoaldehydów z pochodnymi kwasu cyjanooctowego są natomiast opisane w literaturze znacznie szerzej.

Kondensacje tego typu przebiegają wg schematu 3.3.I:

Najczęściej reakcje te były prowadzone z użyciem soli sodowych odpowiednich 1,3-ketoaldehydów (R₁=Na) i amidu kwasu cyjanooctowego (R₂=CN, R₃=OH), w środowisku wodnym, w obecności octanu piperidyny.



Schemat 3.3.I

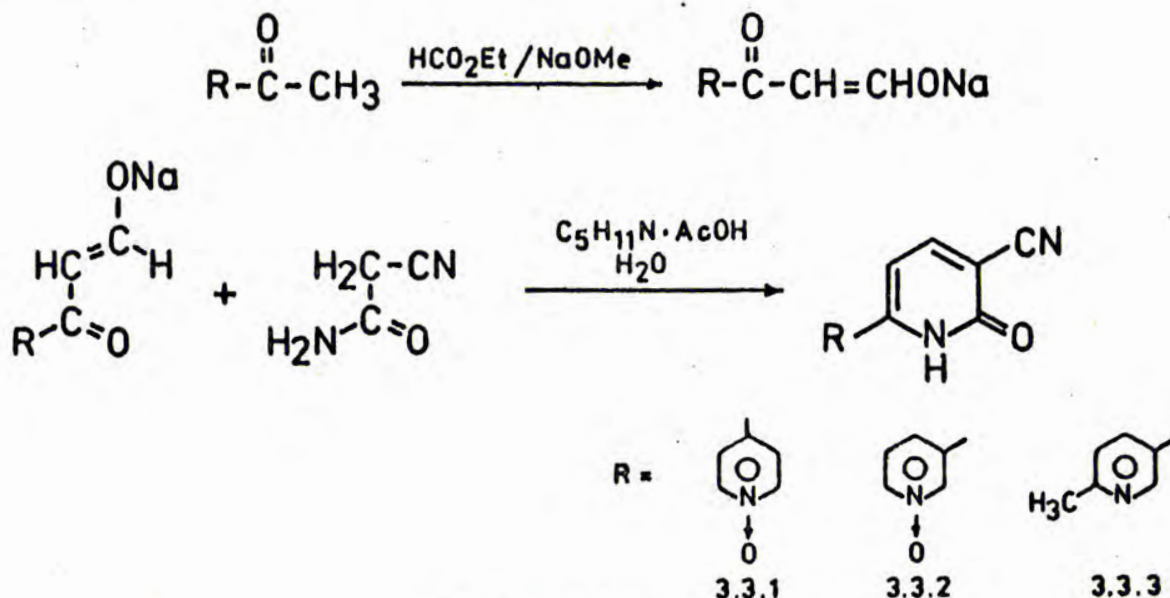
Tą metodą otrzymano szereg 6-alkilo-3-cyjanopirydonów-2 (R=alkil) 130-135/, a także 6-arylo-3-cyjanopirydonów-2 (R=aryl) 66-68/.

W 1972 i 1973 r. Lesher i Gruett^{41/} opublikowali patenty, w których po raz pierwszy opisali zastosowanie wspomnianej metody do otrzymania pochodnych 2,3'- i 2,4'-dwupirydyli przez kondensację aldehydów 3- i 4-pirydoilooctowych z amidem kwasu cyjanooctowego.

Wykorzystując wspomniane dane badałem możliwość syntezy podobnych układów dwupirydylowych zawierających w pozycji - 6 N-tleno-3-pirydyli, N-tleno-4-pirydyli i 6-metylo-3-pirydyli. Wymienione pochodne N-tlenkowe dwupirydyli były już otrzymane przez wspomnianych autorów^{41/} w wyniku reakcji pochodnych dwupirydyli z nadkwasami. Natomiast metoda otrzymania tych związków przez formylowanie N-tlenków acetylopirydyn, a następnie kondensację powstałych 1,3-ketoaldehydów zawierających funkcję N-tlenkową z pochodnymi kwasu cyjanooctowego nie była dotychczas badana.

N-tlenki acetylopirydyn otrzymane wg Kanno^{136/}, a 6-metylo-3-acetylopirydynę wg Benary i Psille^{61/} poddałem kondensacji Claisena z mrówczanem etylu w obecności metanolanu sodowego w eterze etylowym, w wyniku czego otrzymałem sole sodowe odpowiednich 1,3-ketoaldehydów. Połączenia te kondensowałem następnie z amidem kwasu cyjanooctowego.

Sposób otrzymania pochodnych 2,4'- i 2,3'-dwupirydyli (3.3.1-3.3.3) przedstawiłem na schemacie 3.3.II:



Schemat 3.3.II

Wydażności otrzymanych pochodnych 3.3.1 i 3.3.2 (20-25%) były niższe, aniżeli wydażność odpowiednich dwupirydyli nie zawierających funkcji N-tlenkowej, opisanych w patentach^{41/}. Natomiast związek 3.3.3 otrzymałem z wydażnością ok.50%. Obniżenie wydażności następuje w tych przypadkach przypuszczalnie na etapie otrzymania soli sodowych pochodnych N-tlenkowych 1,3-ketoaldehydów, które - ze względu na ich nietrwałość - użyłem do kondensacji w postaci nieoczyszczonej (surowej).

Widma IR (KBr) otrzymanych związków 3.3.1-3.3.3 wykazały istnienie ok.3100 cm⁻¹ pasma drgań rozciągających C-H układu aromatycznego, ok. 2300-3000 cm⁻¹ pasma drgań rozciągających zasocjowanych grup N-H i O-H pirydonu, ok. 2230 cm⁻¹ pasma drgań rozciągających i od 1640-1680 cm⁻¹ pasma drgań rozciągających C=O pirydonu.

Widma związków 3.3.1 i 3.3.2 wykazały dodatkowo istnienie drgań rozciągających grupy N-tlenkowej ok.1210-1230 cm⁻¹. Mała intensywność

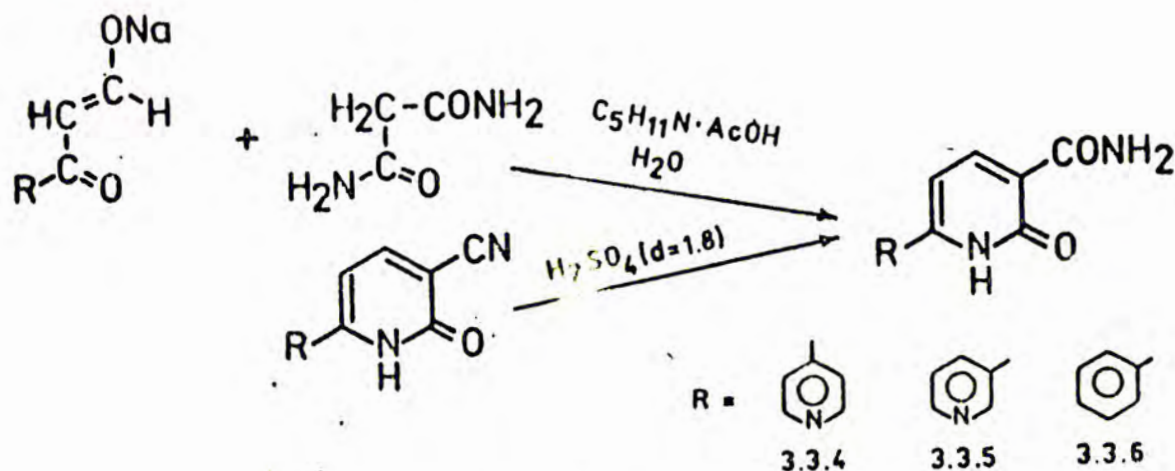
ność pasma drgań rozciągających C=O w widmie związku 3.3.1 może świadczyć o przesunięciu równowagi na korzyść formy hydroksylowej tego połączenia.

Opisane w literaturze kondensacje aldehydów benzoilo- i pirydoilooctowych były prowadzone jedynie z amidem kwasu cyjanooctowego. W celu zbadania kondensacji tych 1,3-ketoaldehydów z innymi komponentami użyłem do reakcji dwuamid kwasu malonowego i hydrazyd kwasu cyjanooctowego.

Kondensację z dwuamidem kwasu malonowego przeprowadziłem dla 1,3-ketoaldehydów otrzymanych wg wspomnianych wcześniej patentów 41,68/ w których R=Ph, 3Py i 4Py, w środowisku wodnym, w obecności octanu piperydyny. W celu potwierdzenia budowy otrzymanych połączeń poddałem reakcji hydrolizy do amidów przez ogrzewanie w stężonym kwasie siarkowym odpowiednio, opisane w literaturze^{41,68/} 3-cyano-6-fenyl- lub pirydylo-pirydony-2.

Otrzymane w wyniku obu reakcji połączenia 3.3.4-3.3.6 okazały się identyczne.

Przeprowadzone reakcje przedstawiłem na schemacie 3.3.III:



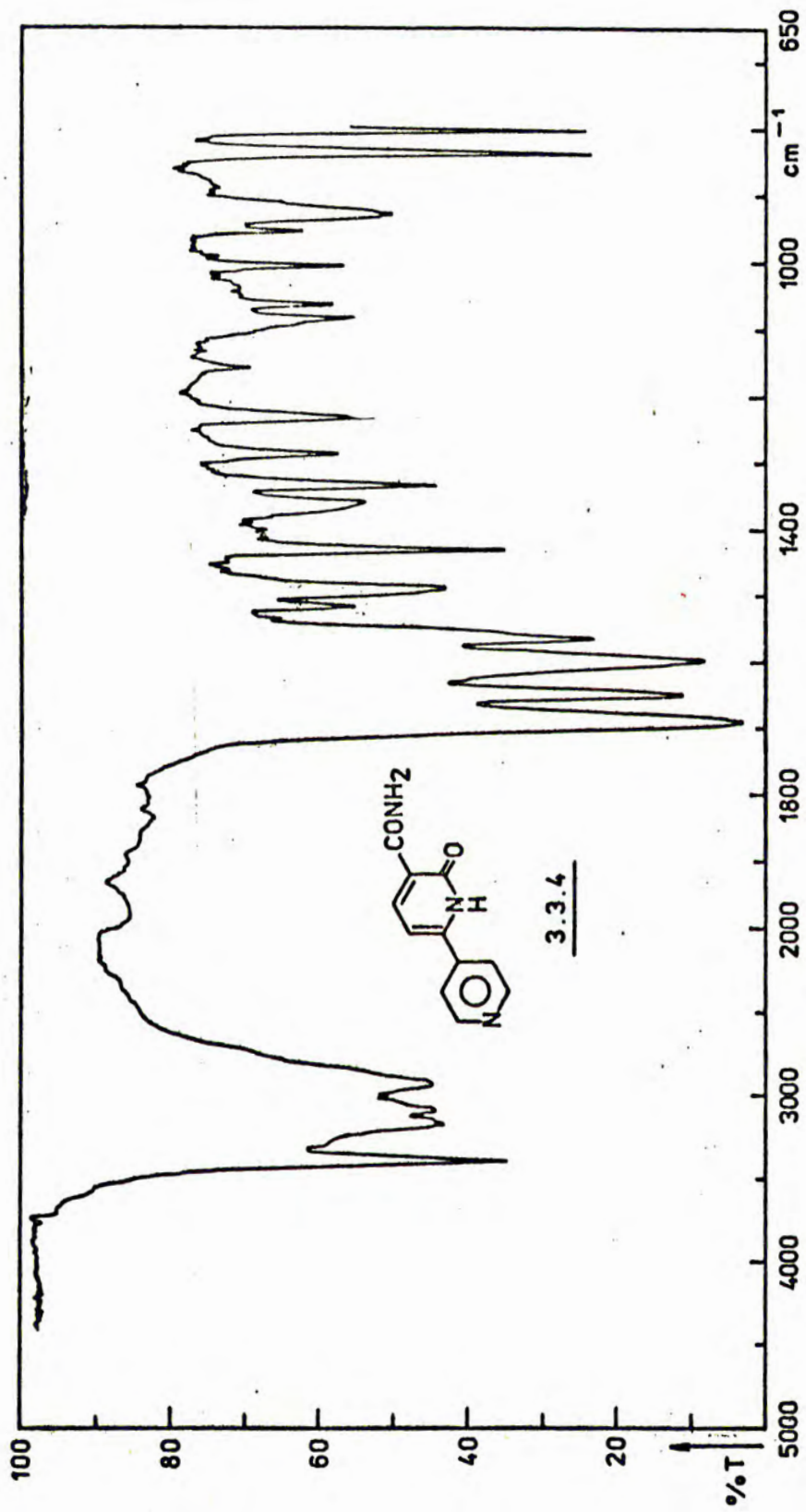
Schemat 3.3.III

Kondensacja z dwuamidem kwasu malonowego przebiegała z dużo mniejszą wydajnością (6-15%), niż podobne kondensacje z amidem kwasu cyjanooctowego (~50%). Niska wydajność tej kondensacji jest przypuszczalnie spowodowana małą aktywnością grupy metylenowej w cząsteczce dwuamidu kwasu malonowego, co może wpływać niekorzystnie na szybkość reakcji przyłączenia Michaela.

Widma IR (KBr) amidów 3.3.4-3.3.6 wykazały - obok pasm charakterystycznych dla układu pirydony - obecność pasm ok. 3200 cm^{-1} i 3400 cm^{-1} , które pochodzą od drgań rozciągających N-H grupy amidowej, oraz ok. $1680-1700\text{ cm}^{-1}$ - pasma drgań rozciągających C=O grupy amidowej (rys.16).

Kolejną reakcję kondensacji 1,3-ketoaldehydów przeprowadziłem z hydrazidem kwasu cyjanooctowego. Ze względu na środowisko reakcji (woda) i katalizator (octan piperidyny) nie mogła tu zachodzić wstępna cyklizacja hydrazidu kwasu cyjanooctowego do 3-aminopirazonu-5, jak w przypadku opisanym w rozdziale 3.1. Korzystając z tego faktu, a także z doświadczeń Bieda i Meyera^{99/}, którzy w wyniku kondensacji 1,3-dwuketonów z hydrazidem kwasu cyjanooctowego w środowisku zasadowym otrzymali szereg 1-amino-3-cyjanopirydonów-2, zamierzalem otrzymać 6-fenyl- i 6-pirydylopirydyny o podobnej strukturze.

Po przeprowadzeniu reakcji kondensacji szeregu 1,3-ketoaldehydów (R=4Py, 3Py, 6Me 3Py, Ph) z hydrazidem kwasu cyjanooctowego, w środowisku wodnym w obecności octanu piperidyny otrzymałem połączenia 3.3.7-3.3.10 o identycznym składzie jak założone 1-amino-3-cyjanopirydony-2, jednak analiza widm IR otrzymanych związków nie wykazała ani obecności pasm drgań rozciągających $C\equiv N$, ani pasm drgań rozciągających NH_2 . Obecne były natomiast w widmach szerokie pasma



Rys. 16

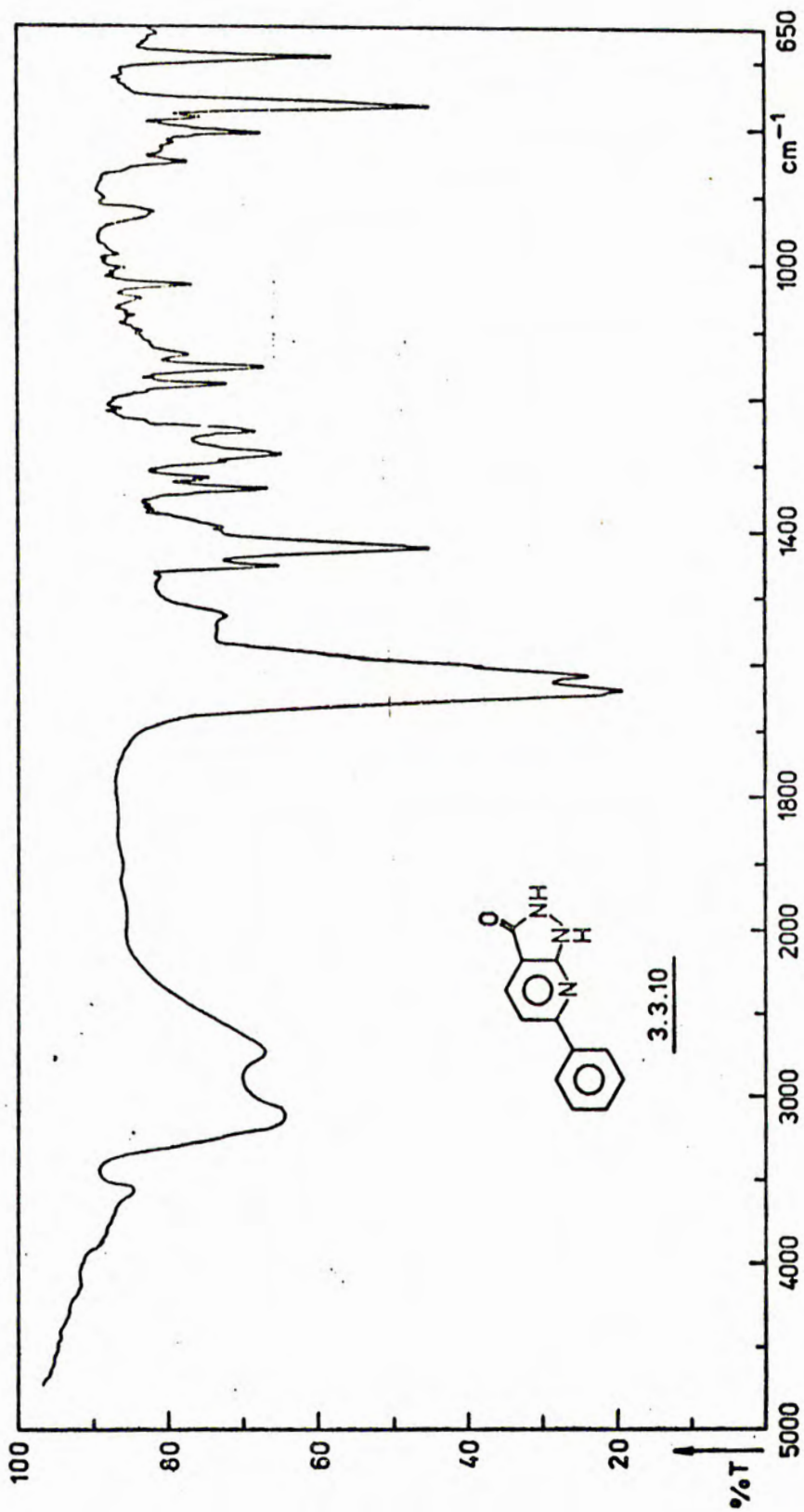
2200-3400 cm^{-1} drgań rozciągających NH i OH, oraz złożone pasma 1600-1670 cm^{-1} drgań rozciągających C=O, C=N, C=C i deformacyjnych N-H, wskazujące na strukturę pirazolo-pirydyny lub -pirymidyny. Widmo IR związku 3.3.10 przedstawiłem na rys. 17.

W celu dodatkowego potwierdzenia struktury przeprowadziłem również reakcje kondensacji soli sodowych 1,3-ketoaldehydów (R=4Py, 3Py) z solą sodową 3-aminopirazolonu-5 w środowisku wodnym, w obecności piperidyny, a także reakcje 2-chloro-3-cyano-6-pirydylopirydyń i 2-chloro-6-pirydylonikotynianów metylu (sposób otrzymania tych związków podałem w rozdziale następnym) z hydrazyną w etanolu. We wszystkich przypadkach otrzymałem połączenia identyczne, jak w reakcji kondensacji odpowiednich 1,3-ketoaldehydów z hydrazidem kwasu cyjanooctowego.

Rozstrzygnięcia między dwiema możliwymi strukturami - pirazolo-[3,4-b]pirydyny i pirazolo-[1,5-a]pirymidyny - dokonałem na podstawie widm NMR.

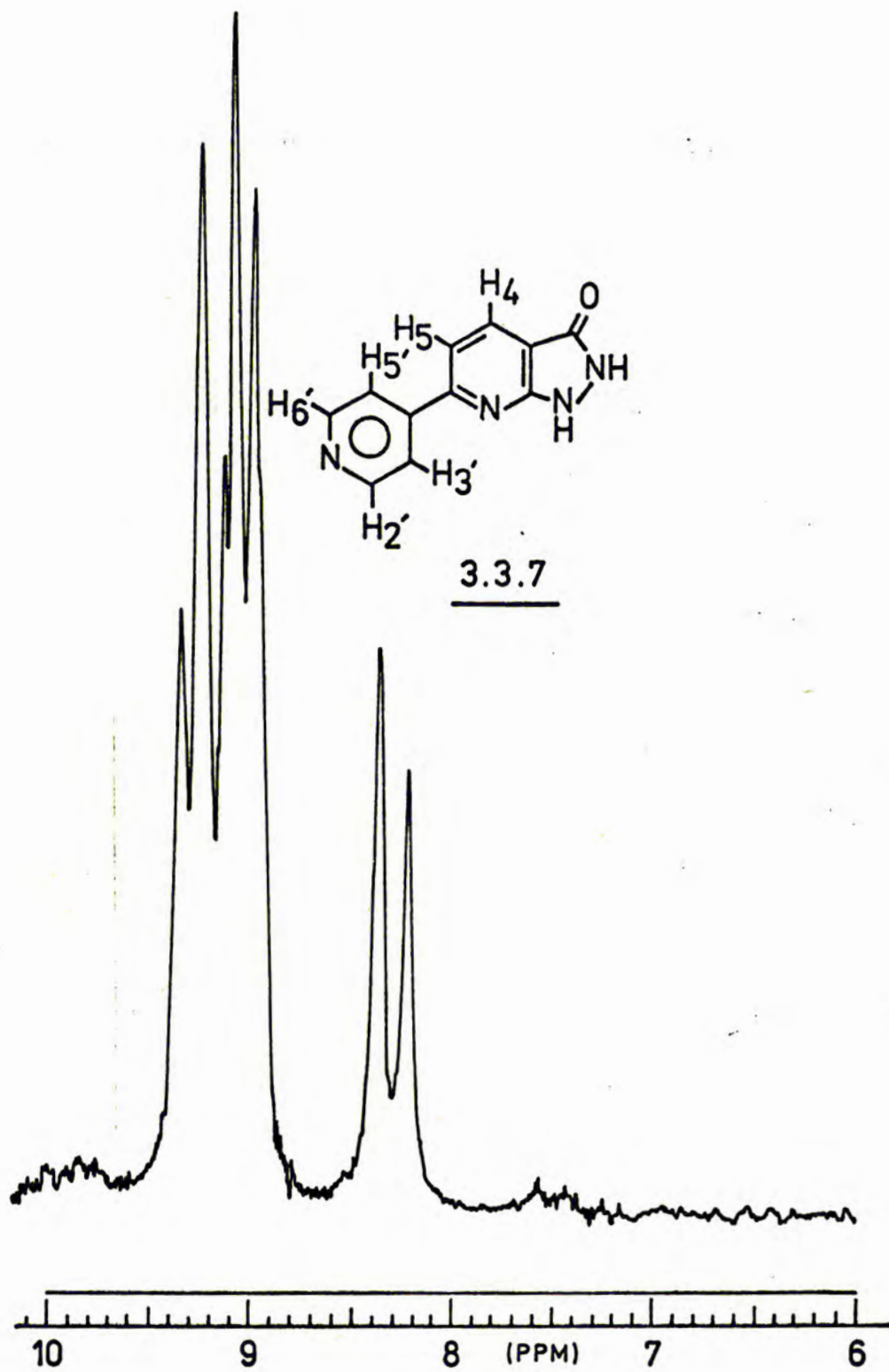
Najbardziej czytelne jest widmo związku 3.3.7, otrzymanego przez kondensację 4-pirydoiloacetaldehydu z hydrazidem kwasu cyjanooctowego, które przedstawiłem na Rys. 18.

Widmo to, wykonane w kwasie trójfluorooctowym przy częstotliwości 60 MHz wykazało przy δ 8,3 ppm obecność jednoprotowego dubletu o stałej sprzężenia $J \sim 8$ Hz, który przypisałem protonowi H_5 i multipletu odpowiadającego 5-6 protonom, w którym wyróżniłem przy $\delta \sim 9,0$ ppm dublet o stałej sprzężenia $J \sim 8$ Hz odpowiadający protonowi H_4 i dwa dublety o stałej sprzężenia $J \sim 6$ Hz przy δ 9,1 ppm i δ 9,3 ppm. Oba dublety przypisałem kolejno protonom H_3' , H_5' i H_2' , H_6' . Brak sygnału δ 6,5-7 ppm pochodzącego od protonu związanego z atomem węgla pierścienia pirazolonu świadczą jednoznacznie,



3.3.10

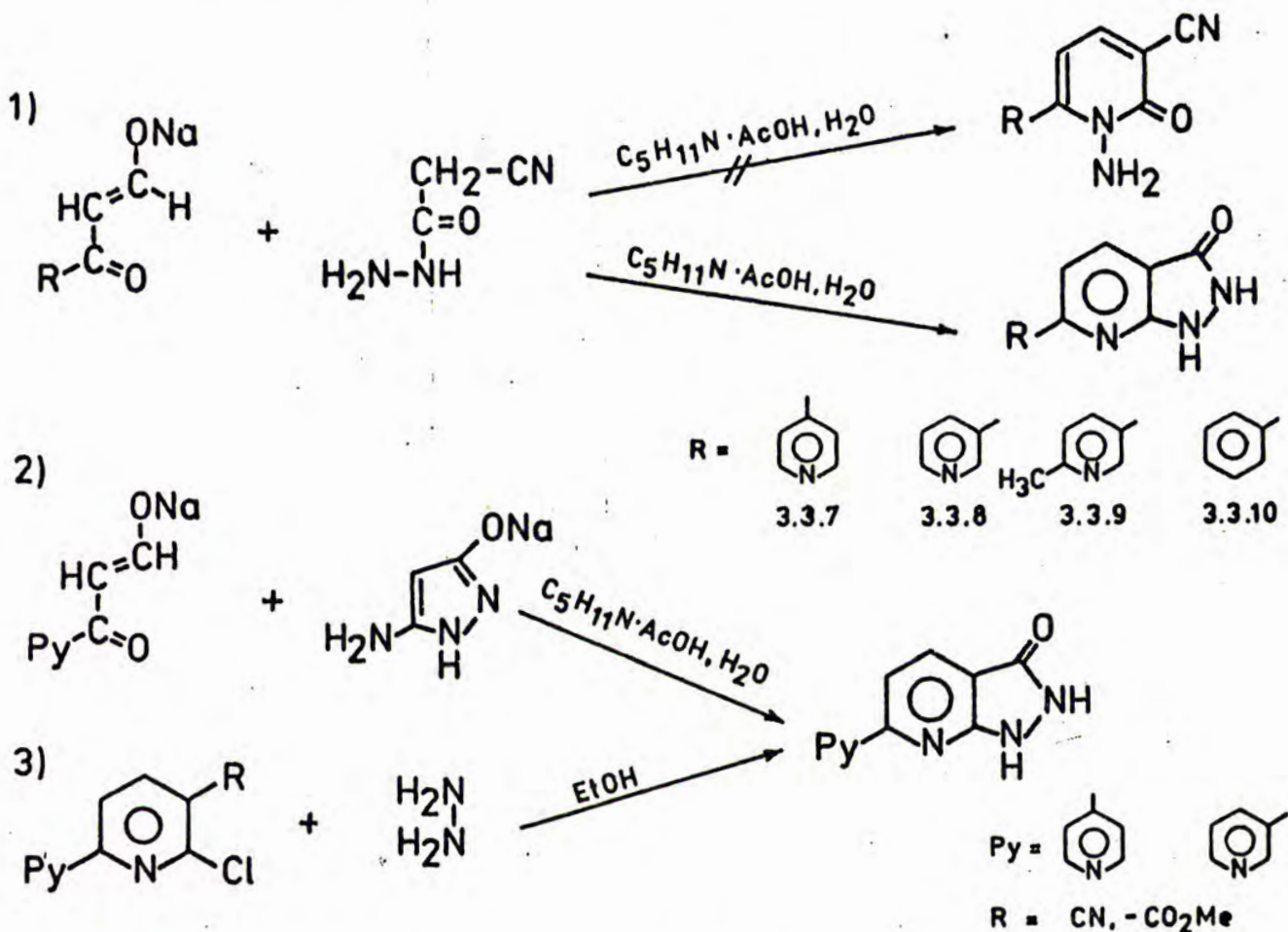
Rys. 17



Rys. 18

że omawiane związki mają strukturę 3-okso-6- podstawionych pirazolo-
[3,4-b] pirydyn.

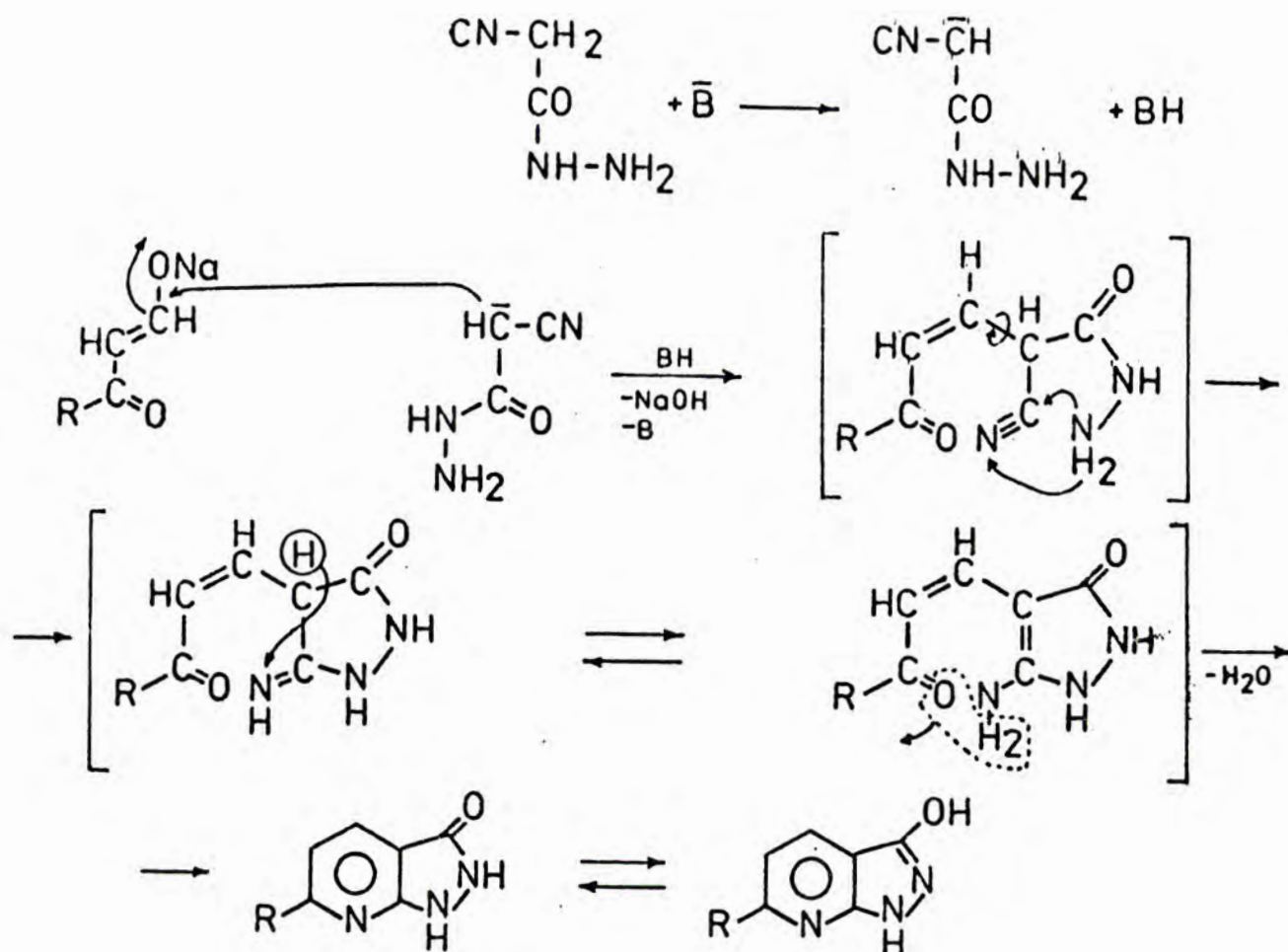
Wyniki przeprowadzonych reakcji ilustruje schemat 3.3.IV:



Schemat 3.3.IV

Związek 3.3.10 został już wcześniej otrzymany przez Dornowa i Siebrechta^{94/} na drodze kondensacji benzoiłoacetaldehydu z cyklicznym 3-aminopirazolonem-5.

Wykluczając możliwość wstępnej cyklizacji hydrazynu kwasu cyjanooctowego do 3-aminopirazolonu-5 w zastosowanych warunkach musiałem rozpatrzyć odmienny przebieg omawianej kondensacji, który przedstawiłem na schemacie 3.3.V:



Schemat 3.3.v

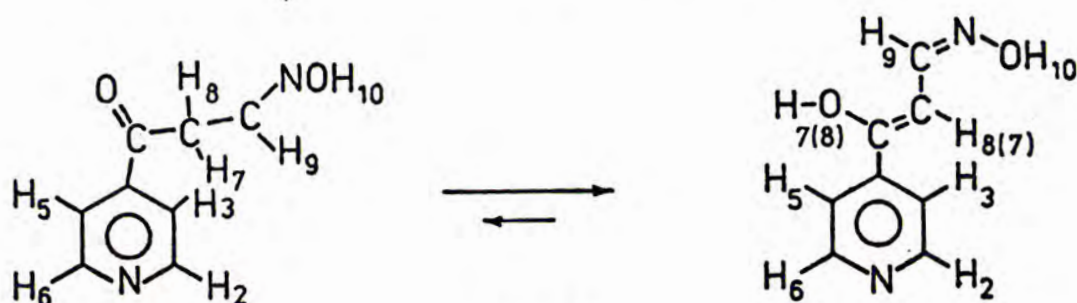
W celu scharakteryzowania badanych w tym rozdziale pirydoiloacetaldehydów, poddałem reakcji z hydroksyloaminą 4-pirydoiloacetaldehyd według sposobu zastosowanego przez Claisena i Stocka^{137/} dla benzoiloacetaldehydu. Otrzymałem z małą wydajnością krystaliczny monooksym (3.3.11). Związek ten posiada w widmie masowym sygnał podstawowy przy $m/e = 106$, co zgodnie z zasadami fragmentacji wskazuje na powstawanie jonu $4\text{Py} - \text{C}\equiv\text{O}^+$. Pozwoliło mi to na stwierdzenie, że hydroksyloamina reaguje z grupą aldehydową, a nie z grupą ketonową związku.

Widmo IR (KBr) połączenia 3.3.11 wykazało istnienie pasma

ok. 3100 cm^{-1} , które przypisałem drganiom rozciągającym C-H pierścienia pirydyny, szerokiego pasma $2400\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ odpowiadającego drganiom rozciągającym O-H, oraz pasma $1600\text{--}1620\text{ cm}^{-1}$ pochodzącego od drgań rozciągających C=C i C=N pierścienia pirydyny.

Niemal całkowity brak pasma grupy karbonylowej w widmie pozwala przypuszczać, że forma enolowa związku 3.3.11 jest w przewadze.

Strukturę związku 3.3.11 przedstawiłem na rys.19:



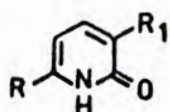
Rys. 19

Widmo NMR związku 3.3.11 wykonane w DMSO przy częstotliwości 60 MHz wykazało istnienie przy $\delta \sim 8,7$ ppm dwóch dubletów o różnej intensywności, przesuniętych wzajemnie o ok. 2 Hz. Oba te dublety posiadają stałą sprzężenia $J = 6$ Hz i przypisałem je parze protonów H_2 , H_6 w mieszaninie tautomerów I i II. Przy $\delta \sim 7,6$ ppm wystąpił w widmie multiplet odpowiadający nieco mniej, niż czterem protonom, który po dodaniu ciężkiej wody odpowiada tylko trzem protonom. W multiplicie tym wyróżniłem dwie pary identycznych, przesuniętych o ok. 2 Hz dubletów o stałej sprzężenia $J = 6$ Hz, które przypisałem protonom H_3 i H_5 w mieszaninie tautomerów I i II. Pozostałe protony, którym odpowiada ten multiplet, to prawdopodobnie protony H_9 i H_7 lub H_8 . Inne sygnały w widmie, to poszerzony singlet przy $\delta \sim 3,6$ ppm odpowiadający nieco mniej, niż jednemu protonowi, który przypisałem protonowi H_8 (H_7) grupy winylowej w tautomerze II, oraz singlet przy

$\delta \sim 2,1$ ppm, który przypisałem parze protonów H_7 , H_8 grupy metylenowej tautomeru I. Całkowanie wykazuje dziesięciokrotnie mniejszą intensywność sygnału protonów grupy metylenowej, niż sygnału protonu grupy winylowej, co również wskazuje na przewagę formy enolowej związku.

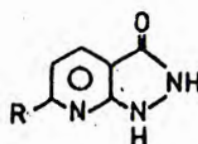
Otrzymane pochodne pirydopirydonów i pirazolo [3,4-b] pirydyny zestawilem w tabelach 3.3.A i 3.3.B.

Tabela 3.3.A



R	R ₁	Nr zw.
N→ O4-Py	CN	3.3.1
N→ O3-Py	CN	3.3.2
6-Me-3-Py	CN	3.3.3
4-Py	CONH ₂	3.3.4
3-Py	CONH ₂	3.3.5
Ph	CONH ₂	3.3.6

Tabela 3.3.B



R	Nr zw.
4-Py	3.3.7
3-Py	3.3.8
6-Me-3-Py	3.3.9
Ph	3.3.10

3.4. Przemiany chemiczne pochodnych 6-fenylopirydyny i dwupirydyli

3.4.1. Synteza pochodnych kwasu 2-chloro-6-fenylonikotynowego i 2-chloro-5-i 6-pirydylonikotynowego

W celu zbadania możliwości wykorzystania otrzymanych uprzednio pochodnych dwupirydyli i 6-fenylopirydyny poddałem je przemianom, które miały prowadzić do uzyskania skondensowanych układów hetero-

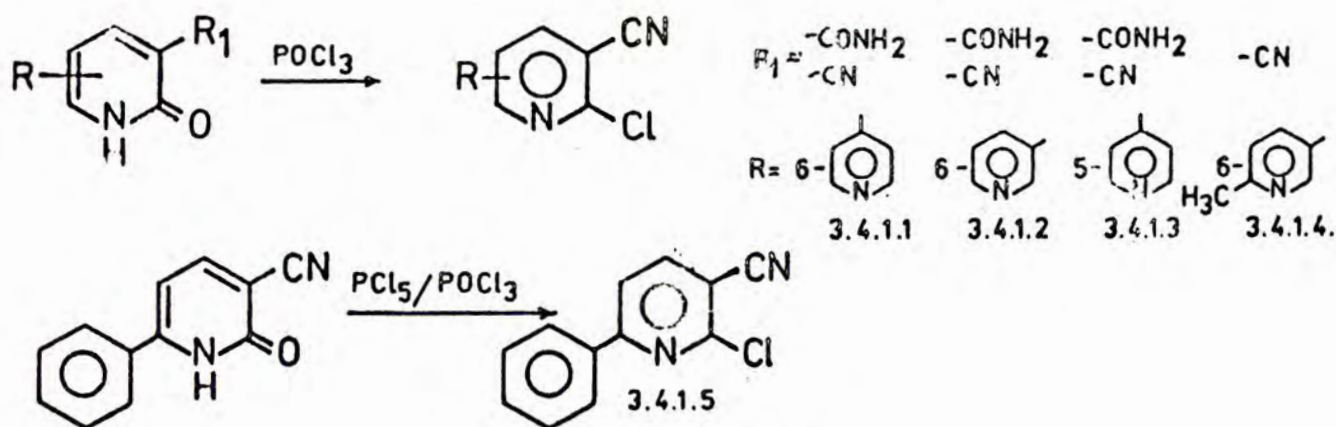
cyklicznych. Układy te zamierzałem następnie poddać wstępnej ocenie farmakologicznej.

W wyniku chlorowania pod ciśnieniem w tlenochlorku fosforu pochodnych amidu kwasu 2-hydroksynikotynowego (3.1.2; 3.3.4; 3.3.5) otrzymałem z dobrą wydajnością odpowiednie 2-chloro-3-cyano-5- lub 6- podstawiłone pirydyny 3.4.1.1; 3.4.1.2; 3.4.1.3, zatem podczas ogrzewania w tlenochlorku fosforu obok wymiany grupy hydroksylowej na atom chloru w pozycji - 2 - pirydyny zachodziło również odwodnienie grupy amidowej użytych połączeń i przekształcenie jej w grupę cyjanową. Przemiana amidów w cyjanki pod wpływem ogrzewania w tlenochlorku fosforu była już obserwowana wcześniej przez wielu badaczy^{138-142/}.

Przez chlorowanie w tych samych warunkach pochodnych 3-cyano-5- lub 6-pirydylopirydonów-2 otrzymałem również odpowiednie pochodne 2-chloro-3-cyjanopirydyny (3.4.1.1-3.4.1.4).

Chlorowanie 3-cyano-6-fenylpirydonu-2 przeprowadziłem stosując mieszaninę pięciochlorku fosforu z tlenochlorkiem fosforu, w wyniku czego otrzymałem chloropochodną 3.4.1.5.

Opisane reakcje przedstawiłem na schemacie 3.4.1.I:



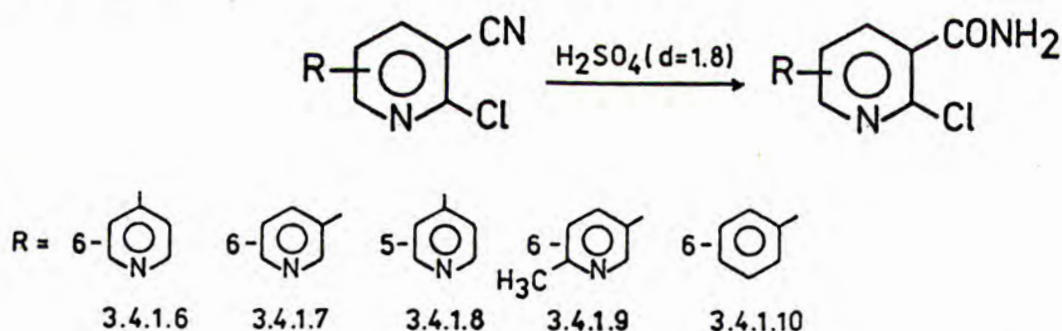
Schemat 3.4.1.I

Widma IR (KBr) połączeń 3.4.1.1-3.4.1.5 wykazały powyżej 1600 cm^{-1} tylko pasmo 3000-3100 cm^{-1} drgań rozciągających C-H układu aromatycznego, oraz ok. 2250 cm^{-1} pasmo drgań rozciągających C≡N.

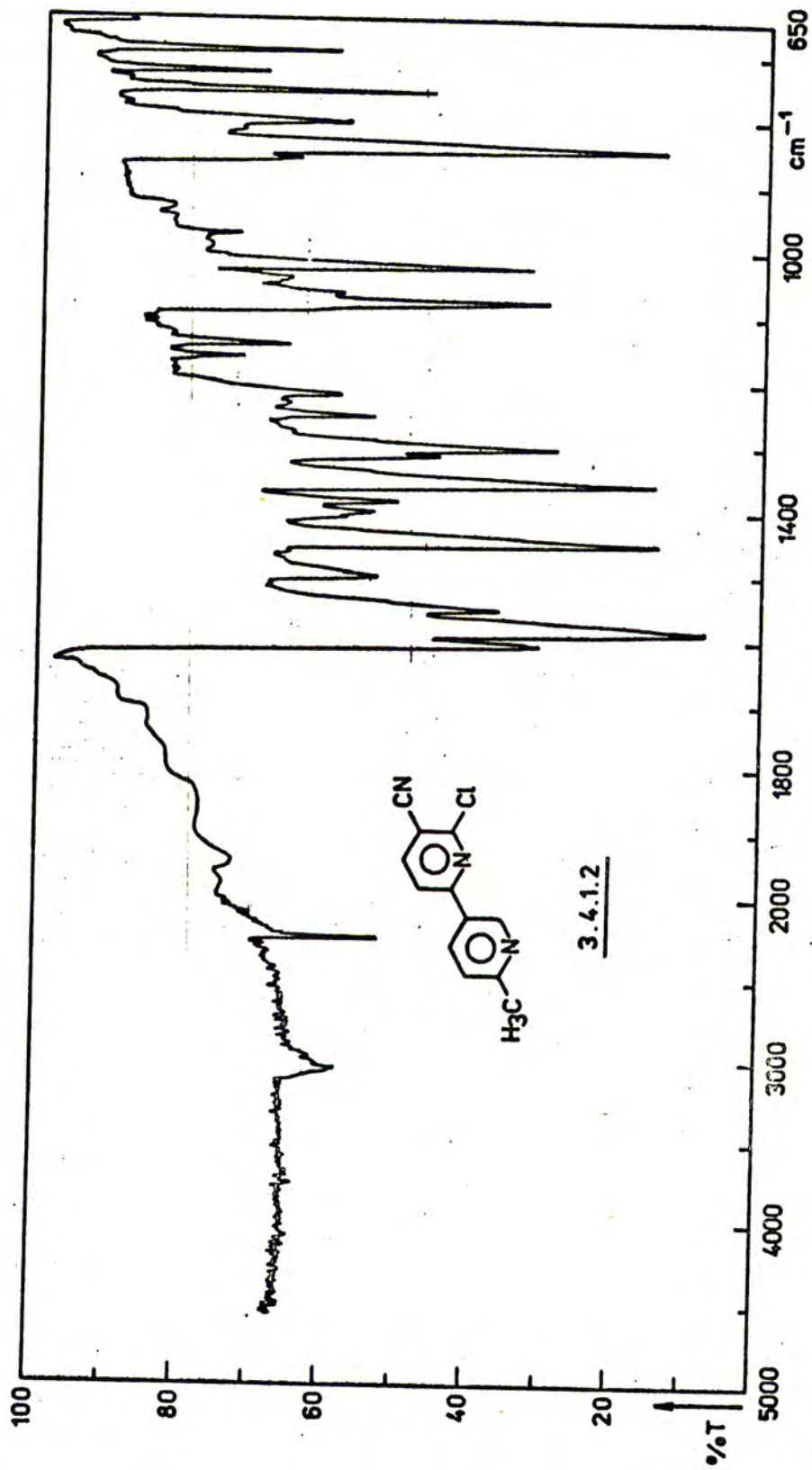
Przykładowe widmo IR związku 3.4.1.2 przedstawiłem na rys. 20.

W celu zbadania możliwości hydrolizy grupy cyjanowej z zachowaniem atomu chloru w pozycji - 2 - pirydyny w otrzymanych pochodnych 3.4.1.1-3.4.1.5, zastosowałem ogrzewanie w stężonym kwasie siarkowym (d, 1,8) w temperaturze 100°, chcąc uzyskać odpowiednie amidy. Zastosowanie hydrolizy w środowisku zasadowym nie było możliwe ze względu na zachodzącą w tych warunkach wymianę chlorowca na grupę hydroksylową.

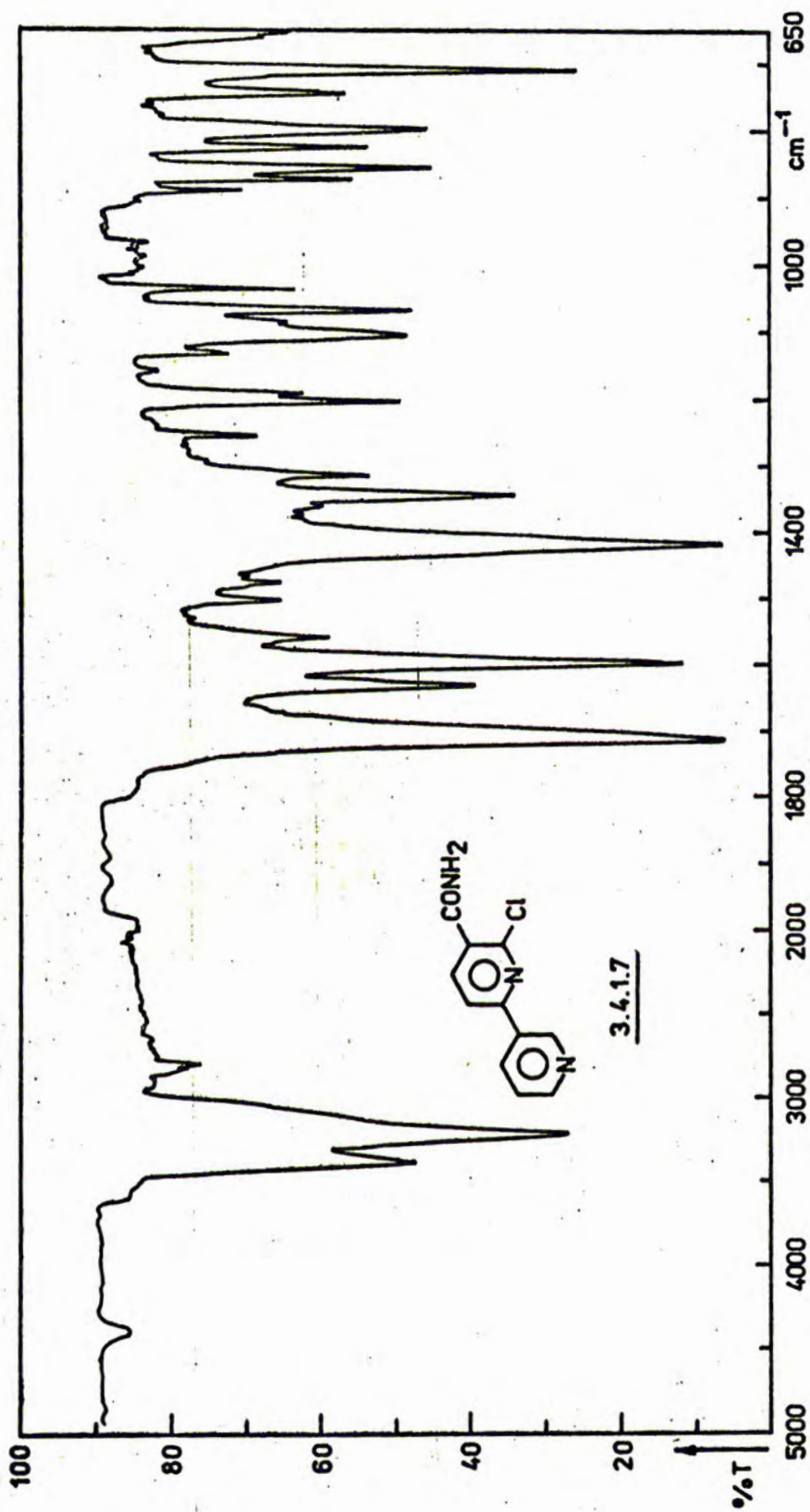
W wyniku przeprowadzonej hydrolizy w kwasie siarkowym otrzymałem spodziewane pochodne amidu kwasu 2-chloronikotynowego 3.4.1.6-3.4.1.10:



W widmach IR (KBr) otrzymanych związków 3.4.1.6-3.4.1.10 wystąpiły 2 pasma: 3300 cm^{-1} - 3400 cm^{-1} i 3100 cm^{-1} - 3250 cm^{-1} , które przypisałem drganiom rozciągającym antysymetrycznym i symetrycznym N-H pierwszorzędowej grupy amidowej, oraz pasmo 1660 cm^{-1} -1720 cm^{-1} , które przypisałem drganiom rozciągającym C=O i 1610-40 cm^{-1} odpowiadające drganiom deformacyjnym N-H. Na rys. 21 przedstawiłem widmo IR związku 3.4.1.7.

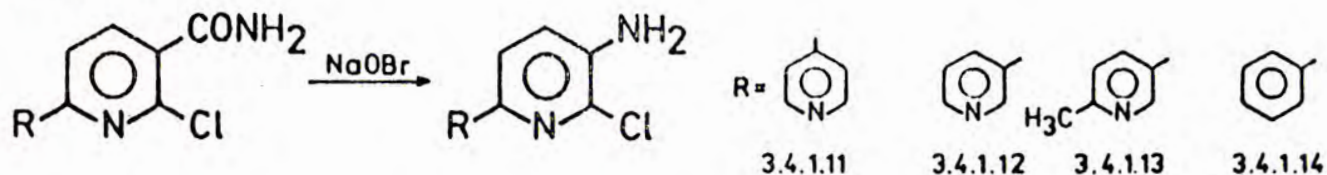


Rys. 20



Rys. 21

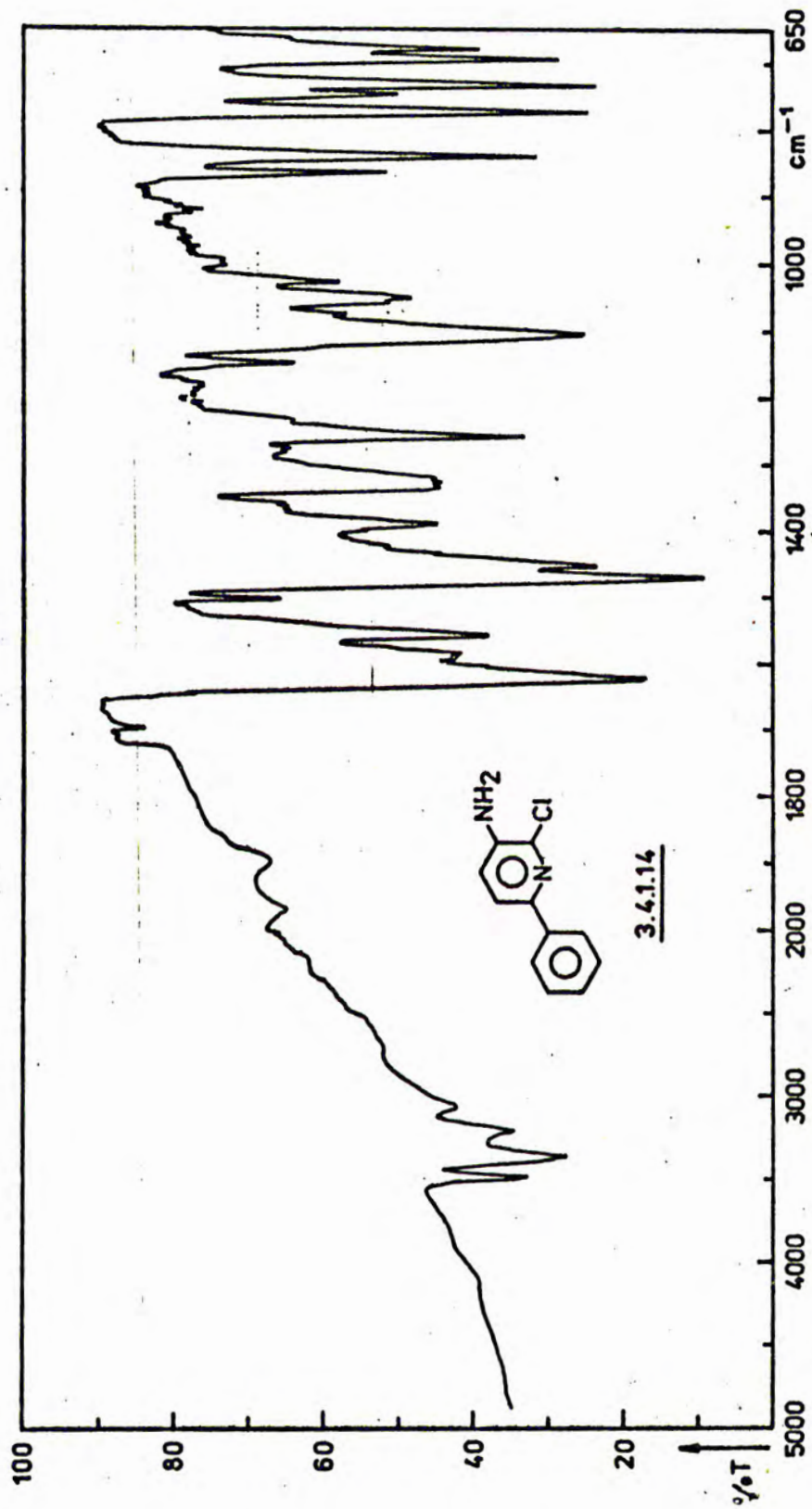
Amidy 3.4.1.6-3.4.1.10 poddałem następnie degradacji Hofmanna. Z wyjątkiem amidu 3.4.1.8, dla którego reakcja ta nie dała spodziewanych rezultatów, pozostałe związki uległy przemianie, w wyniku czego otrzymałem z wydajnością od 31-54% odpowiednie aminy 3.4.1.11-3.4.1.14:



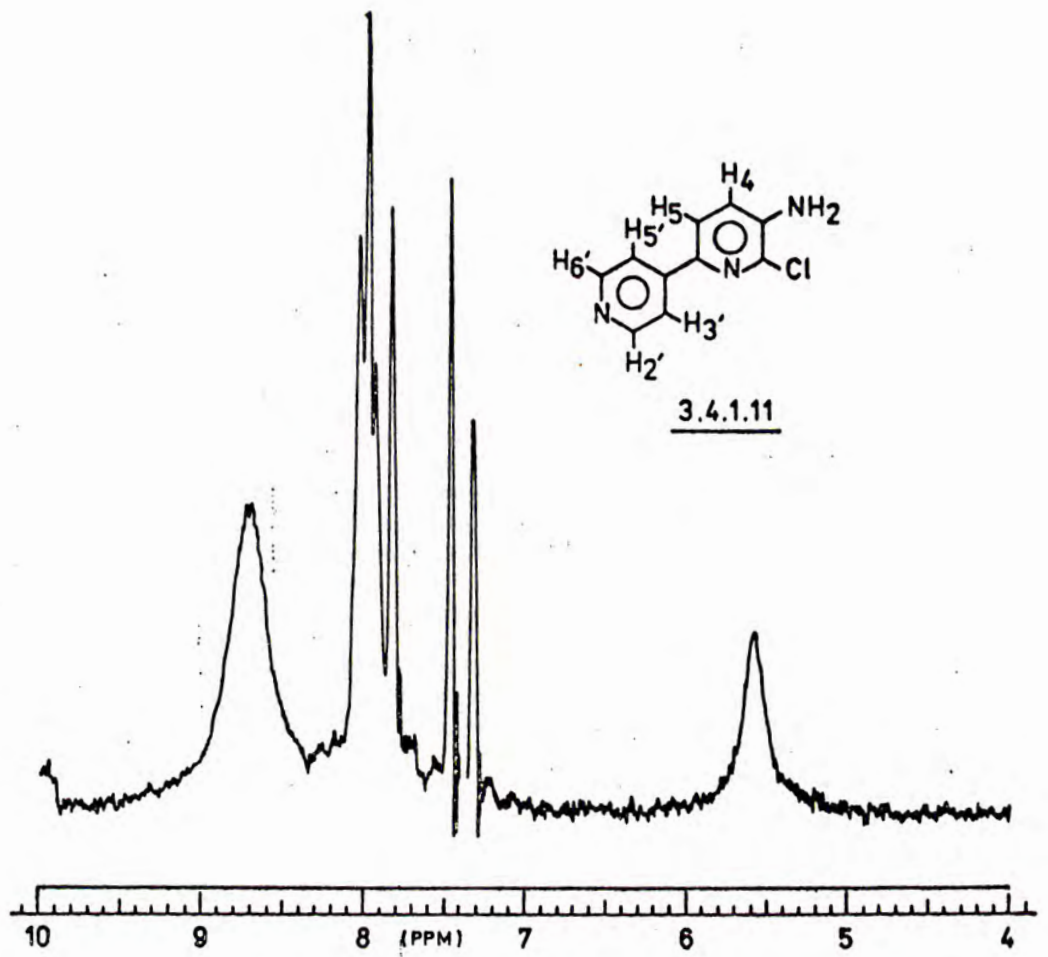
W widmach IR (KBr) związków 3.4.1.11-3.4.1.14 powyżej 1600 cm^{-1} wystąpiły pasma drgań rozciągających N-H pierwszorzędowej grupy aminowej $3400-3470\text{ cm}^{-1}$ i $3300-3350\text{ cm}^{-1}$, oraz pasma drgań deformacyjnych N-H $1620-1640\text{ cm}^{-1}$. Na rys. 22 przedstawiłem widmo IR związku 3.4.1.14.

Otrzymane pochodne 3.4.1.11-3.4.1.14, dużo lepiej rozpuszczalne niż pozostałe związki o charakterze 6-fenylpirydyn i 2,3'- oraz 2,4'-dwupirydyli, szczególnie dobrze nadawały się do scharakteryzowania przy pomocy widm NMR układów tego typu. Poniżej podałem interpretację widm wykonanych w $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ przy częstotliwości 60 MHz dla związków 3.4.1.11-3.4.1.14. Widma te przedstawiłem na rys. 23-26.

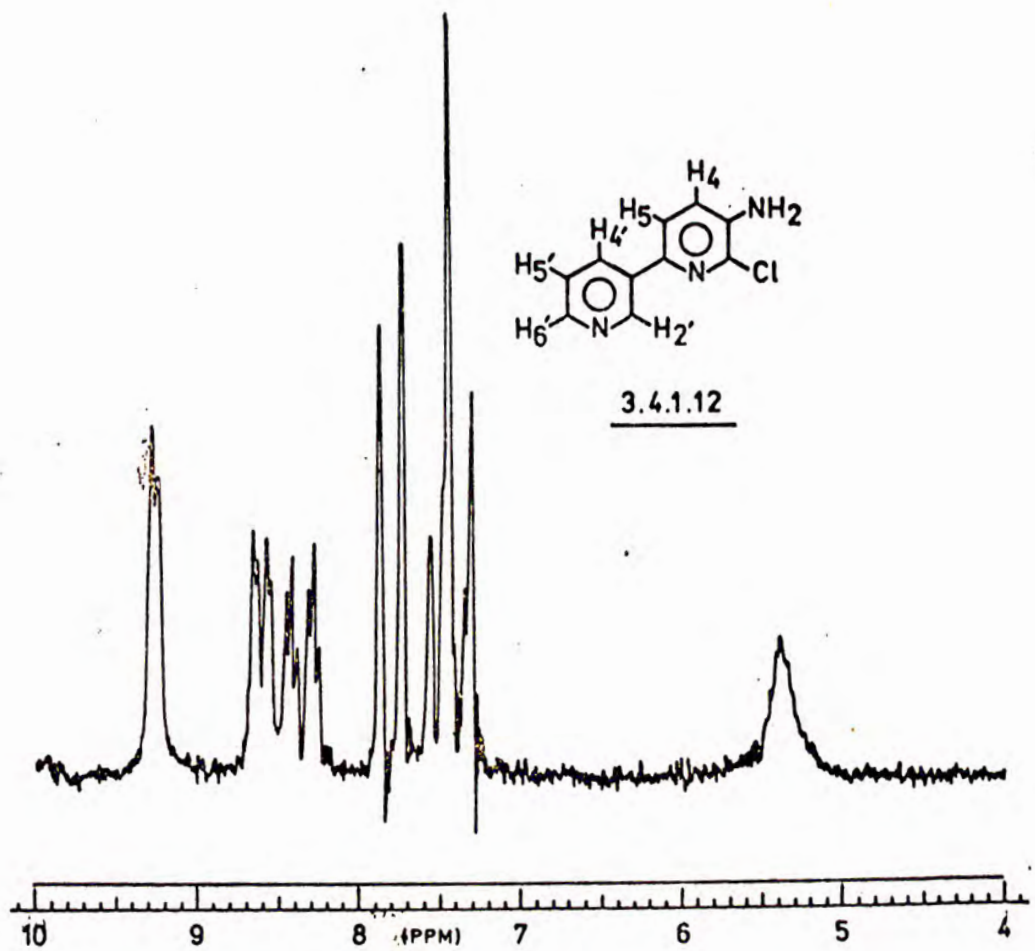
Widmo NMR związku 3.4.1.11 wykazało przy δ 8,7 ppm obecność szerokiego, dwuprotonowego sygnału pochodzącego od protonów H_2' i H_6' , przy δ 7,9 ppm obecność jednoprotonowego dubletu o stałej sprzężenia $J \sim 6\text{ Hz}$, który przypisałem protonom H_3' , H_5' , przy δ 7,8 ppm i δ 7,4 ppm obecność dwóch jednoprotonowych dubletów o stałej sprzężenia $J = 8\text{ Hz}$, które przypisałem kolejno protonom H_4 i H_5 , oraz przy δ 5,6 ppm obecność szerokiego sygnału protonów grupy aminowej.



Rys. 22



Rys. 23

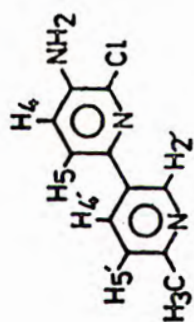


Rys. 24

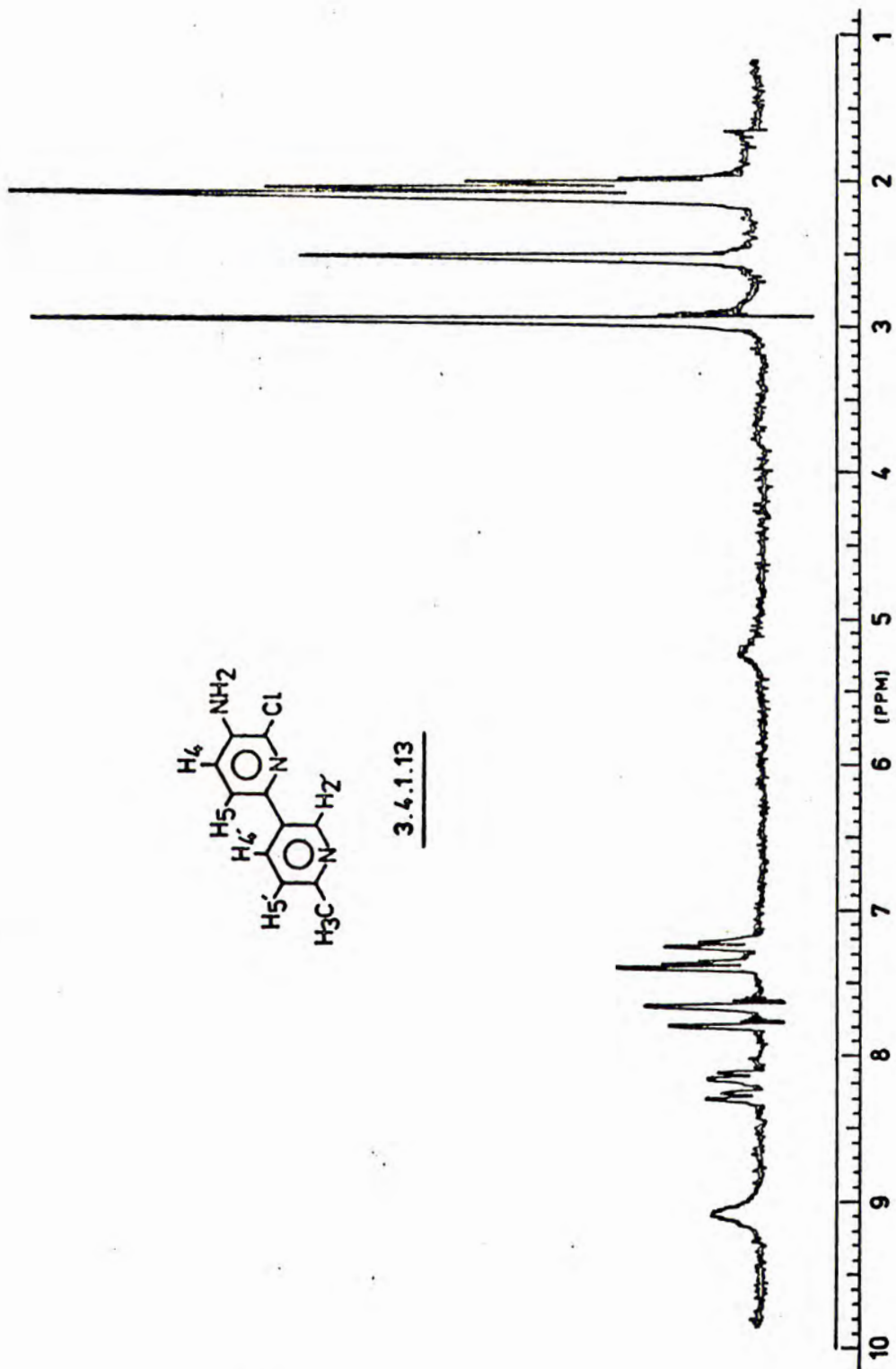
Widmo NMR związku 3.4.1.12 wykazało przy δ 9,2 ppm obecność jednoprotowego dubletu o stałej sprzężenia $J \sim 2$ Hz (meta), który przypisałem protonowi H_2' . Przy δ 8,6 ppm wystąpił w widmie jednoprotowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 5$ Hz, rozszczepiony dodatkowo na dublety przez sprzężenie meta ($J \sim 2$ Hz), który przypisałem protonowi H_6' , przy δ 8,35 ppm jednoprotowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 8$ Hz rozszczepiony dodatkowo przez sprzężenie meta ($J \sim 2$ Hz) na tryplety - który przypisałem protonowi H_4' , przy δ 7,8 ppm jednoprotowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 8$ Hz, który przypisałem protonowi H_4 i przy δ 7,5 ppm dwuprotowy multiplet powstały z nałożenia dubletu o stałej sprzężenia $J \sim 8$ Hz przy δ 7,4 ppm pochodzącego od protonu H_5 oraz multipletu odpowiadającego protonowi H_5' . Sygnał pochodzący od protonów grupy aminowej wystąpił przy δ 5,4 ppm.

W widmie NMR związku 3.4.1.13 wystąpił przy δ 9,1 ppm szeroki, jednoprotowy sygnał protonu H_2' , przy δ 8,2 ppm jednoprotowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 8$ Hz rozszczepiony dodatkowo przez sprzężenie meta ($J \sim 2$ Hz), który przypisałem protonowi H_4' , przy δ 7,7 ppm jednoprotowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 8$ Hz pochodzący od protonu H_4 oraz przy δ 7,3 ppm dwa jednoprotowe dublety o stałych sprzężenia $J \sim 8$ Hz przesunięte wzajemnie o ok. 2 Hz, które przypisałem protonom H_5 i H_5' . Ponadto w widmie wystąpiły: sygnał protonów grupy aminowej przy $\delta \sim 5,3$ ppm i sygnał protonów grupy metylowej przy δ 2,5 ppm.

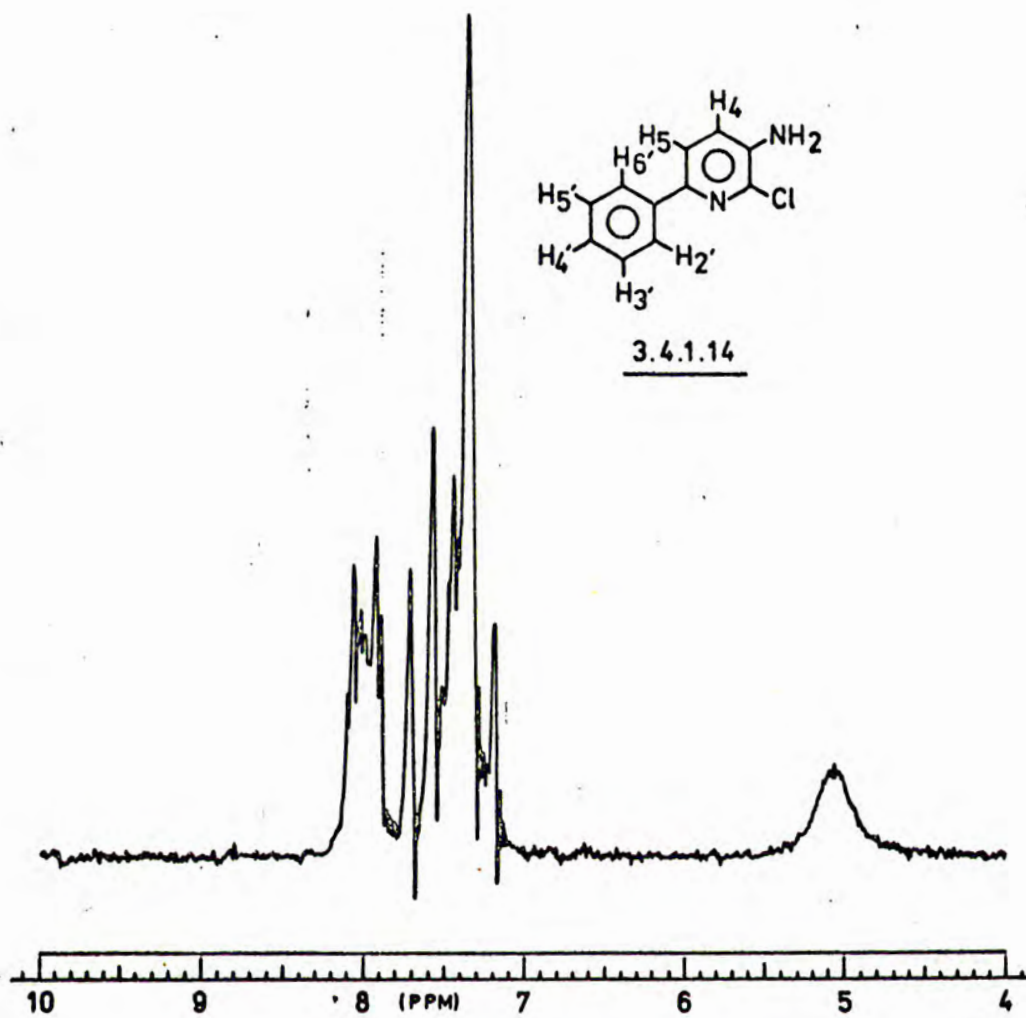
W widmie NMR związku 3.4.1.14 wystąpił przy $\delta \sim 8,0$ ppm dwuprotowy multiplet, który przypisałem protonom H_2' i H_6' , przy δ 7,6 ppm jednoprotowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 8$ Hz, który przypisałem protonowi H_4 , przy δ 7,35 ppm trzyprotowy multiplet odpowiadający protonom H_3' , H_4' i H_5' , oraz przy δ 7,2 ppm jedno-



3.4.1.13

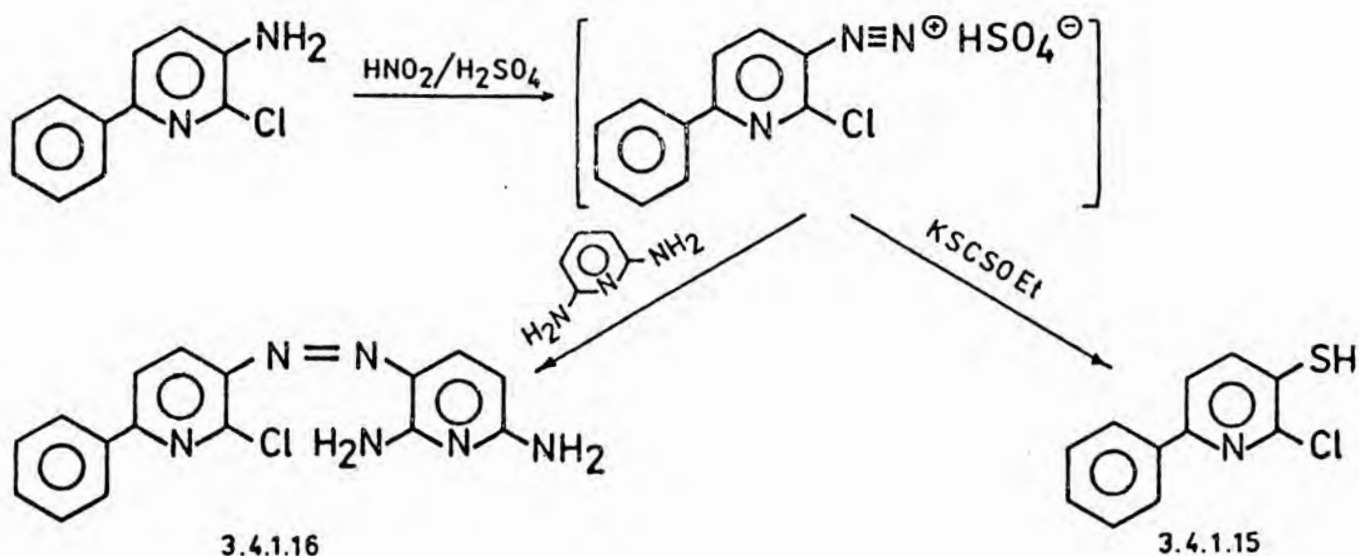


Rys.25



Rys. 26

protonowy dublet. o stałej sprzężenia $J \sim 8$ Hz, który przypisałem protonowi H_5 . Sygnał protonów grupy aminowej wystąpił przy δ 5,1 ppm. Otrzymane aminy poddałem następnie niektórym reakcjom charakterystycznym dla grupy aminowej, w celu zbadania właściwości tej grupy w omawianych połączeniach. Związek 3.4.1.14, który wybrałem ze względu na najlepszą jego rozpuszczalność, poddałem reakcji dwuazowania, a następnie reakcji Leuckarta^{143/} z etyloksantogenianem potasu, w wyniku czego otrzymałem 2-chloro-3-tiolo-6-fenylopirydynę (3.4.1.15), oraz reakcji sprzęgania z 2,6-dwuaminopirydynę, co doprowadziło do otrzymania związku 3.4.1.16. Reakcje te przedstawiłem na schemacie 3.4.1.II:



Schemat 3.4.1.II

Widmo IR (KBr) związku 3.4.1.15 nie wykazało pasma drgań rozciągających grupy tiolowej, pasmo to jednak często nie pojawia się w widmie. Natomiast brak w widmie pasm drgań rozciągających N-H świadczy o wymianie grupy aminowej substratu.

W widmie IR związku 3.4.1.16 wystąpiły pasma ok. 3450 cm^{-1} i 3350 cm^{-1} odpowiadające drganiom rozciągającym N-H grup aminowych,

pasmo $\sim 3150 \text{ cm}^{-1}$ odpowiadające drganiom rozciągającym C-H układu aromatycznego, pasmo $\sim 1620 \text{ cm}^{-1}$ odpowiadające drganiom deformacyjnym N-H, oraz złożone pasmo $1560\text{-}1600 \text{ cm}^{-1}$ pochodzące od drgań $\text{N}=\text{N}_1$ charakterystycznych dla pierścienia pirydynowego.

Próby przekształcenia związku 3.4.1.14 w 3-hydroksy pochodną przez zagotowanie jego soli dwuazoniowej nie dały pomyślnych rezultatów - nie udało mi się wyodrębnić z mieszaniny poreakcyjnej tego połączenia. Stwierdzenie, czy można w ten sposób otrzymać 2-chloro-3-hydroksy-6-fenylopirydynę wymagałoby odrębnych badań, wykraczających poza ramy niniejszej pracy.

Z kolei poddałem aminę 3.4.1.12 reakcji z mieszaniną dymiącego kwasu azotowego (d 1,5) i stężonego kwasu siarkowego (d 1,8) wg procedury zastosowanej przez Cziczibabina i Kirsanowa dla 3-aminopirydyny^{144/}.

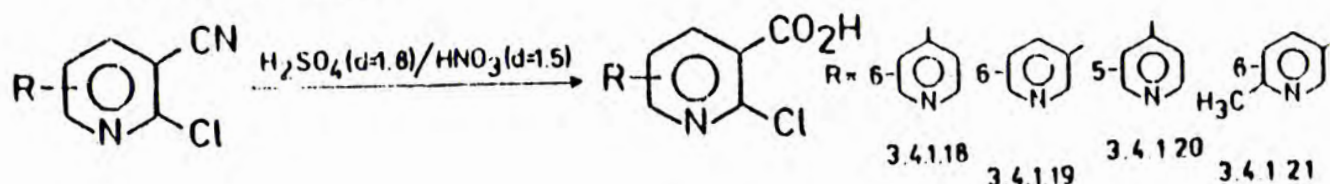
W reakcji tej nie nastąpiła wymiana chlorowca i otrzymałem z wysoką wydajnością (>90%) 2-chloro-3-nitroamino-6-(3'-pirydylo)-pirydynę (3.4.1.17).

W widmie IR związku 3.4.1.17 wystąpiło pasmo ok. 3500 cm^{-1} , które przypisałem drganiom rozciągającym N-H grupy nitroaminowej i ok. 1550 cm^{-1} pasmo drgań deformacyjnych N-H. Ponadto w widmie wystąpiło pasmo ok. 3100 cm^{-1} odpowiadające drganiom rozciągającym C-H układu aromatycznego, oraz ok. 1620 cm^{-1} i $1320\text{-}50 \text{ cm}^{-1}$ pasmo drgań rozciągających antysymetrycznych i symetrycznych grupy nitrowej.

W celu otrzymania dalszych pochodnych dwupirydyli, względnie 6-fenylopirydyny przydatnych do syntezy nowych związków o potencjalnych właściwościach cytostatycznych lub przeciwzapalnych, uwagę zwróciłem na odpowiednio podstawione pochodne kwasu 2-chloronikotynowego. Połączenia te postanowiłem otrzymać metodą możliwie prostą

i wydajną. Warunki takie spełniała metoda zastosowana przez Nantkę-Namirskiego^{145/} do syntezy kwasu 2-chloronikotynowego, polegająca na hydrolizie grupy cyjanowej w 2-chloro-3-cyjanopirydynie (bez wymiany chlorowca) w mieszaninie kwasu azotowego (d 1,5) i siarkowego (d 1,8).

Zastosowanie tej metody do hydrolizy pochodnych 2-chloro-3-cyjanopirydyny 3.4.1.1-3.4.1.4 pozwoliło na otrzymanie z wysoką wydajnością (85-90%) odpowiednich pochodnych kwasu 2-chloronikotynowego - 3.4.1.18-3.4.1.21:

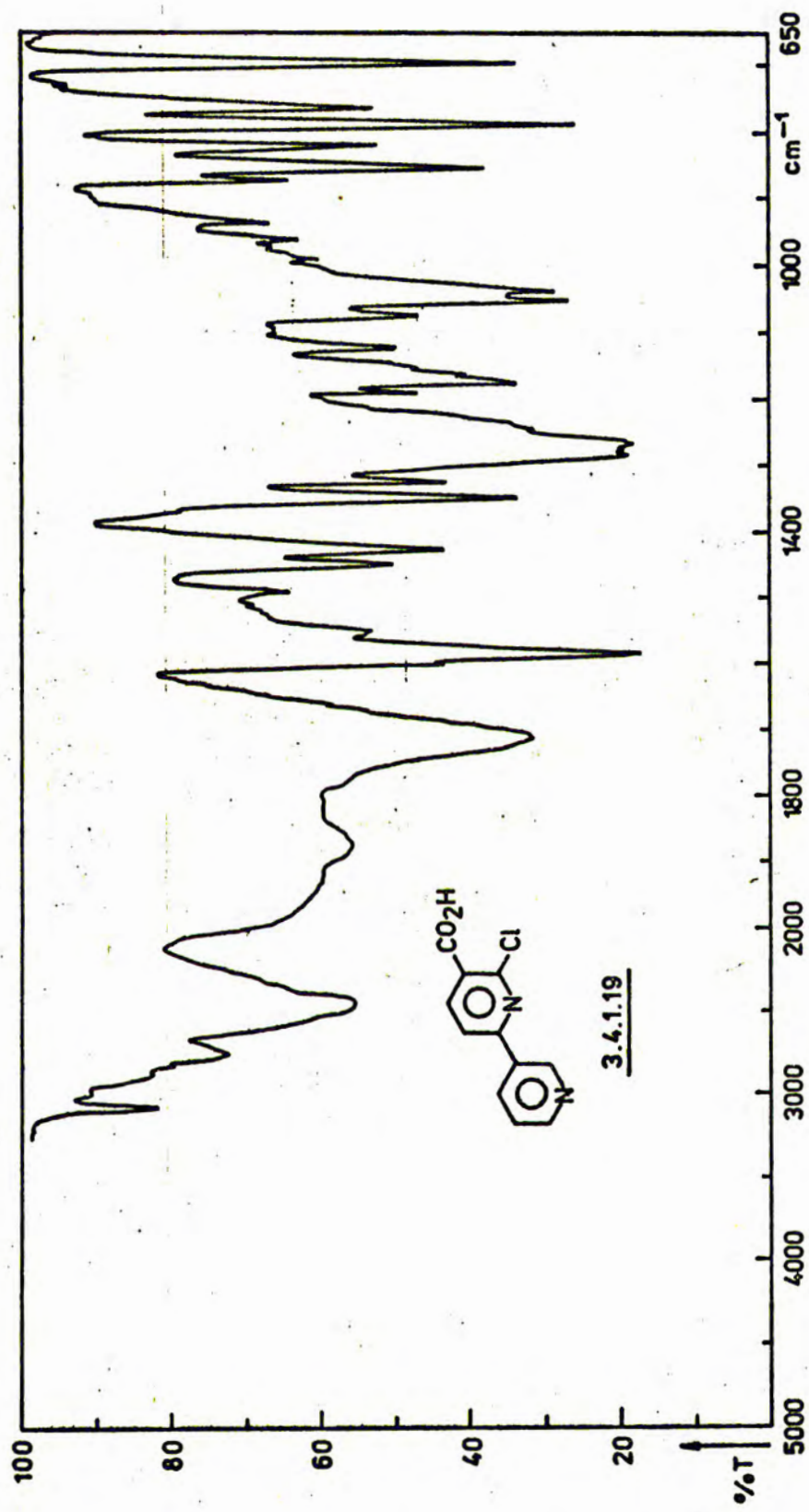


Widma IR (KBr) kwasów 3.4.1.18-3.4.1.21 wykazały ok. 2200-3000 cm^{-1} obecność szerokiego pasma drgań rozciągających zasocjowanej grupy O-H i ok. 1680-1720 cm^{-1} obecność pasma drgań rozciągających C=O grupy hydroksylowej. Na rys.27 przedstawiłem widmo związku 3.4.1.19.

Związki 3.4.1.18 i 3.4.1.19 przekształciłem następnie w ich estry metylowe (3.4.1.22 i 3.4.1.23) przez ogrzewanie z metanolem w stężonym kwasie siarkowym.

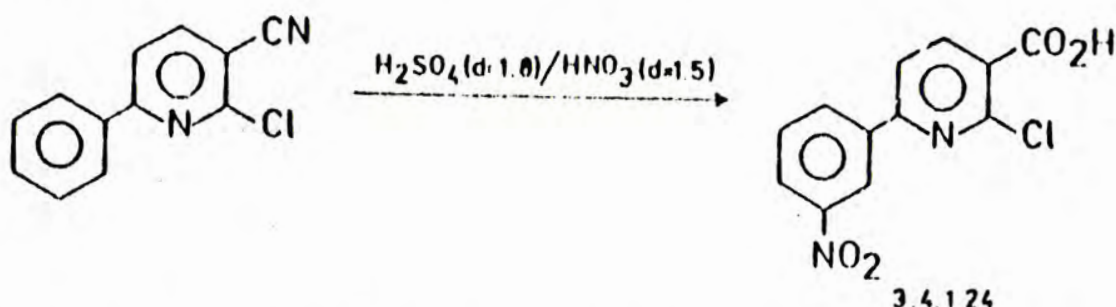
Widma IR (KBr) związków 3.4.1.22 i 3.4.1.23 wykazały istnienie ok. 3100 cm^{-1} pasma odpowiadającego drganiom rozciągającym C-H układu aromatycznego, ok. 3000 cm^{-1} pasma drgań rozciągających grupy metylowej, oraz ok. 1730 cm^{-1} pasma drgań rozciągających grupy karbonylowej estru.

W przypadku gdy substratem była 2-chloro-3-cyano-6-fenylpirydyna (3.4.1.5) nastąpiła co prawda hydroliza grupy cyjanowej w za-



Rys. 27

mierzony sposób, lecz jednocześnie miało miejsce nitrowanie pierścienia fenyłowego. Potwierdziła to analiza elementarna i widmo NMR. Dane te pozwalają przypisać związkowi strukturę kwasu 2-chloro-6-(3'-nitrofenylo)-nikotynowego (3.4.1.24):



W widmie NMR związku 3.4.1.24 wykonanym w dwumetylosulfotlenku przy częstotliwości 100 MHz przy $\delta \sim 8,9$ ppm wystąpił jednoprotonowy sygnał rozszczepiony przez sprzężenie meta ($J \sim 2,5$ Hz) na multiplet, który przypisałem protonowi w poz. 2 pierścienia fenyłowego, przy δ 8,6 ppm jednoprotonowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 8$ Hz rozszczepiony sprzężeniem meta ($J \sim 2,5$ Hz) na multiplety, który przypisałem protonowi w poz. 4 lub 6 pierścienia fenyłowego, oraz jednoprotonowy tryplet przy δ 7,85 ppm o stałej sprzężenia $J \sim 8$ Hz odpowiadający protonowi w pozycji - 5 pierścienia fenyłowego. Nałożone sygnały pozostałych protonów tworzą multiplet przy $\delta \sim 8,4$ ppm.

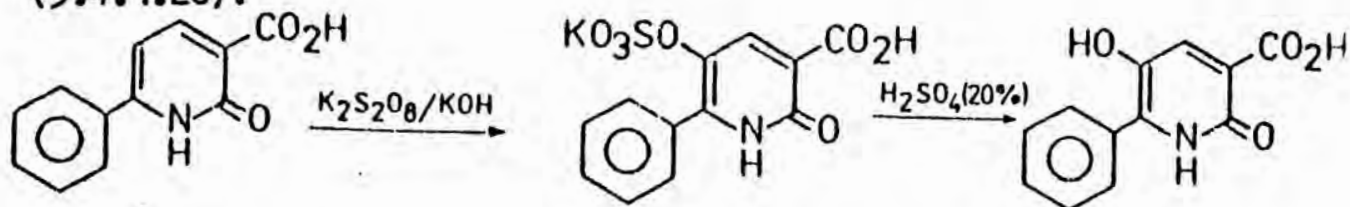
W celu otrzymania niepodstawionego kwasu 2-chloro-6-fenylonikotynowego (3.4.1.25) zastosowałem inną metodę. Kwas ten otrzymałem z wydajnością 60-65% przez reakcję dwuazowania amidu 3.4.1.10.

W 1972 r. Nantka-Namirski i Rykowski^{146,147/} stosując reakcję Elbsa otrzymali szereg pochodnych kwasu 3,5-dwuhydroksynikotynowego. Według tej samej procedury zamierzałem zbadać możliwość zachodzenia tej reakcji na układach omawianych w niniejszej pracy. Do tego celu wybrałem kwas 2-hydroksy-6-fenylonikotynowy^{68/}, kierując się korzy-

stnymi właściwościami fizykochemicznymi tego układu.

Działając na kwas 2-hydroksy-6-fenylonikotynowy nadsiarczanem potasu w roztworze wodorotlenku sodu, w obecności siarczanu żelazawego otrzymałem związek przejściowy, wyodrębniony przez zakwaszenie mieszaniny reakcyjnej. Związek ten, po hydrolizie w 20% kwasie siarkowym uległ przemianie na kwas 2,5-dwuhydroksy-6-fenylonikotynowy

(3.4.1.26):



3.4.1.26

Widmo IR (KBr) otrzymanego związku 3.4.1.26 wykazało ok. 3350cm^{-1} obecność pasma drgań rozciągających -OH w pozycji - 5 - pirydyny, obecność pasma $3000-2500\text{cm}^{-1}$, które przypisałem drganiom rozciągającym grup O-H i N-H pirydonu, oraz O-H grupy karboksylowej, oraz ok. 1720cm^{-1} pasma drgań C=O grupy karboksylowej i ok. 1650cm^{-1} pasma drgań C=O pirydonu.

W widmie NMR związku 3.4.1.26 wykonanym w kwasie trójfluorooctowym przy częstotliwości 60 MHz wystąpił jednoprotonowy singlet przy δ 8,7 ppm, który przypisałem protonowi w pozycji - 4 - pierścienia pirydynowego i pięcioprotonowy multiplet przy δ 7,8 ppm odpowiadający protonom pierścienia fenylowego.

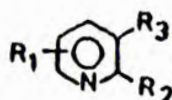
Związek 3.4.1.26 poddałem następnie reakcji z $POCl_3$ pod zwiększonym ciśnieniem, w wyniku czego otrzymałem z dobrą wydajnością kwas 2-chloro-5-hydroksy-6-fenylonikotynowy (3.4.1.27).


Widmo IR (KBr) związku 3.4.1.27 wykazało powyżej 1600cm^{-1} obecność szerokiego pasma $2500-3300\text{cm}^{-1}$, które przypisałem drganiom

rozciągającym O-H w pierścieniu pirydyny i w grupie karboksylowej, oraz przy 1700 cm^{-1} pasma drgań rozciągających C=O grupy karboksylowej.

Otrzymane pochodne zestawilem w tabeli 3.4.1.A

Tabela 3.4.1.A



Nr związku	R ₁	R ₂	R ₃
3.4.1.1	6(4'Py)	Cl	CN
3.4.1.2	6(3'Py)	Cl	CN
3.4.1.3	5(4'Py)	Cl	CN
3.4.1.4	6(6'Me3Py)	Cl	CN
3.4.1.5	6Ph	Cl	CN
3.4.1.6	6(4'Py)	Cl	CONH ₂
3.4.1.7	6(3'Py)	Cl	CONH ₂
3.4.1.8	5(4'Py)	Cl	CONH ₂
3.4.1.9	6(6'Me3Py)	Cl	CONH ₂
3.4.1.10	6Ph	Cl	CONH ₂
3.4.1.11	6(4'Py)	Cl	NH ₂
3.4.1.12	6(3'Py)	Cl	NH ₂
3.4.1.13	6(6Me3Py)	Cl	NH ₂
3.4.1.14	6Ph	Cl	NH ₂
3.4.1.15	6Ph	Cl	SH
3.4.1.16	6Ph	Cl	-N=N- 
3.4.1.17	6(3'Py)	Cl	NHNO ₂
3.4.1.18	6(4'Py)	Cl	CO ₂ H
3.4.1.19	6(3'Py)	Cl	CO ₂ H
3.4.1.20	5(4'Py)	Cl	CO ₂ H
3.4.1.21	6(6'Me3Py)	Cl	CO ₂ H
3.4.1.22	6(4'Py)	Cl	CO ₂ Me
3.4.1.23	6(3'Py)	Cl	CO ₂ Me

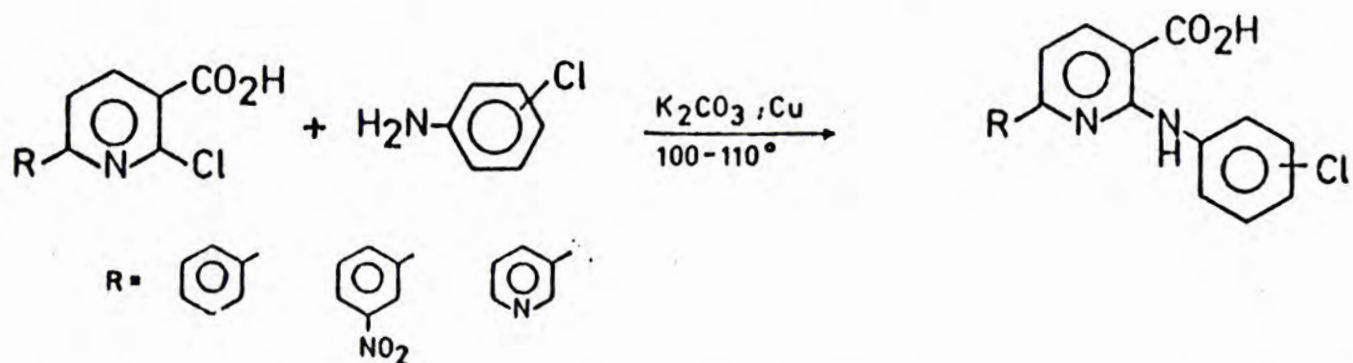
c.d. Tabeli 3.4.1.A

Nr związku	R ₁	R ₂	R ₃
3.4.1.24	6(3'-NO ₂ -Ph)	Cl	CO ₂ H
3.4.1.25	6Ph	Cl	CO ₂ H
3.4.1.26	6Ph, 5-OH	-OH	CO ₂ H
3.4.1.27	6Ph, 5-OH	Cl	CO ₂ H

Związki 3.4.1.14 i 3.4.1.25 były już wcześniej otrzymane inną metodą przez Shena i Walforda^{68/}.

3.4.2. Synteza i przemiany pochodnych kwasu 2-anilinonikotynowego. Synteza pochodnych pirydobenzodiazepiny i benzonafityrydyny

Otrzymane w rozdziale 3.4.1 6-podstawione pochodne kwasu 2-chloronikotynowego należą do związków, które ulegają łatwo podstawieniu nukleofilowemu w pozycji - 2 i wymianie chlorowca. Wybrane pochodne kwasu 2-chloronikotynowego zawierające w pozycji - 6 podstawnik fenyłowy (3.4.1.25), 3-nitrofenylowy (3.4.1.24), 3-pirydyłowy (3.4.1.19) i 4-pirydyłowy (3.4.1.18) poddałem reakcji z chloropochodnymi aniliny ogrzewając komponenty w nadmiarze aminy wobec miedzi i węglanu potasu w temperaturze 100-110°:



Reakcja związków 3.4.1.25, 3.4.1.24 i 3.4.1.19 rozpoczynała się już

w temperaturze 60-80° i przebiegała w ciągu 5-10 min. z silnym wydzielaniem chlorowodoru i ogrzaniem mieszaniny reakcyjnej do temperatury 100-110°, co świadczy o dużej ruchliwości atomu chloru w tych połączeniach. Otrzymane pochodne kwasu anilinonikotynowego (3.4.2.1-3.4.2.5) oddzieliłem od powstających równocześnie w tych warunkach anilidów przez gotowanie mieszaniny poreakcyjnej - po oddestylowaniu nadmiaru aminy, z parą wodną - w wodnym roztworze amoniaku.

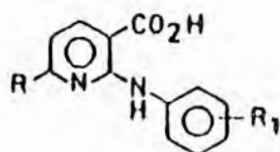
Kwas 2-chloro-6-(4'-pirydylo)-nikotynowy (3.1.1.18), wbrew oczekiwaniom nie reagował, mimo zastosowania dużo wyższej temperatury (do 180°) i dłuższego czasu reakcji (do 0,5 godz.). Kwas ten zachowywał się również odmiennie od pozostałych w dalej opisywanych reakcjach.

Próby przeprowadzenia reakcji związku 3.4.1.25 z 3-trójfluorometyloaniliną w tych samych warunkach nie powiodły się. Otrzymałem tu nierozpuszczalny w alkaliach związek - prawdopodobnie o strukturze 3-trójfluorometyloanilidu.

Zmiana warunków - mianowicie ogrzewanie równomolowych ilości kwasu 3.4.1.25 i 3-trójfluorometyloaniliny w obecności miedzi i węgla potasu w nitrobenzenie lub cykloheksanolu, w temperaturze 100° przez 2 godziny - prowadziła do otrzymania z niską wydajnością (25-30%) kwasu 2-(3'-trójfluorometyloanilino)-6-fenylonikotynowego (3.4.2.6).

Otrzymane pochodne kwasu 2-anilinonikotynowego zestawilem w tabeli 3.4.2.A:

Tabela 3.4.2.A



Nr związku	R	R ₁
3.4.2.1	Ph	3Cl
3.4.2.2	Ph	4Cl
3.4.2.3	3-NO ₂ Ph	3Cl
3.4.2.4	3-Py	3Cl
3.4.2.5	3-Py	4Cl
3.4.2.6	Ph	3CF ₃

W celu uzyskania orientacyjnych danych odnośnie zależności jakie mogą istnieć między budową związku i jego właściwościami farmakologicznymi (hamowanie syntetaz prostaglandynowych) zamierzałem otrzymać pochodne kwasu 2-anilino-5-hydroksynikotynowego^{110/}.

W wyniku kondensacji kwasu 2-chloro-5-hydroksy-6-fenylonikotynowego (3.4.1.27) z 4-chloroaniliną otrzymałem oleistą mieszaninę związków, z której nie udało się wyodrębnić oczekiwanego połączenia. Stosowana przeze mnie w poprzednich przypadkach metoda oddzielania pochodnych kwasu 2-anilinonikotynowego od jego anilidów powstających ubocznie w tego typu reakcjach^{148/} przez przemywanie mieszaniny roztworem amoniaku, w tym przypadku okazała się nieskuteczna, ponieważ wszystkie produkty reakcji zawierały kwaśną grupę hydroksylową i rozpuszczały się w stosowanej zasadzie.

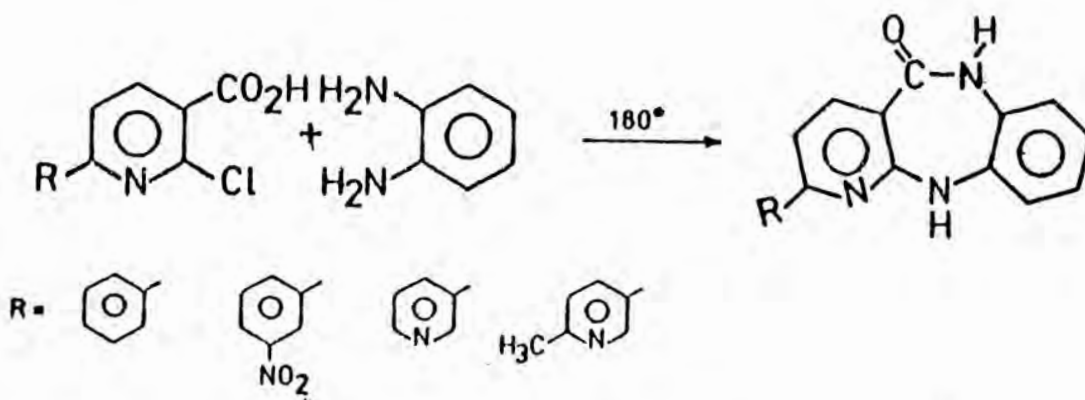
W widmach IR związków 3.4.2.1-3.4.2.6 wystąpiły pasma 2800-3350 cm⁻¹, które przypisałem drganiom rozciągającym grupy N-H, 2200-3200 cm⁻¹ odpowiadające drganiom rozciągającym O-H grupy karboksylo-

wej i N-H związanych wiązaniami wodorowymi $1660-1700\text{ cm}^{-1}$ pochodzące od drgań rozciągających C=O grupy karboksylowej, oraz $ok. 1610\text{ cm}^{-1}$, które przypisałem drganiom deformacyjnym N-H.

Pasma drgań rozciągających N-H i O-H ulegają często nałożeniu tworząc jedno, złożone pasmo $2200-3350\text{ cm}^{-1}$.

Przykładowe widmo IR związku 3.4.2.2 przedstawiłem na rys.28.

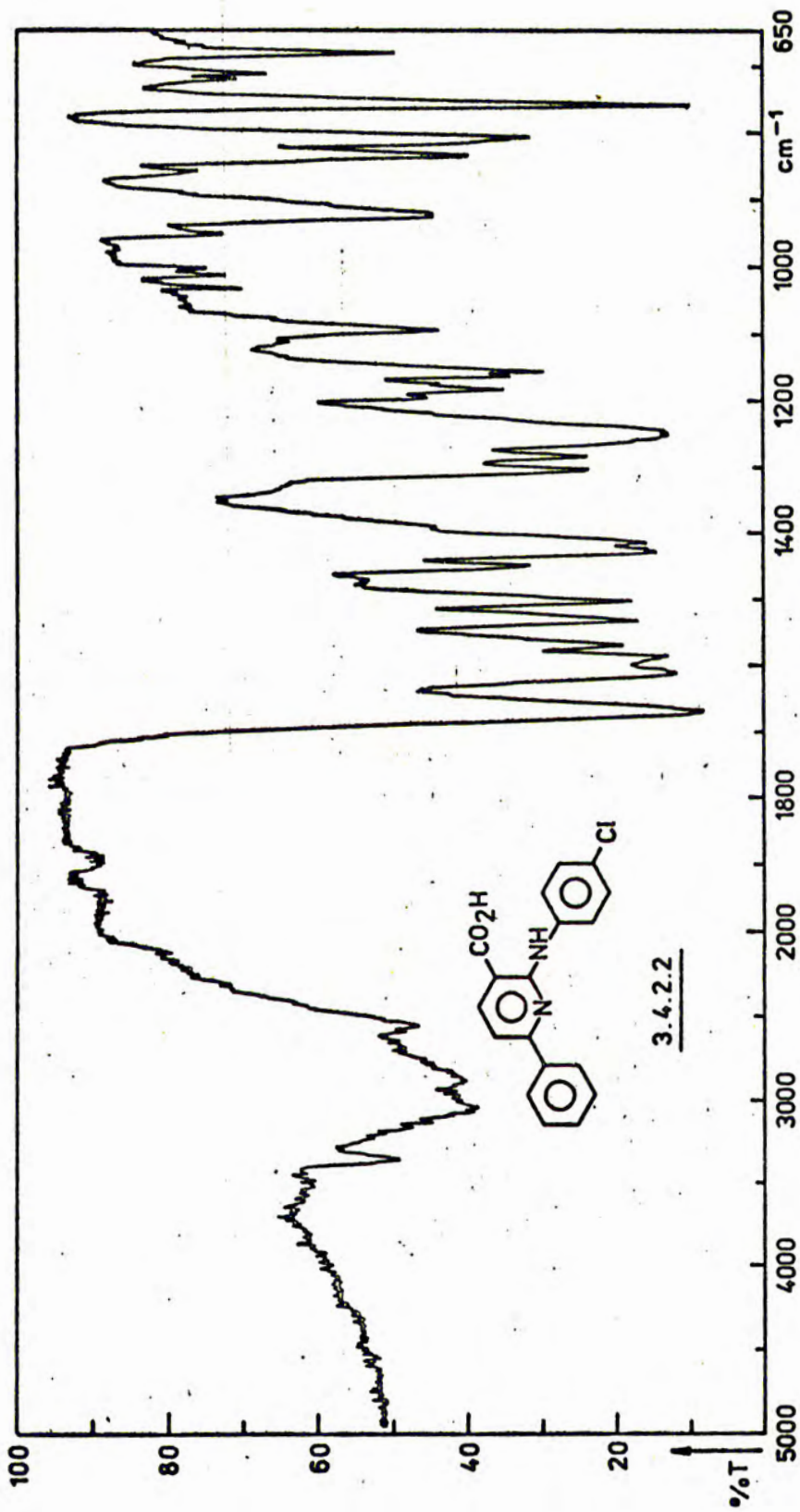
Następnie przeprowadziłem kondensację pochodnych kwasu 2-chloronikotynowego (3.4.1.18; 3.4.1.19; 3.4.1.21; 3.4.1.24; 3.4.1.25) z 1,2-fenylenodwuaminą, w wyniku której otrzymałem serię 2-fenyl- lub 2-pirydylo-5,6-dwuhydro-11-H-pirydo[2,3-b]benzodiazepinonów-5 (3.4.2.7-3.4.2.10):



Reakcję tę prowadziłem ogrzewając równomolowe ilości substratów w temperaturze 180° przez 15 min., stosując metodę użytą wcześniej przez Nantkę-Namirskiego i Piechaczek^{148, 149/} do syntezy pirydobenzodiazepinonów i 2-metylopirydobenzodiazepinonów.

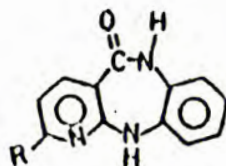
Podobnie, jak w przypadku zakończonej niepowodzeniem próby kondensacji kwasu 2-chloro-6(4'-pirydylo)nikotynowego z chloropochodnymi aniliny, również w reakcji z 1,2-fenylenodwuaminą nie udało mi się wyodrębnić z mieszaniny poreakcyjnej oczekiwanego połączenia.

Otrzymane związki zestawilem w tabeli 3.4.2.B.



Rys. 28

Tabela 3.4.2.B



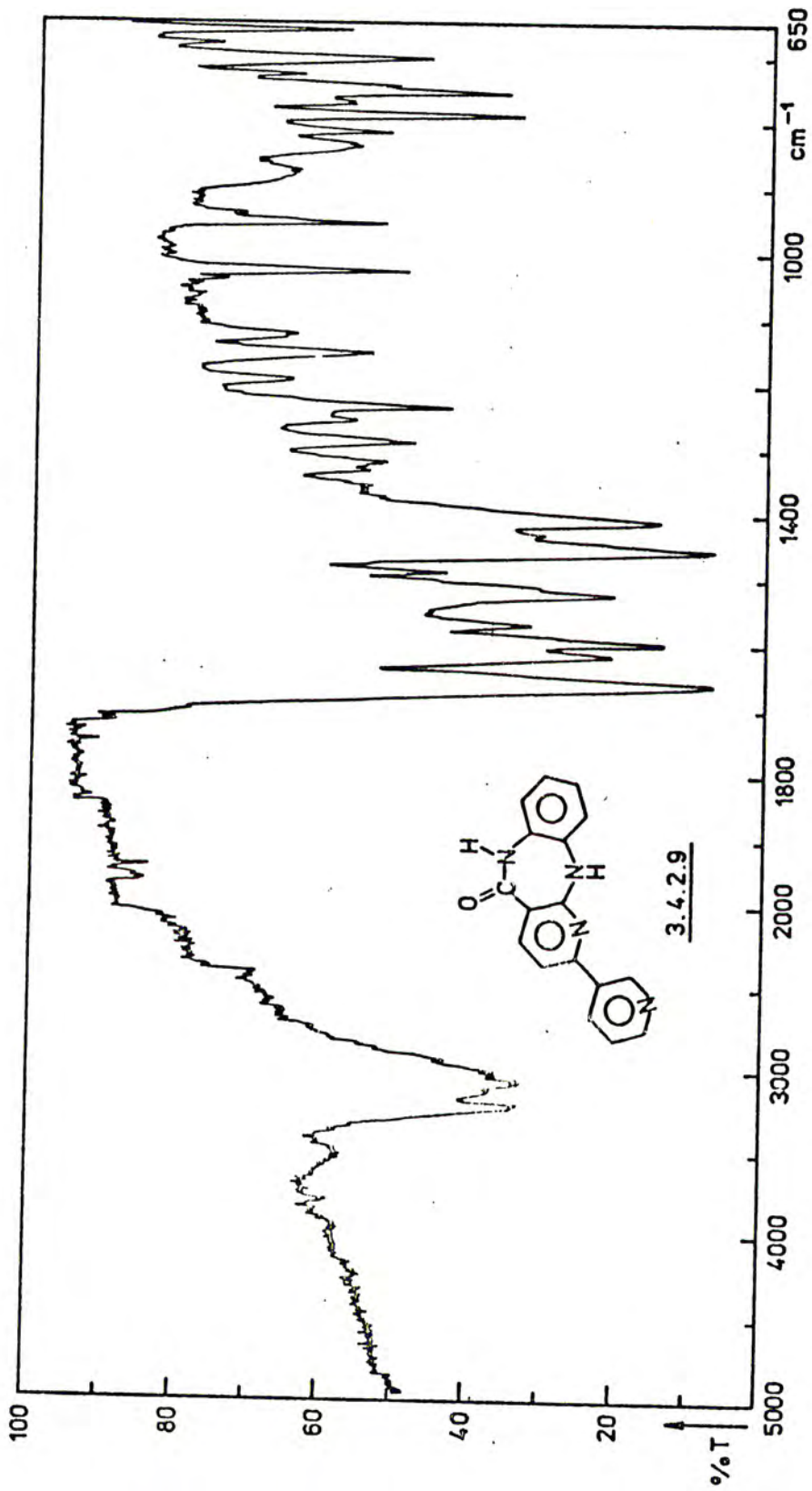
Nr związku	R
3.4.2.7	Ph
3.4.2.8	3-NO ₂ -Ph
3.4.2.9	3-Py
3.4.2.10	6-Me-3-Py

Widma IR (KBr) otrzymanych związków 3.4.2.7-3.4.2.10 wykazały obecność szerokiego, złożonego pasma 2800-3350 cm⁻¹ odpowiadającego drganiom rozciągającym grup N-H związanych wiązaniami wodorowymi, pasma 1650-80 cm⁻¹ odpowiadającego drganiom rozciągającym C=O lakta-mowego oraz pasma drgań deformacyjnych N-H 1610-20 cm⁻¹.

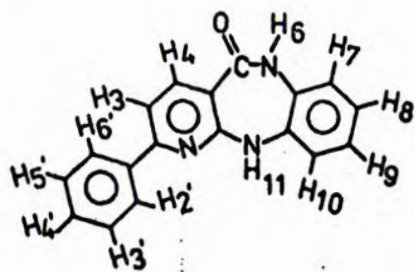
Widmo IR związku 3.4.2.9 przedstawiłem na rysunku.29.

Widma NMR dla związków 3.4.2.7 i 3.4.2.9 wykonałem w kwasie trójfluorooctowym przy częstotliwości 100 MHz i przedstawiłem je na rys. 30 i 31.

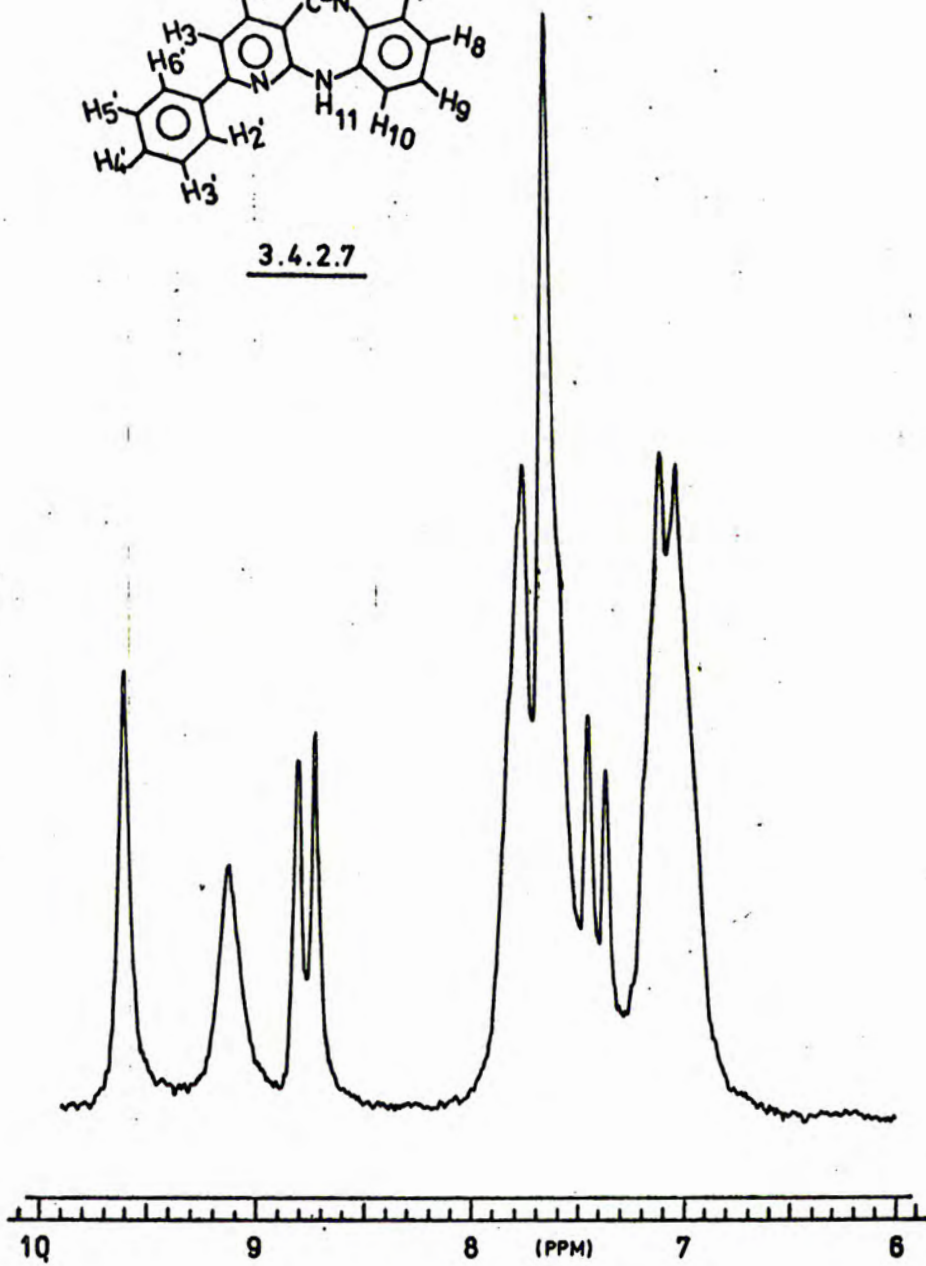
Widmo związku 3.4.2.7 zawiera przy $\delta \sim 7,1$ ppm szeroki, cztero-protonowy multiplet, który przypisałem protonom H₇, H₈, H₉, H₁₀, przy δ 7,4 ppm jednoprotanowy dublet o stałej sprzężenia J \sim 9 Hz odpowiadający protonowi H₃, przy $\delta \sim 7,7$ ppm pięcioprotanowy multi-plet, który przypisałem protonom H₂'-H₆' i przy δ 8,85 ppm jednopro-tonowy dublet o stałej sprzężenia J \sim 9 Hz odpowiadający protonowi H₄.



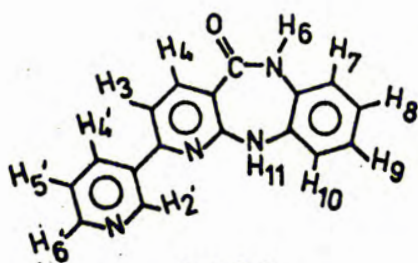
Rys. 29



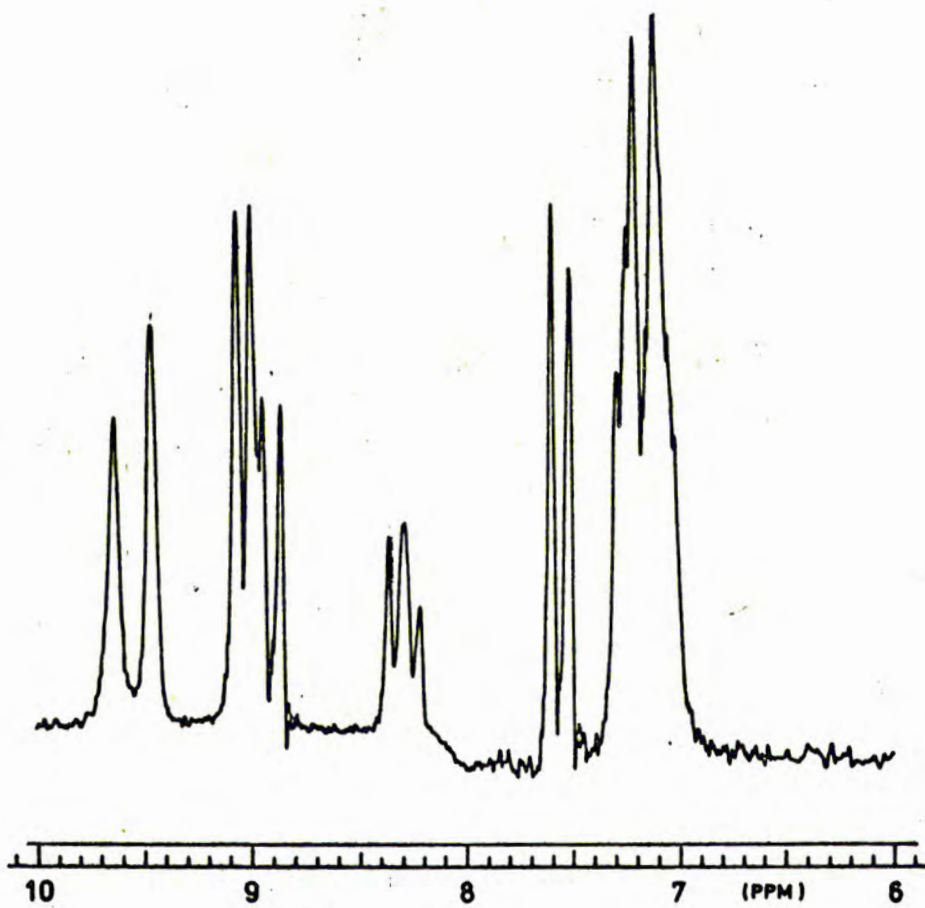
3.4.2.7



Rys. 30



3.4.2.9



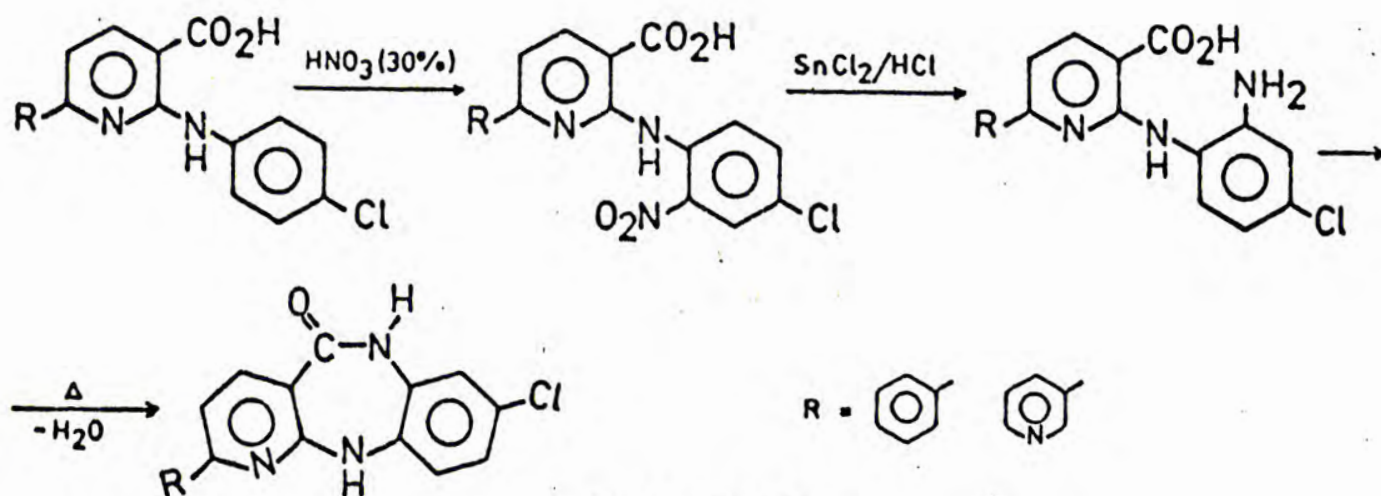
Rys. 31

Dwa singlety przy δ 9,1 ppm i δ 9,6 ppm przypisałem kolejno protonom H_{11} i H_6 .

Widmo NMR związku 3.4.2.9 wykazało obecność przy δ 7,1 ppm i δ 7,2 ppm dwóch częściowo nałożonych dwuprotonowych multipletów pochodzących od protonów H_7 , H_8 i H_9 , H_{10} , przy δ 7,55 ppm obecność jednoprotonowego dubletu o stałej sprzężenia $J \sim 9$ Hz, który przypisałem protonowi H_3 , przy δ 8,4 ppm - jednoprotonowego trypletu o stałej sprzężenia $J \sim 7$ Hz odpowiadającego protonowi H'_5 , oraz przy δ 8,9 ppm i δ 9,05 ppm obecność dwóch, częściowo nałożonych dubletów o stałych sprzężenia kolejno $J \sim 9$ Hz i $J \sim 7$ Hz. Dublety te wchodziły w skład multipletu odpowiadającego ponad trzem protonom i przypisałem je kolejno protonom H_4 , H'_6 i H'_4 . Całkowanie wskazuje, że w multiplicie tym zawarty jest też sygnał protonu H_{11} ($\delta \sim 9,1$ ppm). Ponadto w widmie wystąpiły jeszcze dwa jednoprotonowe singlety: przy $\delta \sim 9,5$ ppm, który przypisałem protonowi H_6 , oraz singlet rozszczepiony małą stałą sprzężenia przy δ 9,65 ppm, odpowiadający protonowi H'_2 .

Opisana metoda syntezy układu pirydobenzodiazepinonu pozwala na otrzymanie pochodnych nie zawierających podstawników w pozycjach 6, 7, 8 i 9, lub podstawionych symetrycznie w tych pozycjach.

Badając możliwości otrzymania niesymetrycznie podstawionych pirydobenzodiazepinonów, postanowiłem przeprowadzić syntezę takich układów wychodząc z pochodnych kwasu 2(4-chloroanilino)nikotynowego. Syntezę tę przeprowadziłem wg schematu 3.4.2.I:



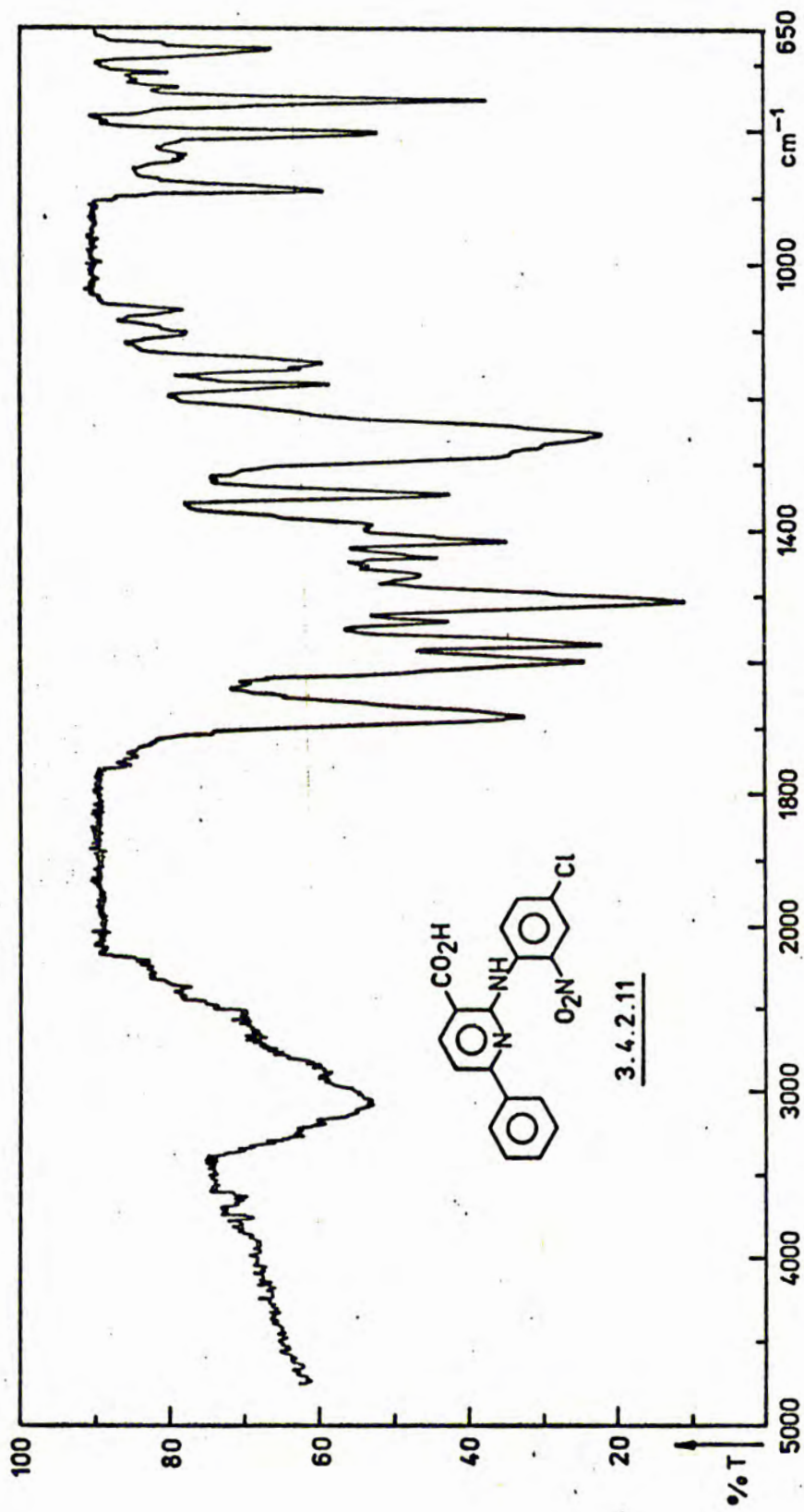
Schemat 3.4.2.1

Nantka-Namirski^{150/} stwierdził, że nitrowanie w 30% roztworze kwasu azotowego pochodnych 4-pirydylo-fenylloaminy, w których pierścień fenylowy posiada w położeniu - para do grupy aminowej podstawnik, prowadzi do mononitrowania pierścienia fenylowego w pozycji - orto do grupy aminowej. Przez nitrowanie w tych warunkach kwasów 2-(4''-chloroanilino)-6-fenylonikotynowego (3.4.2.2) i 2-(4''-chloroanilino)-6-(3'-pirydylo)-nikotynowego (3.4.2.5) otrzymałem pochodne mononitrowe 3.4.2.11 i 3.4.2.12.

Widma IR (KBr) obu związków wykazały obecność szerokich pasm 2200-3400 cm^{-1} , które przypisałem drganiom rozciągającym NH i OH związanym wiązaniami wodorowymi i pasma 1690-1700 cm^{-1} , które przypisałem drganiom rozciągającym C=O grupy karboksylowej. Pasma ok. 1500 cm^{-1} i 1350 cm^{-1} przypisałem odpowiednio drganiom rozciągającym antysymetrycznym i symetrycznym grupy nitrowej.

Widmo IR związku 3.4.2.11 przedstawiłem na rys. 32.

Otrzymane pochodne nitrowe 3.4.2.11 i 3.4.2.12 poddałem następnie redukcji, ogrzewając je przez 5 min. w temperaturze 95° w roztworze chlorku cynawego w kwasie solnym. Uzyskane aminy 3.4.2.13 i



Rys. 32

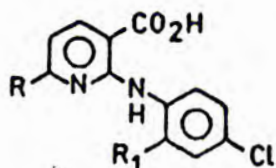
3.4.2.14 wyodrębniłem z mieszaniny poreakcyjnej przez rozcieńczenie wodą i odsączenie. Resztę rozpuszczonych związków 3.4.2.13; 3.4.2.14 odzyskałem przez silne zalkalizowanie przesącza. Wodorotlenek cynowy tworzy w tych warunkach rozpuszczalny w wodzie cyniansodowy, natomiast wyodrębnione aminy nie rozpuszczają się w alkaliach, prawdopodobnie z powodu tworzenia się soli wewnętrznej między grupą aminową i karboksylową.

Widma IR (KBr) związków 3.4.2.13 i 3.4.2.14 wykazały ok. 3500cm^{-1} i 3400cm^{-1} obecność pasma drgań rozciągających asymetrycznych i symetrycznych N-H grupy aminowej I rz., ok. $3350\text{--}3250\text{cm}^{-1}$ pasma drgań rozciągających N-H grupy aminowej II rz., w zakresie $2350\text{--}3100\text{cm}^{-1}$ obecność szerokiego pasma pochodzącego od drgań rozciągających O-H grupy karboksylowej i -NH_3^+ formy jonu obojnego, ok. $1660\text{--}70\text{cm}^{-1}$ obecność pasma drgań rozciągających C=O o częstości obniżonej przez wiązania wodorowe, obecność pasma $1580\text{--}1610\text{cm}^{-1}$, które przypisałem drganiom rozciągającym jonu karboksylanowego w formie jonu obojnego i drganiom deformacyjnym N-H, oraz $1510\text{--}1530\text{cm}^{-1}$ pasma odpowiadającego drganiom deformacyjnym NH_3^+ .

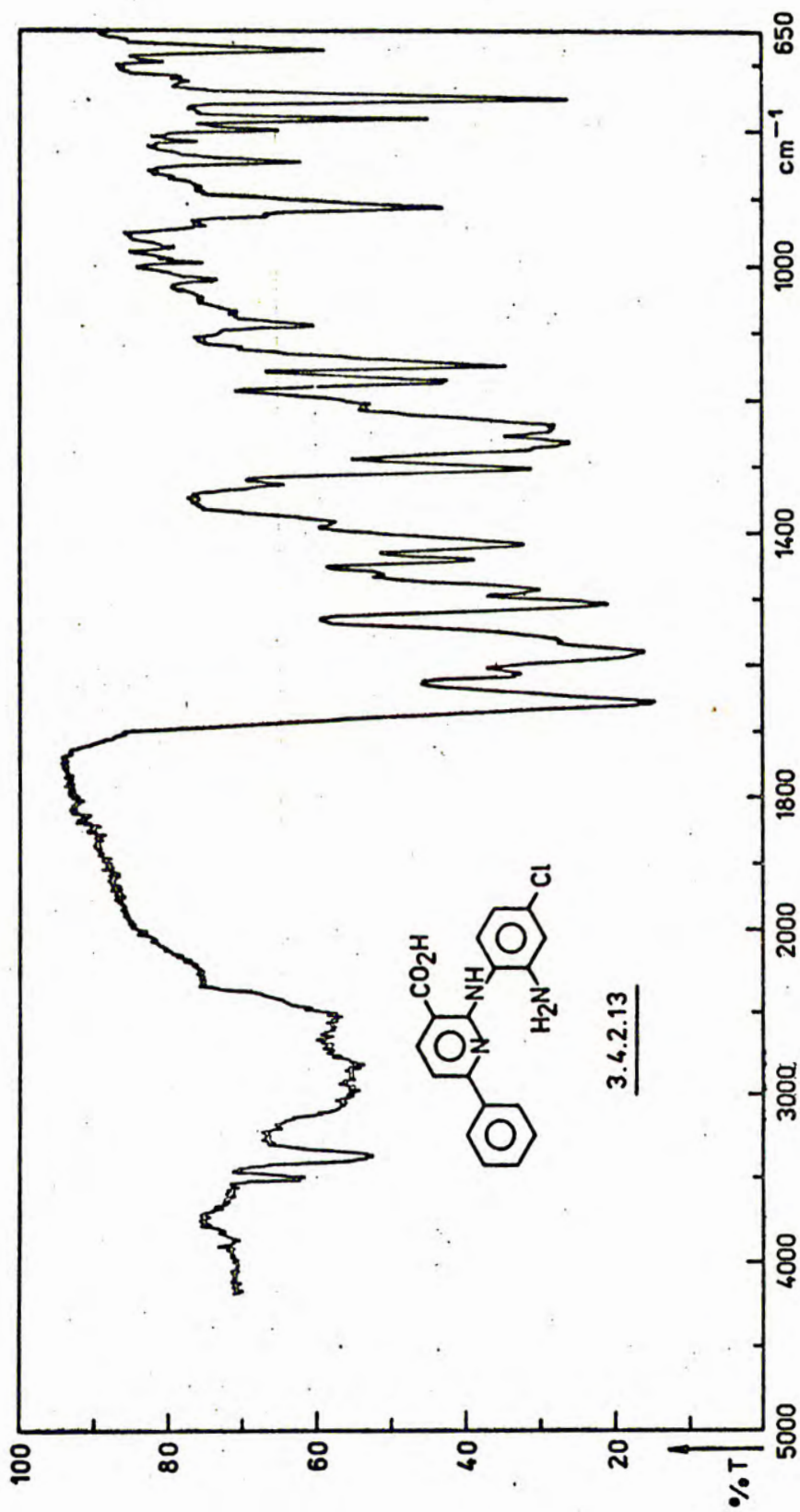
Przykładowe widmo związku 3.4.2.13 przedstawiłem na rys. 33.

Otrzymane pochodne nitrowe i aminowe zestawilem w tabeli 3.4.2.C:

Tabela 3.4.2.C



Nr związku	R	R ₁
3.4.2.11	Ph	NO ₂
3.4.2.12	3Py	NO ₂
3.4.2.13	Ph	NH ₂
3.4.2.14	3Py	NH ₂



Rys. 33

Podczas badania temperatury topnienia związków 3.4.2.13 i 3.4.2.14 stwierdziłem, że w temperaturze 220-240° następuje przemiana tych połączeń. W wymienionym zakresie temperatur badane związki ulegają stopieniu i natychmiast krzepną zmieniając barwę, co wiąże się z ich cyklizacją do pochodnych pirydobenzodiazepinonu.

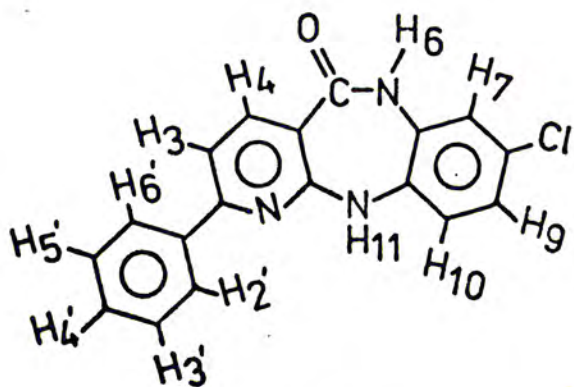
Cyklizację na skalę preparatywną przeprowadziłem przez ogrzewanie związków 3.4.2.13 i 3.4.2.14 w kwasie polifosforowym w temperaturze 180° w ciągu 15 minut.

Wydajność otrzymanych w ten sposób pochodnych 3.4.2.15 i 3.4.2.16 wynosiła 85-90%.

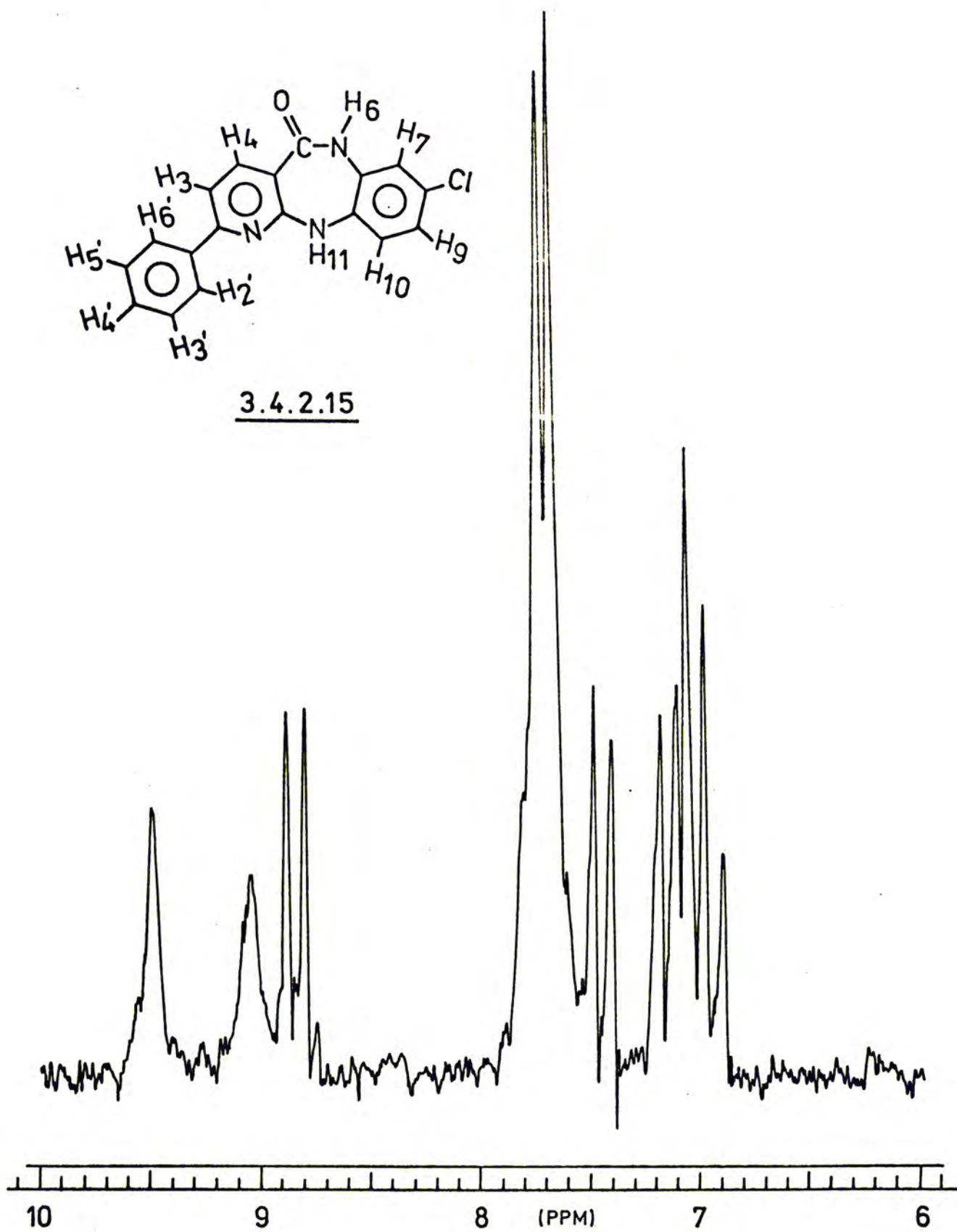
W widmach IR związków 3.4.2.15 i 3.4.2.16 wystąpiły te same charakterystyczne dla układu pirydobenzodiazepinonu pasma, jak dla omówionych wcześniej pochodnych 3.4.2.7-3.4.2.10.

Widma NMR związków 3.4.2.15 i 3.4.2.16 wykonane w kwasie trójfluorooctowym przy częstotliwości 100 MHz, przedstawiłem na rys.34 i 35.

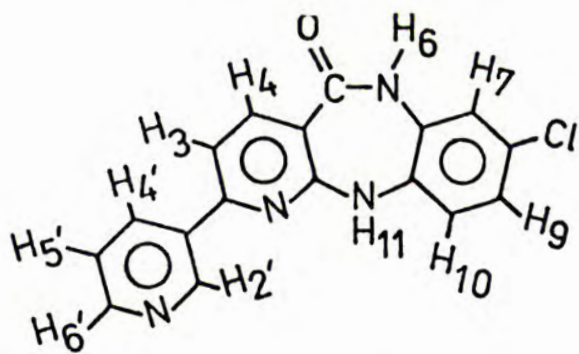
W widmie NMR związku 3.4.2.15 przy $\delta \sim 7,1$ ppm wystąpił trójprotonowy multiplet, złożony z jednoprotonowego dubletu przy δ 6,95 ppm, o stałej sprzężenia $J \sim 10$ Hz odpowiadającego protonowi H_{10} , z jednoprotonowego singletu rozszczepionego na dublet o stałej sprzężenia meta $J \sim 2,5$ Hz, który przypisałem protonowi H_7 i z dubletu jednoprotonowego, o stałej sprzężenia $J \sim 10$ Hz, dodatkowo rozszczepionego sprzężeniem meta ($J \sim 2,5$ Hz), który przypisałem protonowi H_9 . Ponadto przy δ 7,45 ppm wystąpił jednoprotonowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 9$ Hz, który przypisałem protonowi H_3 , przy δ 7,75 ppm pięcioprotonowy multiplet odpowiadający protonom $H'_2-H'_6$, przy δ 8,85 ppm jednoprotonowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 9$ Hz, który przypisałem protonowi H_4 , oraz dwa szerokie jednoprotonowe singlety przy δ 9,05 ppm i δ 9,5 ppm, które przypisałem kolejno pro-



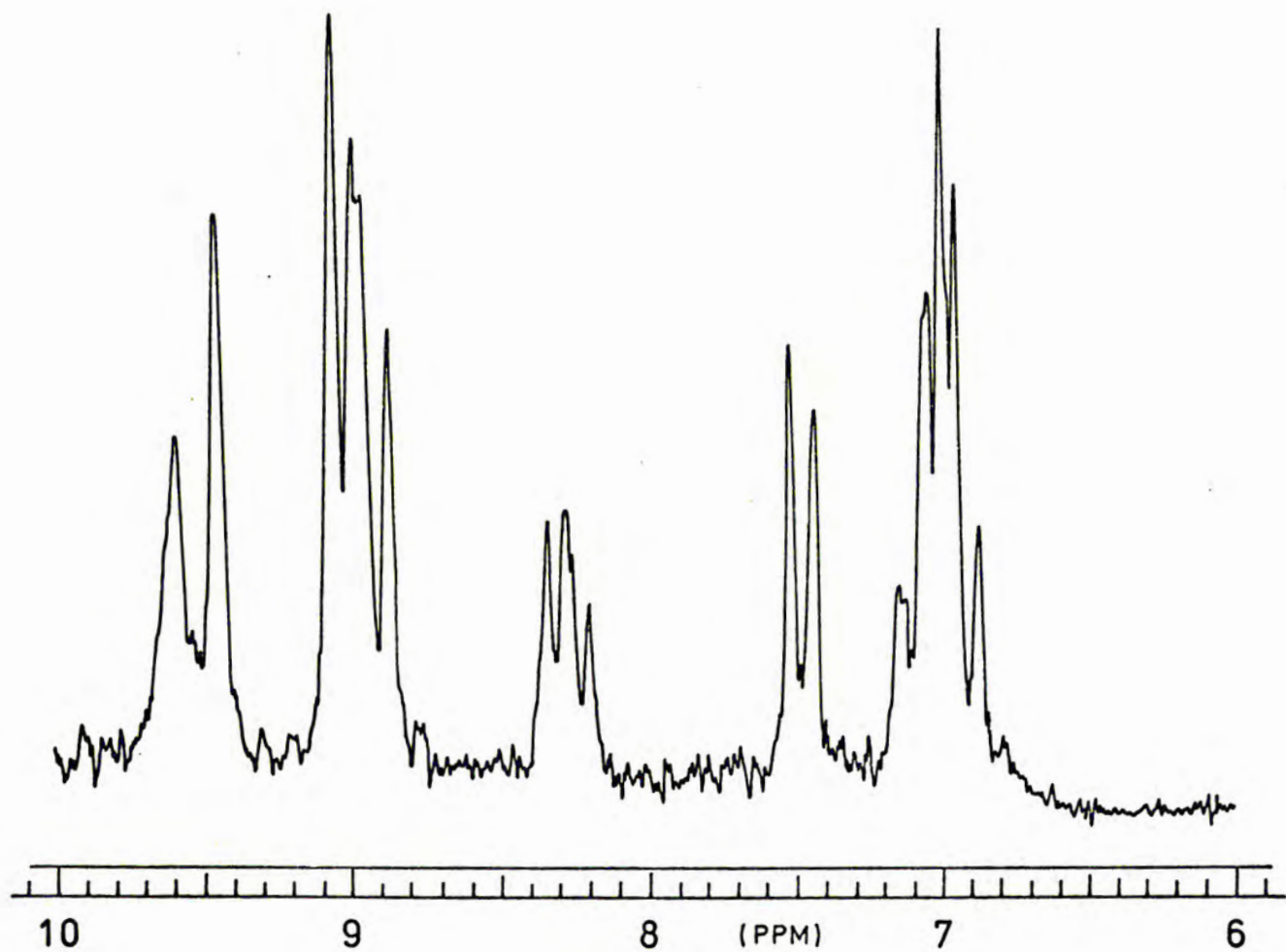
3.4.2.15



Rys. 34



3.4.2.16



Rys. 35

tonom H_{11} i H_6 .

W widmie NMR związku 3.4.2.16 przy $\delta \sim 7$ ppm wystąpił trójprotonowy multiplet, w którym zidentyfikowałem przy δ 6,9 ppm dublet o stałej sprzężenia $J \sim 10$ Hz odpowiadający protonowi H_{10} , przy δ 7,0 ppm singlet rozszczepiony przez stałą sprzężenia meta ($J \sim 2,5$ Hz) odpowiadający protonowi H_7 i przy δ 7,1 ppm dublet o stałej sprzężenia $J \sim 10$ Hz rozszczepiony przez stałą sprzężenia meta odpowiadający protonowi H_9 . Ponadto w widmie wystąpiły: dublet o stałej sprzężenia $J \sim 9$ Hz przy δ 7,5 ppm, który przypisałem protonowi H_3 , tryplet przy δ 8,3 ppm złożony z dwóch dubletów przesuniętych wzajemnie o ok. 2 Hz, o stałych sprzężenia $J \sim 9$ Hz, który przypisałem protonowi H_5 i multiplet przy $\delta \sim 9,0$ ppm złożony z dubletu o stałej sprzężenia $J \sim 9$ Hz przy δ 8,9 ppm odpowiadającego protonowi H_4 , oraz dubletu o stałej sprzężenia $J \sim 9$ Hz przy δ 9,05 ppm odpowiadającego protonom H'_6 i H'_4 . W wymienionym multiplecie znajduje się również sygnał protonu H_{11} , co wynika z całkowania.

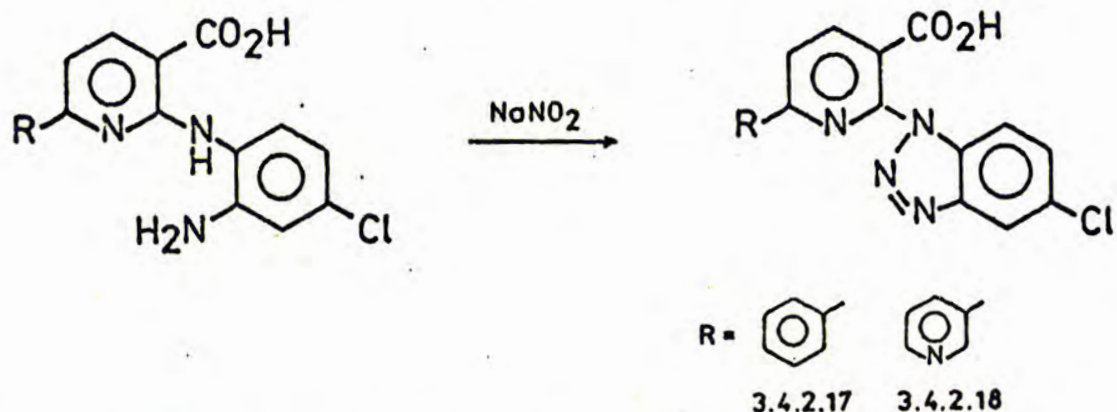
Oprócz opisanych sygnałów przy δ 9,5 ppm wystąpił singlet protonu H_6 i przy δ 9,6 ppm rozszczepiony sprzężeniem meta sygnał protonu H'_2 .

W celu potwierdzenia na drodze chemicznej struktury związków 3.4.2.13 i 3.4.2.14, poddałem je reakcji z azotynem sodowym w roztworze kwasu siarkowego w temperaturze pokojowej. W wyniku tej reakcji otrzymałem połączenia o charakterze 1-(3-karboksy-2-pirydylo)-5-chlorobenzotriazoli-1,2,3 (3.4.2.17 i 3.4.2.18):

Widma IR (KBr) związków 3.4.2.17 i 3.4.2.18 wykazały obecność ok. 3050 cm^{-1} pasma drgań rozciągających C-H układu aromatycznego, ok. 2400 cm^{-1} - 3000 cm^{-1} pasma drgań rozciągających O-H grupy karboksylowej, ok. 1700 - 1720 cm^{-1} pasma odpowiadającego drganiom rozciągają-

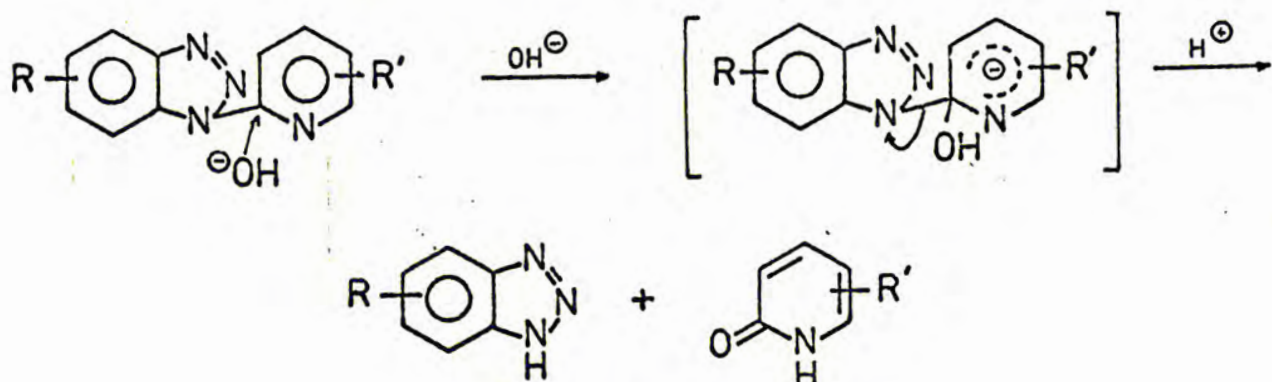
cym C=O grupy karboksylowej; pasm $1600-1560\text{ cm}^{-1}$ i $1495-1480\text{ cm}^{-1}$ odpowiadających drganiom rozciągającym C=C i C=N, oraz w zakresie $1100-1000\text{ cm}^{-1}$ obecność złożonego pasma drgań pierścienia triazolo-
wego^{153/}.

Widmo IR związku 3.4.2.18 przedstawiłem na rysunku 36.

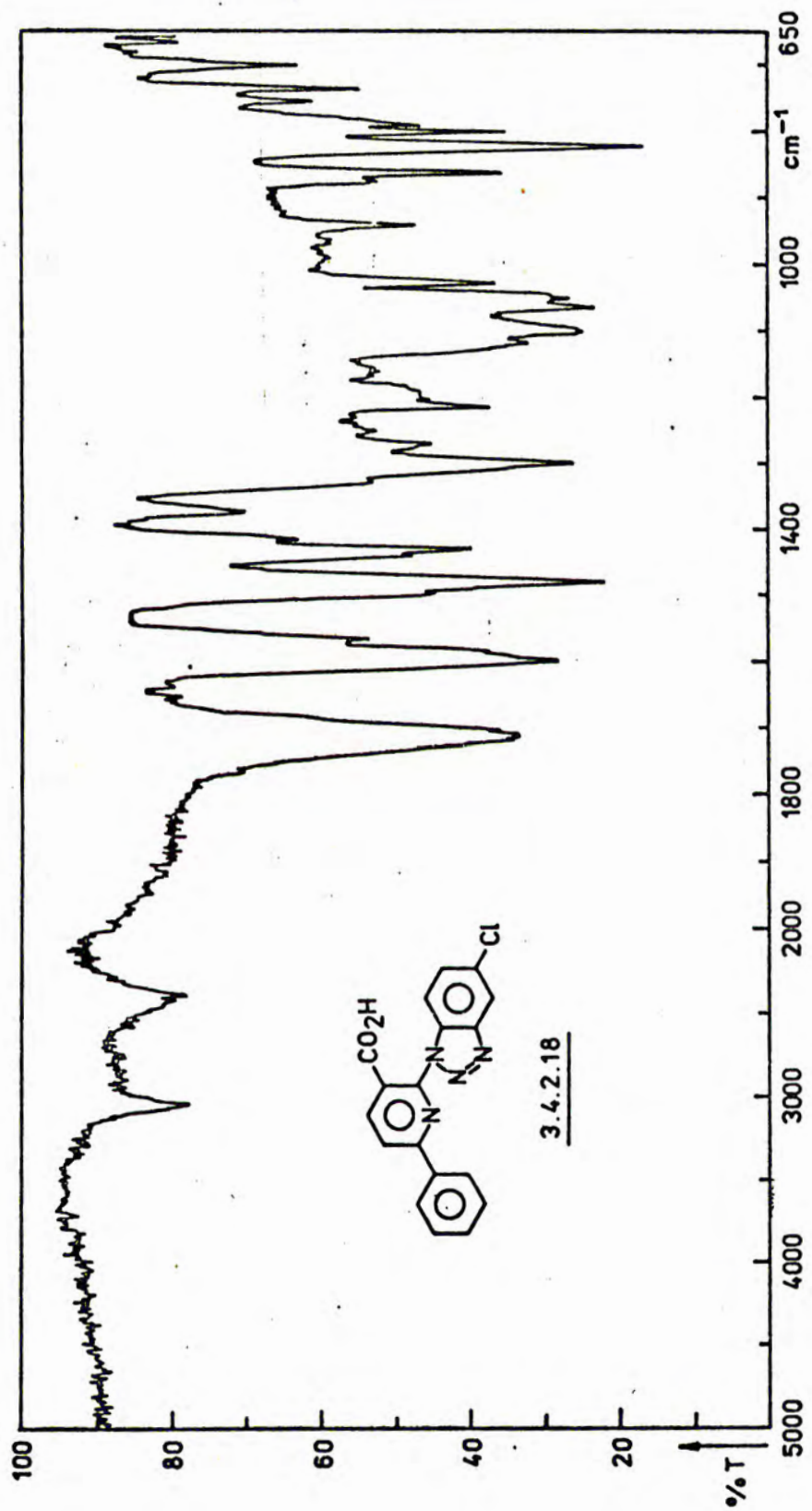


Dodatkowe potwierdzenie budowy otrzymanych połączeń na drodze chemicznej mógł stanowić rozkład uzyskanych triazoli.

W 1974 r. Nantka-Namirski i Kalinowski^{151,152/} opublikowali dane stwierdzające, że ogrzewanie niektórych pochodnych 1-(2'-pirydyllo)-benzotriazolu-1,2,3 w kwasie polifosforowym prowadzi nie tylko do cyklizacji z wydzieleniem azotu, lecz również do rozpadu wiązania między pierścieniem triazolu i podstawnikiem wg schematu 3.4.2.II:



Schemat 3.4.2.II



Rys. 36

Taki rozpad był uprzywilejowany szczególnie dla triazoli zawierających w pierścieniu pirydynowym podstawnik elektrofilowy, mogący stabilizować związek przejściowy (np. $R' = \text{NO}_2$ lub $-\text{CO}_2\text{H}$).

Zgodnie z powyższym spodziewałem się, że w wyniku rozkładu triazolu 3.4.2.17 w kwasie polifosforowym otrzymam znane połączenia (5-chlorobenzotriazol-1,2,3 i kwas 2-hydroksy-6-fenylonikotynowy), co potwierdziłoby strukturę wyjściowego triazolu i związków użytych do jego syntezy. Obok reakcji rozpadu wiązania triazol-pirydyna oczekiwałem również cyklizacji, m.in. do pochodnej 2-fenyl-7-chlorobenzo[b]-1,8-naftyrydonu-5 [10 H], co stanowiłoby nową metodę otrzymywania tego typu połączeń.

Rozkład triazolu 3.4.2.17 przeprowadziłem przez ogrzewanie w kwasie polifosforowym w temperaturze 180° , w ciągu 45 min. (do zakończenia wydzielania gazu). Korzystając z tego, że przypuszczalne produkty hydrolizy wiązania triazol-pirydyna w związku 3.4.2.17 powinny być rozpuszczalne w zasadach, ogrzewałem z amoniakiem osad wydzielony po rozcieńczeniu mieszaniny poreakcyjnej wodą. Po zakwaszeniu przesącza otrzymałem mieszaninę związków, którą rozdzieliłem metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu G w układzie benzen-octan etylu 2:8.

Frację 14-16 cm (R_f 0,875-1,0) po krystalizacji z benzenu zidentyfikowałem na podstawie analizy elementarnej, widma IR i porównania R_f otrzymanej substancji i handlowego 5-chlorobenzotriazolu, jako oczekiwany 5-chlorobenzotriazol-1,2,3 (3.4.2.19).

Natomiast substancja zawarta we frakcji 5-9 cm (R_f 0,31-0,56) nie była oczekiwanym kwasem 2-hydroksy-6-fenylonikotynowym. Na podstawie analizy elementarnej i widma masowego oraz IR zidentyfikowałem tę substancję, jako 2-hydroksy-6-fenylpirydynę (3.4.2.20). Wła-

sności fizykochemiczne otrzymanej substancji były identyczne z własnościami 2-hydroksy-6-fenylopirydyny^{69,154/}.

Rozpad triazolu 3.4.2.17 na związki 3.4.2.19 i 3.4.2.20 przebiegał z wydajnością ok. 40%. Wyodrębnienie po reakcji związku 3.4.2.20, zamiast kwasu 2-hydroksy-6-fenylonikotynowego było następstwem dekarboksylacji, która mogła zajść w kwasie polifosforowym przed rozpadem triazolu 3.4.2.17, lub już po tym rozpadzie.

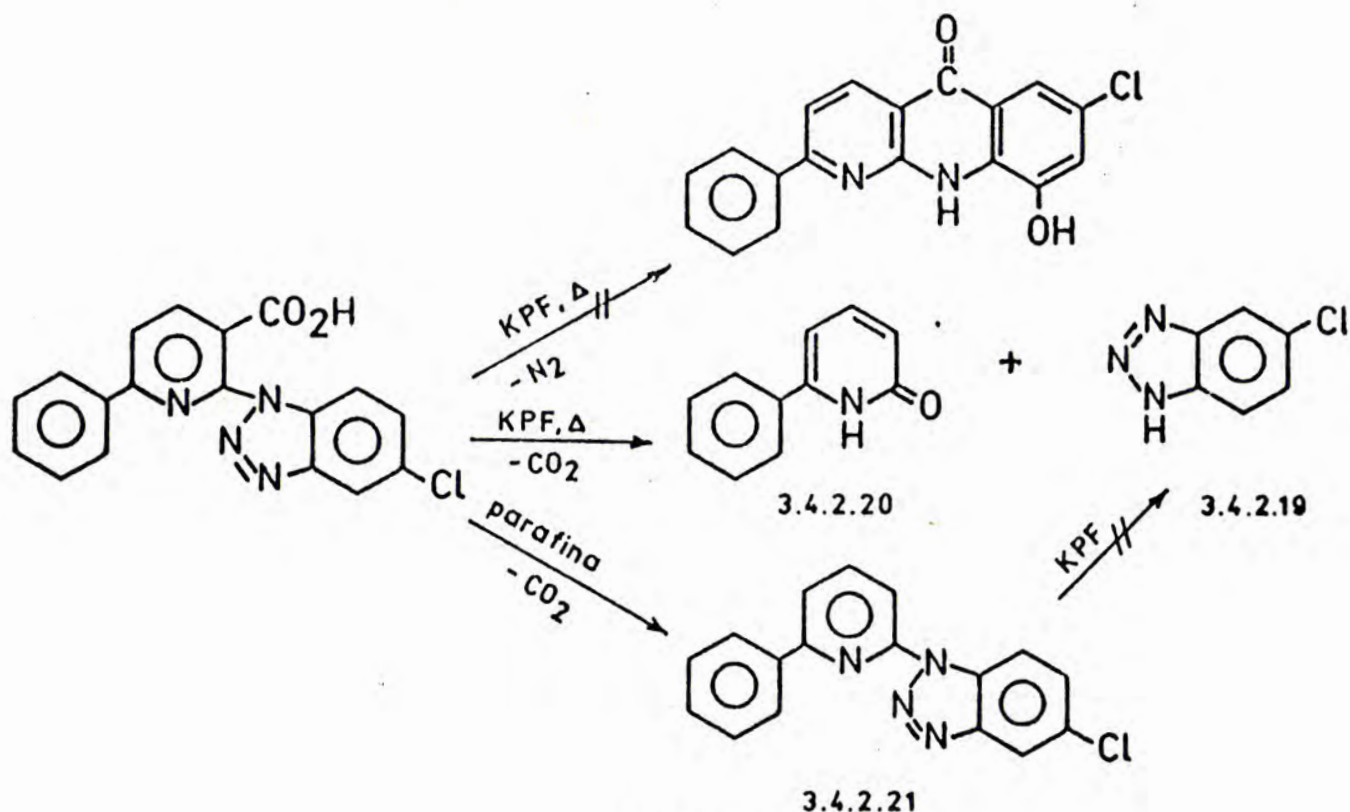
W wyniku ogrzewania triazolu 3.4.2.17 w parafinie w temp. 300-320° otrzymałem - obok pewnej ilości produktów smolistych - 1-(6'-fenylo-2-pirydylo)-5-chlorobenzotriazol-1,2,3 (3.4.2.21) z wydajnością ok. 40%. Strukturę tego związku potwierdziła analiza elementarna i widmo w podczerwieni (brak pasm drgań grupy karboksylowej).

Triazol 3.4.2.21, nie zawierający grupy karboksylowej, poddałem następnie rozkładowi w kwasie polifosforowym. Badając produkty tego rozpadu przy pomocy chromatografii cienkowsarstwowej nie stwierdziłem wśród nich obecności związków 3.4.2.19 i 3.4.2.20. Pozwala to na przypuszczenie, że rozkład triazolu 3.4.2.17 następuje bez dekarboksylacji, której ulegają dopiero produkty rozkładu, lub która zachodzi jednocześnie z hydrolizą tego triazolu. Wyniki obu doświadczeń potwierdzają także fakt, że obecność grupy karboksylowej w pierścieniu pirydylowym triazolu o strukturze 3.4.2.17 ma istotne znaczenie dla rozpadu triazolu w kwasie polifosforowym przez hydrolizę wiązania triazol-pirydylo. Obserwacje te są zgodne z danymi opublikowanymi przez Nantkę-Namirskiego i Kalinowskiego^{151,152/}.

Badając pozostałe produkty rozkładu triazolu 3.4.2.17 w kwasie polifosforowym nie stwierdziłem wśród nich obecności pochodnej 2-fenylonaftyrydonu.

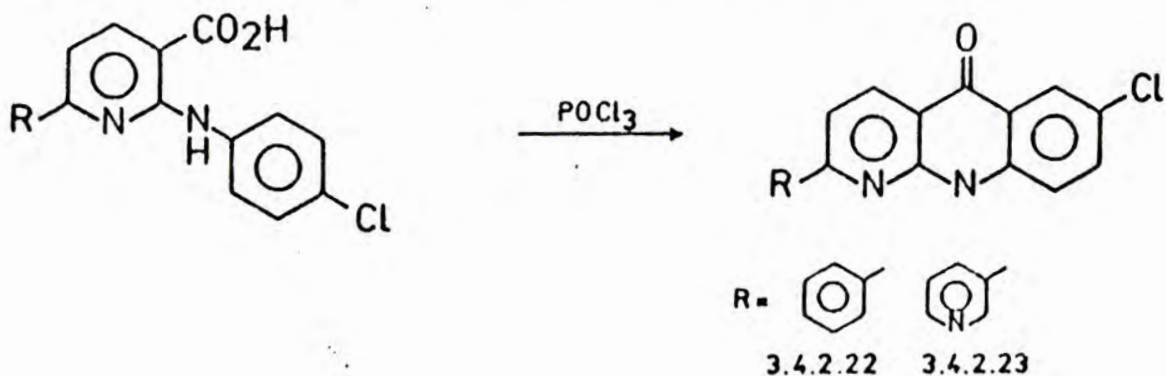
Wyniki przeprowadzonych reakcji przedstawiłem na schemacie

3.4.2.III:



Schemat 3.4.2.III

Pochodne 2-fenyl- i 2-(3'-pirydylo)-7-chloro-benzo [b]-1,8-naf-tyrydonu-5 [10 H] (3.4.2.22) i (3.4.2.23) otrzymałem na innej dro-dze, przez ogrzewanie do wrzenia pochodnych kwasu 2-(4'-chloroanili-no)-nikotynowego 3.4.2.2 i 3.4.2.5 w tlenochlorku fosforu:



W widmach IR (KBr) związków 3.4.2.22 i 3.4.2.23 wystąpiło pasmo 3200-3300 cm^{-1} , które przypisałem drganiom rozciągającym N-H i silne,

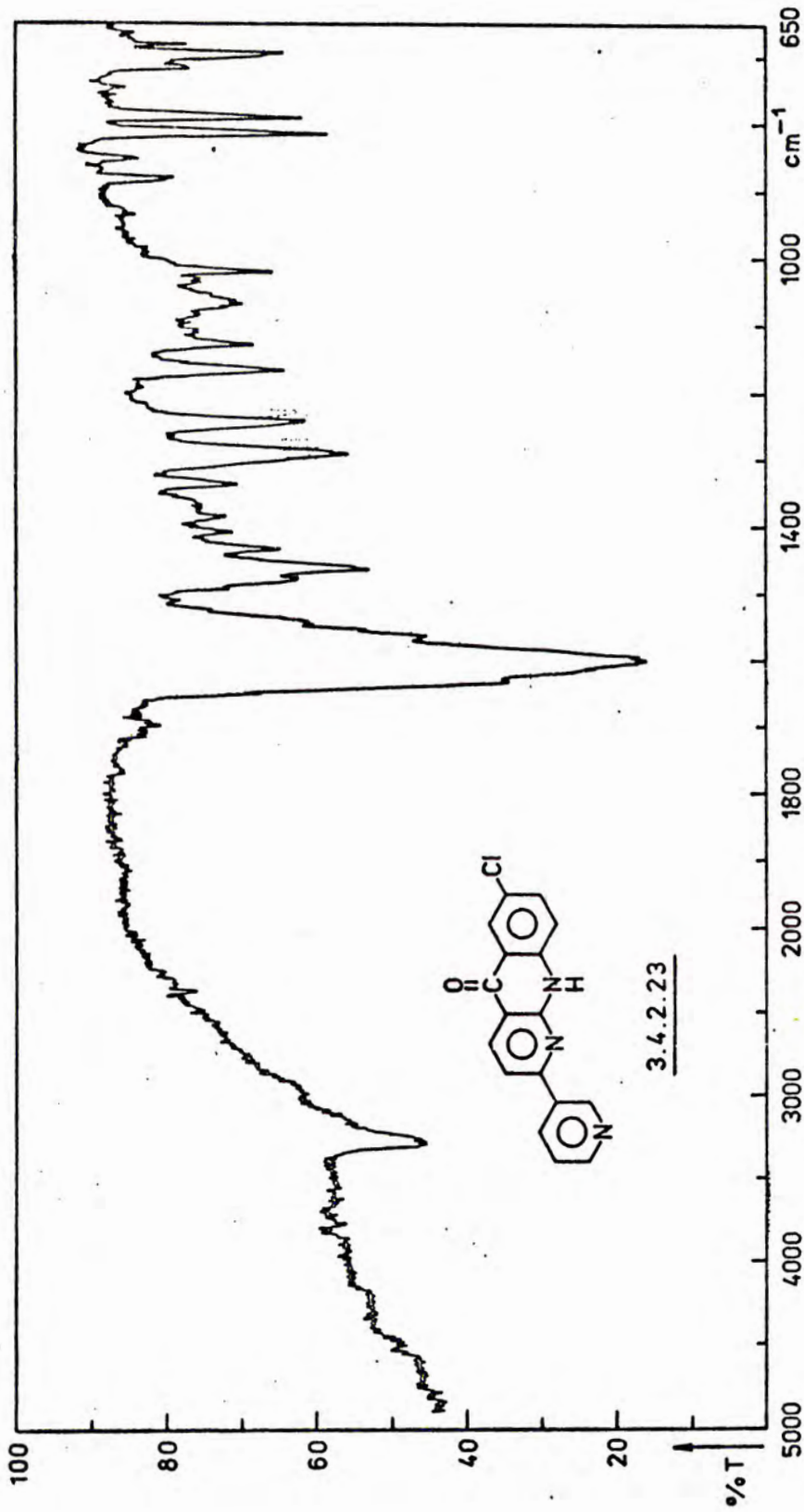
złożone pasmo $1540-1650\text{ cm}^{-1}$, które przypisałem drganiom rozciągającym grupy karboksylowej związanej wiązaniami wodorowymi, drganiom deformacyjnym N-H i rozciągającym C=C i C=N.

Widmo związku 3.4.2.23 przedstawiłem na rysunku 37.

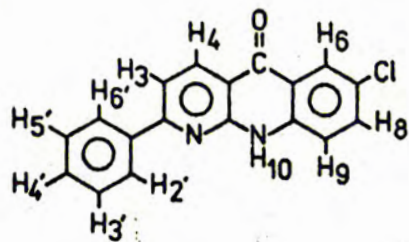
Widma NMR związków 3.4.2.22 i 3.4.2.23 przedstawione na rys. 38 i 39 wykonałem w kwasie trójfluorooctowym przy częstotliwości 100 MHz.

W widmie NMR związku 3.4.2.22 przy $\delta \sim 7,8$ ppm wystąpił pięcioprotonowy multiplet, który przypisałem protonom H_2' - H_6' , przy δ 8,05 ppm trójprotonowy, uśredniony dublet ($J \sim 7,5$ Hz) złożony prawdopodobnie z sygnałów protonów H_3 , H_8 , H_9 , przy δ 8,45 ppm singlet rozszczepiony stałą meta $J \sim 2,5$ Hz, który przypisałem protonowi H_6 , oraz przy δ 9,35 ppm dublet o stałej sprzężenia $J \sim 9$ Hz, który przypisałem protonowi H_4 .

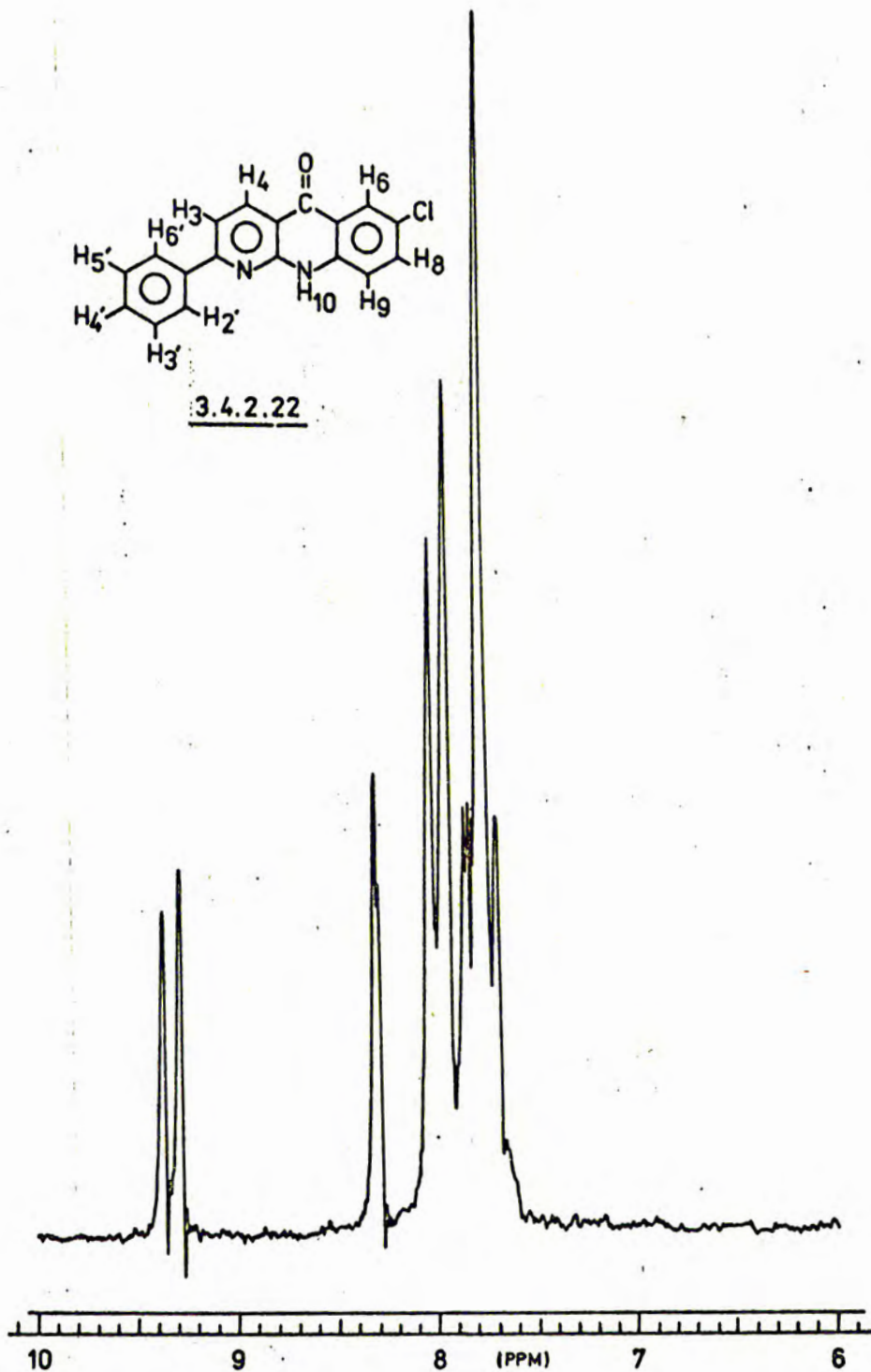
W widmie NMR związku 3.4.2.23 przy $\delta \sim 8,0$ ppm wystąpił dwuprotonowy multiplet, który przypisałem protonom H_8 i H_9 . W zakresie δ 8,2-8,6 ppm wystąpił trójprotonowy multiplet, w którym wyróżniłem przy δ 8,25 ppm dublet, $J \sim 9$ Hz odpowiadający protonowi H_3 , przy δ 8,4 ppm tryplet o stałej sprzężenia $J \sim 6$ Hz odpowiadający protonowi H_5' i przy δ 8,6 ppm singlet odpowiadający protonowi H_6 . Ponadto w widmie wystąpił jednoprotonowy dublet przy δ 9,0 ppm o stałej sprzężenia $J \sim 6$ Hz, który przypisałem protonowi H_4' , dwa częściowo nałożone jednoprotonowe dublety przy δ 9,3 ppm ($J \sim 9$ Hz) i przy δ 9,4 ppm ($J \sim 6$ Hz), które przypisałem kolejno protonom H_4 i H_6' , oraz jednoprotonowy singlet przy δ 9,75 ppm, który przypisałem protonowi H_2' . Sygnał protonu H_{10} który powinien wystąpić $> \delta$ 10 ppm został prawdopodobnie pokryty przez sygnał kwasu trójfluorooctowego.



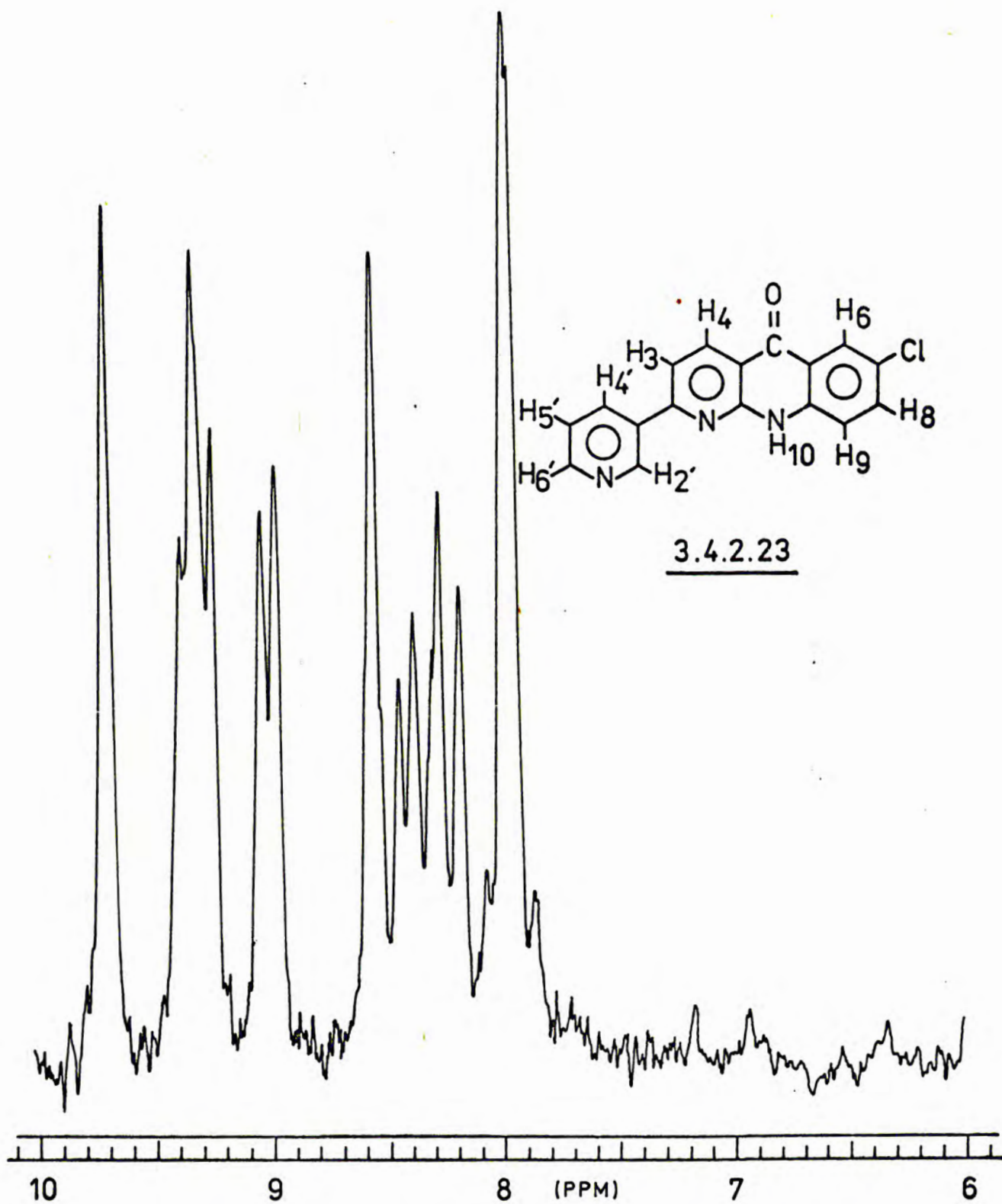
Rys.37



3.4.2.22



Rys. 38

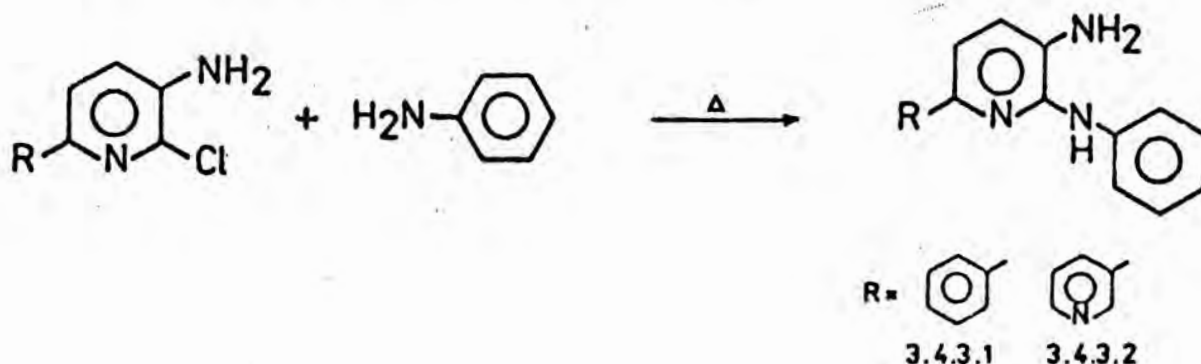


Rys. 39

3.4.3. Synteza i przemiany 6-podstawionych pochodnych 2-anilino-3-aminopirydyny. Otrzymanie pochodnych α -karboliny

W 1938 r. otrzymano 2-anilino-3-aminopirydynę przez ogrzewanie w temp. 200° 2-chloro-3-aminopirydydy z aniliną^{155/}. W celu zbadania możliwości wymiany atomu chloru w otrzymanych pochodnych 2-chloro-3-aminopirydydy 3.4.1.10, 3.4.1.11 i 3.4.1.12 poddałem je reakcji z aniliną wg procedury zastosowanej w wymienionym patencie. Otrzymanie tą drogą pochodnych 2-anilino-3-aminopirydydy umożliwiło mi następnie syntezę skondensowanych układów heterocyklicznych zawierających układ fenylopirydydy i dwupirydydu.

Przez ogrzewanie pochodnych 3.4.1.10 i 3.4.1.12 z nadmiarem aniliny w temperaturze wrzenia mieszaniny (ok. 200°) w ciągu 5 godzin otrzymałem 2-anilino-3-amino-6-fenylopirydynę (3.4.3.1) i 2-anilino-3-amino-6-(3'-pirydylo)-pirydynę (3.4.3.2):



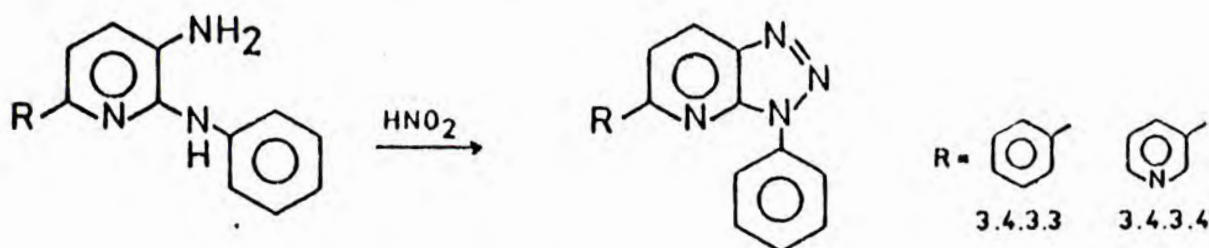
W przypadku związku 3.4.1.11 (R=4Py) natrafiłem na trudności, podobnie, jak w opisanych wcześniej próbach wymiany chlorowca w układzie 2,4'-dwupirydydu i nie udało mi się wyodrębnić ze złożonej mieszaniny poreakcyjnej oczekiwanego połączenia.

Widma IR (KBr) związków 3.4.3.1 i 3.4.3.2 wykazały obecność złożonych pasm 2900-3400 cm⁻¹ odpowiadających drganiom symetrycznym i antysymetrycznym grupy aminowej I rz. i drganiom rozciągającym grupy

aminowej II rz., pasm ok. 1660 cm^{-1} - 1620 cm^{-1} , które przypisałem drganiom deformacyjnym grupy aminowej I rz., pasma 1580 - 1610 cm^{-1} odpowiadającego drganiom rozciągającym C=C i C=N, oraz pasma 1510 cm^{-1} , które przypisałem drganiom deformacyjnym grupy aminowej II rz.

Widmo związku 3.4.3.2 przedstawiłem na rys. 40.

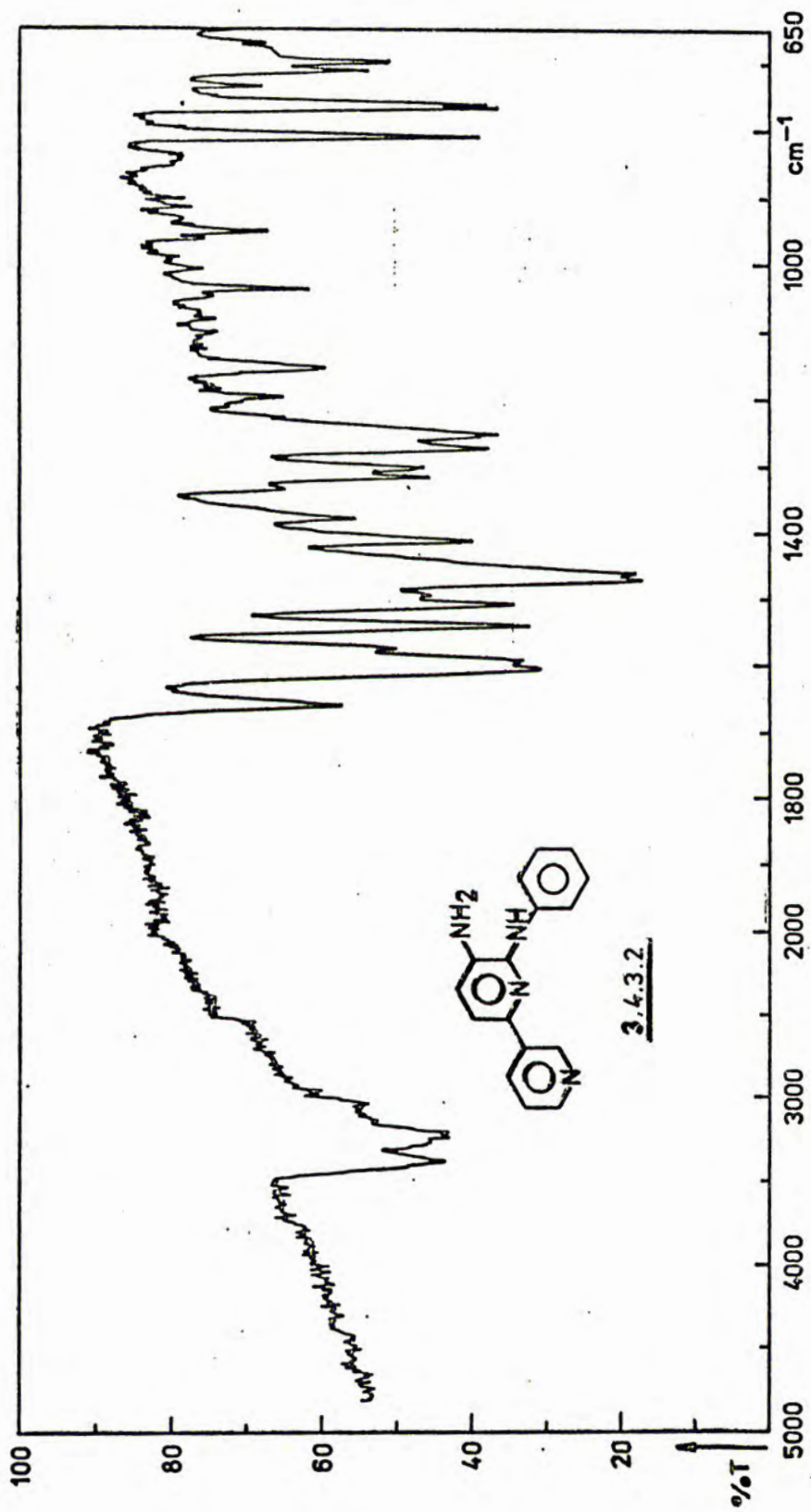
Poddając otrzymane połączenia 3.4.3.1 i 3.4.3.2 reakcji z azotynem sodowym w 50% kwasie siarkowym, w temperaturze pokojowej, otrzymałem odpowiednie triazole 3.4.3.3 i 3.4.3.4:



Widma IR związków 3.4.3.3 i 3.4.3.4 wykazały powyżej 1600 cm^{-1} tylko obecność pasma 3050 - 3100 cm^{-1} drgań rozciągających C-H układu aromatycznego. W zakresie 1000 - 1100 cm^{-1} wystąpiło w widmie złożone pasmo drgań pierścienia triazolu.

Oba triazole (3.4.3.3 i 3.4.3.4) poddałem następnie rozkładowi przez ogrzewanie w kwasie polifosforowym w temp. 180° , do zakończenia wydzielania się gazu (ok. 15 min.). Z osadu wydzielonego po rozcieńczeniu wodą i zubożeniu mieszaniny poreakcyjnej roztworem amoniaku, wyodrębniłem w obu wypadkach przez przemycie małą ilością acetonu związki, które po krystalizacji zidentyfikowałem na podstawie analizy elementarnej i widm IR jako - odpowiednio - 2-fenylo- α -karbolinę (3.4.3.5) i 2-(3'-pirydylo)- α -karbolinę (3.4.3.6).

Widma IR (KBr) związków (3.4.3.5) i (3.4.3.6) wykazały obecność charakterystycznych dla pochodnych α -karboliny złożonych pasm w zakresie 2650 - 3200 cm^{-1} odpowiadających drganiom rozciągającym N-H,



Rys. 40

pasem 1620-30 cm^{-1} , które przypisałem drganiom deformacyjnym N-H i ok. 1600 cm^{-1} silnego pasma odpowiadającego drganiom rozciągającym C=N i C=C układu aromatycznego.

Widmo związku 3.4.3.6 przedstawiłem na rys.41.

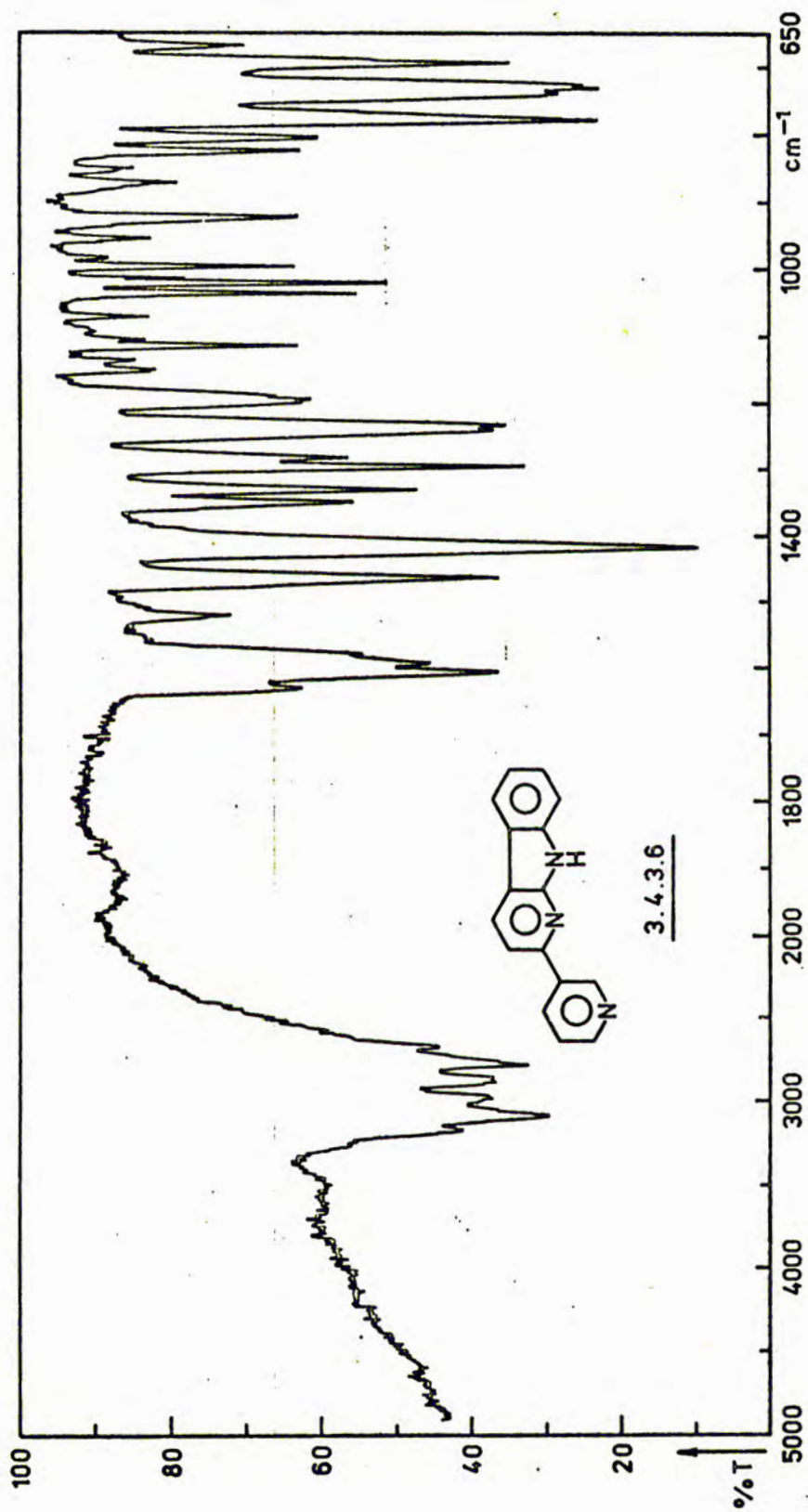
Widma NMR związków 3.4.3.5 i 3.4.3.6, przedstawione na rys. 42 i 43 wykonałem w kwasie trójfluorooctowym przy częstotliwości 60 MHz.

W widmie NMR związku 3.4.3.5 przy $\delta \sim 7,7$ ppm wystąpił dziewięcioprotonowy multiplet, któremu przypisałem protony H_3 , H_5 , H_6 , H_7 i H'_2 - H'_6 , przy δ 8,2 ppm jednoprotonowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 7$ Hz rozszczepiony dodatkowo przez sprzężenie meta ($J \sim 2$ Hz), który przypisałem protonowi H_8 ^{156/} i przy δ 8,9 ppm jednoprotonowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 9$ Hz odpowiadający protonowi H_4 .

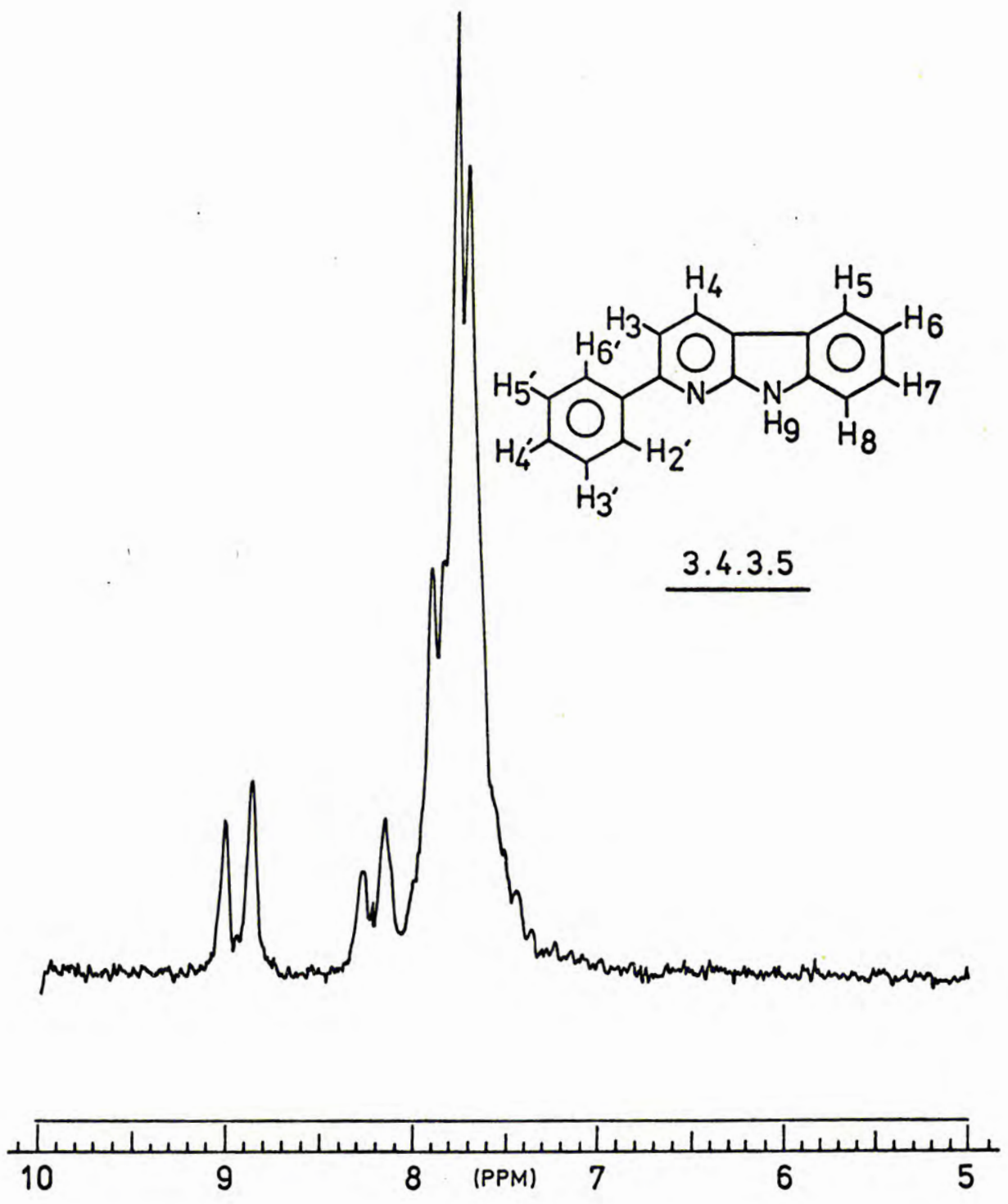
W widmie NMR związku 3.4.3.6 przy $\delta \sim 7,8$ ppm wystąpił czteroprotonowy multiplet, który przypisałem protonom H_3 , H_5 , H_6 , H_7 , przy δ 8,0 ppm jednoprotonowy dublet o stałej sprzężenia $J \sim 7$ Hz, który przypisałem protonowi H_8 i przy δ 8,4 ppm tryplet o stałej sprzężenia $J \sim 7$ Hz, który przypisałem protonowi H'_5 . W zakresie δ 9,1-9,4 ppm wystąpił trójprotonowy multiplet, który przypisałem protonom H_4 , H'_4 i H'_6 i przy δ 9,7 ppm singlet rozszczepiony stałą meta, odpowiadający protonowi H'_2 .

W obu przypadkach sygnał protonu H_9 , który powinien wystąpić przy $\delta \sim 12$ ppm ^{156/} jest prawdopodobnie pokryty przez sygnał rozpuszczalnika ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$).

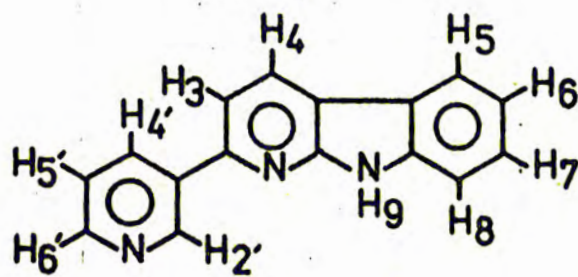
Roztwory acetonowe pozostałe po przemyciu mieszanin poreakcyjnych powstałych w wyniku rozpadu triazoli 3.4.3.3 i 3.4.3.4, poddałem następnie chromatografii cienkowarstwowej na żelu G w układzie heksan:chloroform:aceton 5:1:1 dla pochodnych fenylowych i octan etylu:etanol:benzen 7:2:1 dla pochodnych 3-pirydylowych.



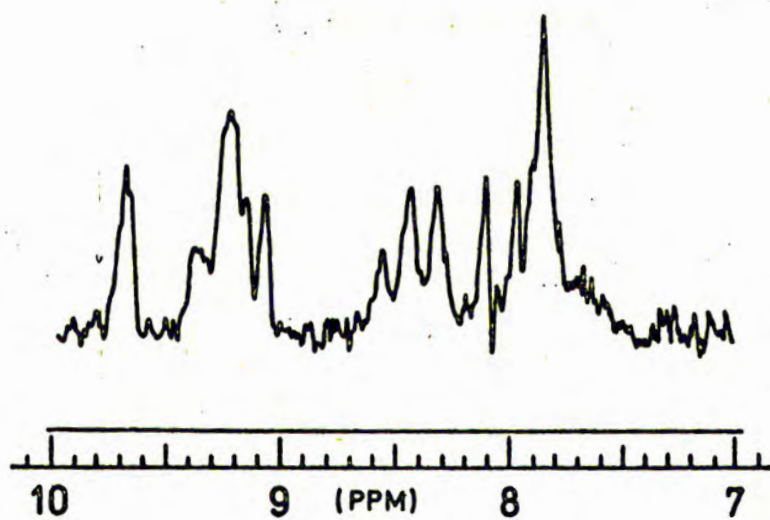
Rys. 41



Rys. 42



3.4.3.6



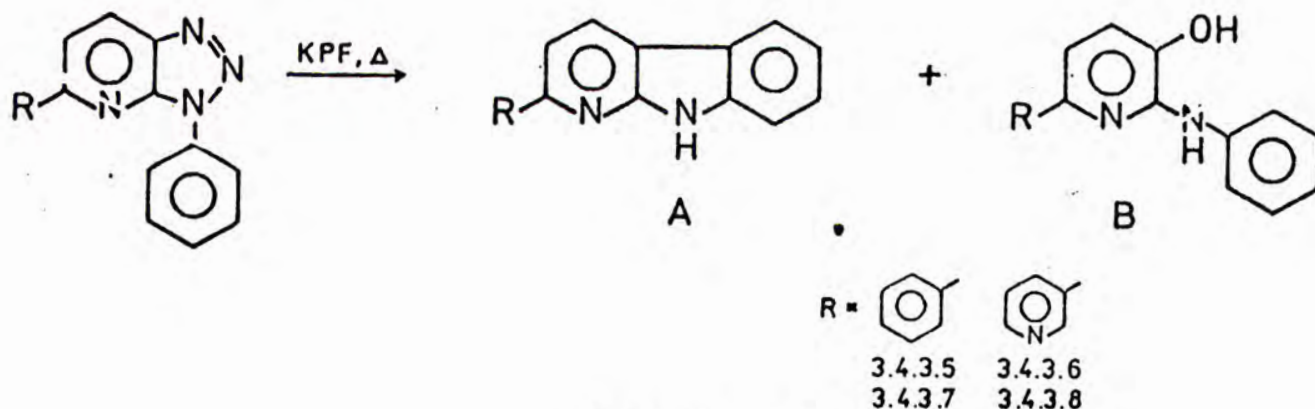
Rys. 43

W obu przypadkach wyodrębniłem frakcje dające z chlorkiem żelaza fioletowe zabarwienie (dla pochodnych fenylowych - R_f 0,30-0,53 zaś dla pirydylowych - R_f 0,91-0,97). Na podstawie analizy elementarnej, widm IR i MS przypisałem wyodrębnionym związkom strukturę 2-anilino-3-hydroksy-6-fenylopirydyny (3.4.3.7) i 2-anilino-3-hydroksy-6-(3'-pirydylo)-pirydyny (3.4.3.8).

Widma IR związków 3.4.3.7 i 3.4.3.8 wykazały istnienie szerokiego pasma 2900-3600 cm^{-1} odpowiadającego drganiom rozciągającym O-H i N-H. Pasma 1580-1620 cm^{-1} przypisałem drganiom deformacyjnym N-H i rozciągającym C=C, C=N.

Widmo związku 3.4.3.7 przedstawiłem na rys. 44.

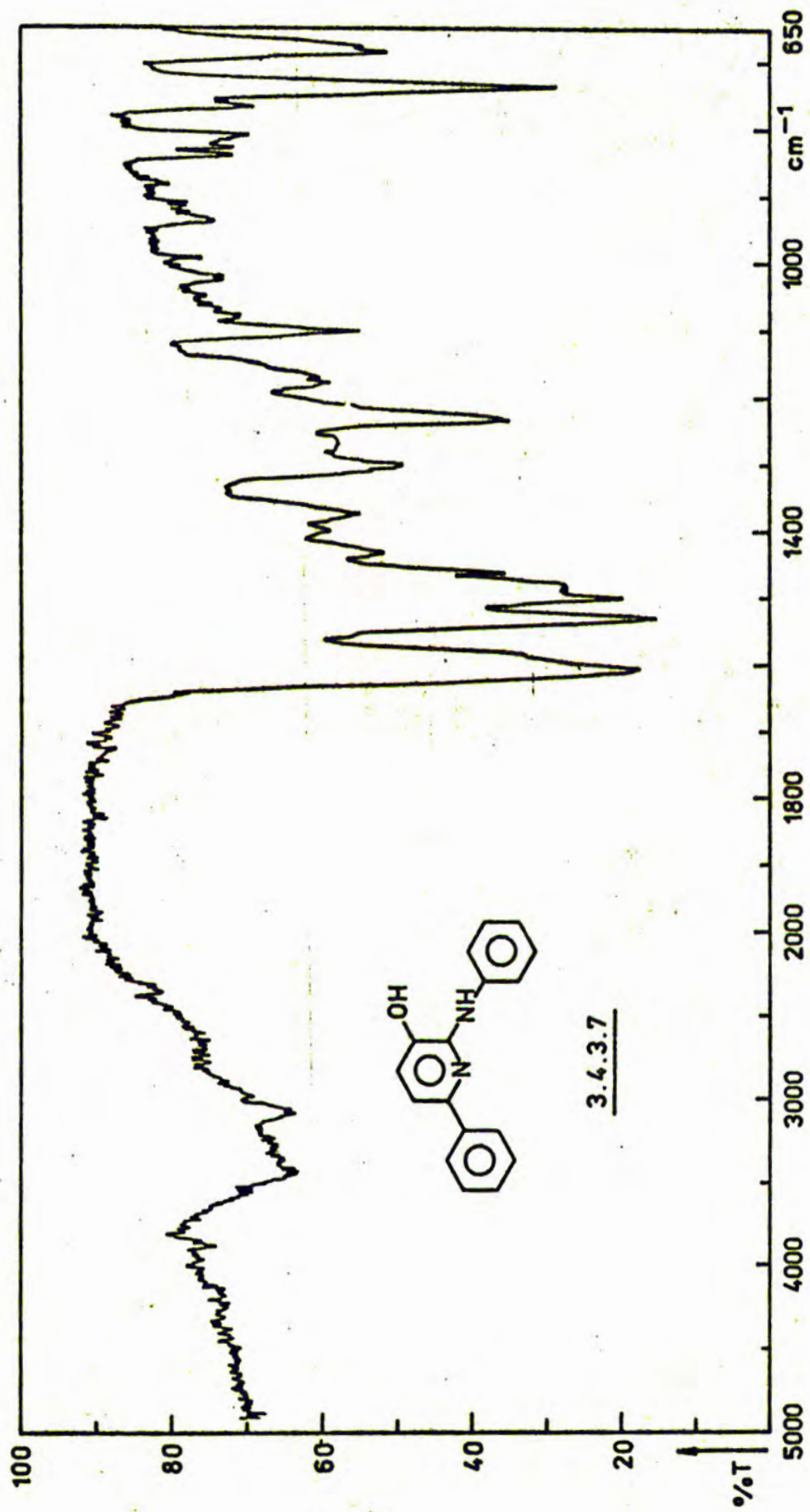
Przeprowadzone reakcje rozpadu triazoli 3.4.3.3 i 3.4.3.4 przedstawiłem na schemacie 3.4.3.I:



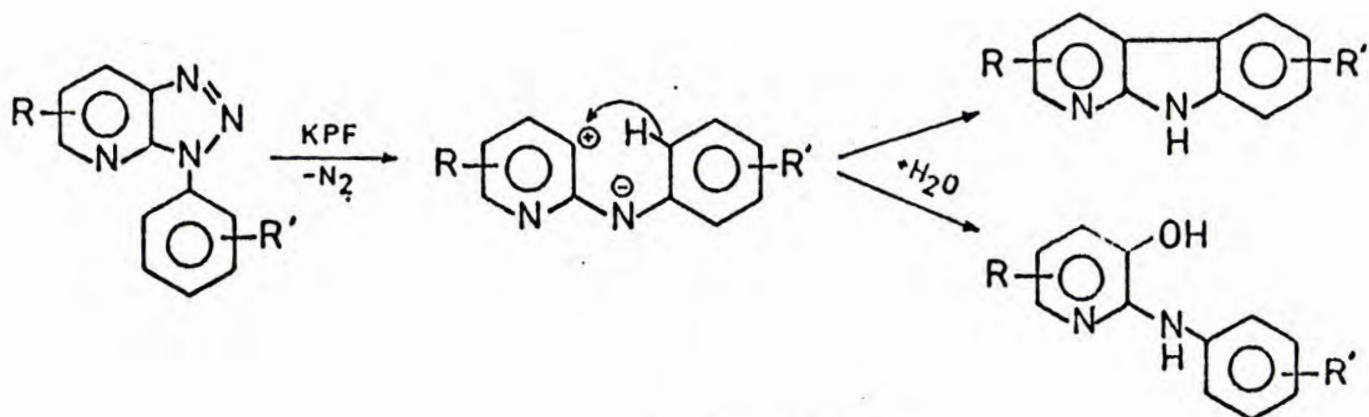
Schemat 3.4.3.I

Rozpad pochodnych 1-fenyl-pirydo [b] triazolu-1,2,3 z powstawaniem obok siebie pochodnych α -karboliny i 2-anilino-3-hydroksy-pirydyny był już obserwowany przez Nantkę-Namirskiego i Kalinowskiego 151, 152/.

Autorzy ci zaproponowali dla tego rozpadu następujący mechanizm (schemat 3.4.3.II):



Rys. 44



Schemat 3.4.3.II

W rozpadach przeprowadzonych przeze mnie stwierdziłem silną zależność wydajności poszczególnych produktów od typu podstawnika R. Wyniki przedstawiłem w tabeli 3.4.3.A (oznaczenia jak na schemacie 3.4.3.I).

Tabela 3.4.3.A

R	A (%)	B (%)
Ph	44,6	23,5
3Py	94,7	3,1

Zależność wydajności poszczególnych produktów od rodzaju podstawnika wiąże się prawdopodobnie z efektem stabilizacji powstającego w reakcji karbokationu przez ten podstawnik. Podstawnik fenyłowy zwiększa trwałość kationu przez rezonans, co prowadzi do szeregu reakcji ubocznych, m.in. do przyłączania wody, czego efektem jest zwiększenie wydajności produktu B przy jednoczesnym zmniejszeniu wydajności ogólnej, A+B. Z kolei karbokation posiadający podstawnik pirydyłowy jest mniej trwały (podstawnik pirydyłowy jest bardziej elek-

tronobiorczy, niż fenyłowy), zatem ulega szybkiej cyklizacji, czego efektem jest otrzymanie z bardzo wysoką wydajnością prawie wyłącznie pochodnej α -karboliny.

4. OMÓWIENIE WSTĘPNYCH DANYCH FARMAKOLOGICZNYCH

Niektóre z otrzymanych połączeń, wybrane ze względu na swoją budowę, były badane na aktywność cytostatyczną w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, pod kierunkiem prof.dr M.Mordarskiego.

Działanie tych związków określono w dwojaki sposób.

In vitro badano aktywność związków na komórkach wysiękowych nowotworów Carcinoma ascites Ehrlicha (Ca) i Nemeth-Kellner Lymphoma (Ly). Stężenie to podano w jednostkach γ ($\mu\text{g/ml}$).

Badania in vivo były prowadzone na nowotworach przeszczepialnych Carcinoma ascites Ehrlicha i Nemeth-Kellner Lymphoma, zaszczepionych myszom.

Związki, w postaci rozpuszczalnej w wodzie (sole, chlorowodorki), lub rozpuszczone w mieszaninie alkohol-woda podawano myszom jednorazowo, podskórnie, w ilości 50 mg na kilogram wagi ciała, w 48 godzin po zaszczepieniu nowotwora. Po 12-14 dniach z grupy, której podawano badany związek i z grupy kontrolnej wypreparowywano guzy i obliczano procent hamowania rozwoju guza wg systemu NIH Bethesda.

Otrzymane wyniki zestawiono w tabeli 4A:

Tabela 4A

Nr związku	In vitro (γ)		In vivo (%)	
	Ca	Ly	Ca	Ly
	Pochodne pirazolo [3,4-b] pirydyny			
3.2.2.	100	100	66	91
3.3.7	100	10	28	82
3.3.8	100	100	59	84
3.3.10	10	10	74	79

c.d.tabeli 4A

Nr związku	In vitro (γ)		In vivo (%)	
	Ca	Ly	Ca	Ly
	Pochodne pirazolo- [1,5-a] pirymidyny			
3.1.4	100	1000	32	66
3.2.1	10	10	46	67
	D w u p i r y d y l e			
3.4.1.11	100	1000	29	1
3.4.1.12	-	-	0	0
3.4.1.17	100	100	67	51
3.4.1.20	1000	1000	60	79
	I n n e			
3.4.1.16	1000	1000	67	56
3.4.2.2	100	1000	50	42
3.4.3.2	1000	1000	66	57
3.4.3.4	100	10	13	73
3.4.3.6	1000	1000	59	66

Śród badanych związków najlepsze wyniki otrzymano dla pochodnych pirazolo- [3,4-b] pirydyny, z których połączenia 3.2.2 i 3.3.10 zostały skierowane do badań szczegółowych.

Otrzymane w trakcie realizacji pracy pochodne kwasu anilino-nikotynowego były badane na aktywność przeciwzapalną przez zespół prof.dr R.Gryglewskiego w Akademii Medycznej w Krakowie.

Jednym z czynników wywołujących przewlekłe stany zapalne są prostaglandyny i aktywność wielu niestereoidowych leków wiąże się z ich zdolnością hamowania syntetaz prostaglandynowych^{158/}.

Aktywność przeciwzapalną wybranych pochodnych kwasu anilino-nikotynowego określono przy pomocy różnicy (D) między zdolnością

blokowania syntetaz prostaglandynowych (PG) i wiązania pochodnej przez albuminy (ANS). Wyniki zestawiono w tabeli 4B.

W celu porównania otrzymanych wyników podano wartości dla kwasu nifluminowego, który jest preparatem handlowym.

Tabela 4B

Nr związku	Log (1/C)		D
	PG	ANS	
Kwas nifluminowy	4.8167	3.7958	+1.0209
3.4.2.1	4.3010	4.5224	-0.2214
3.4.2.2	4.8692	4.5224	+0.3468
3.4.2.3	4.1303	4.3979	-0.2676
3.4.2.4	4.3840	4.3424	+0.0416
3.4.2.5	4.2201	4.3979	-0.1778
3.4.2.6	4.3379	4.5224	-0.1845

Związek 3.4.2.2 został skierowany do badań in vivo, ponieważ wykazał najwyższą aktywność.

5. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Uwagi wstępne

Temperatury topnienia mierzyłem w bloku i podałem bez poprawek.

Widma w podczerwieni (IR) wykonano na aparacie Unicam-SP200 w pastylkach z bromku potasowego.

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) wykonano na aparacie Varian EM-360 (60 MHz) i na aparacie Jeol JNM-4M-100 (100 MHz). Przesunięcia chemiczne podano w skali δ (ppm), a stałe sprzężenia J w hercach (Hz). Widma NMR wykonano z wzorcem wewnętrznym TMS.

Widma masowe wykonano na spektrometrze masowym LKB 9000 A przy $E = -70$ eV.

Czystość produktów i przebieg niektórych reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na szklanych płytkach 2,5 x 7,5 cm pokrytych żelem krzemionkowym Merck-Kieselgel G lub żelem fluoryzującym Merck-Kieselgel GF₂₅₄. Cienkowarstwową chromatografię preparatywną wykonałem na płytach szklanych 20 x 20 cm pokrytych warstwą ~ 2 mm wymienionych żeli. Chromatogramy wywoływałem odczynnikami Dragendorffa i roztworem chlorku żelazowego. Niektóre związki identyfikowałem na płytach wykorzystując ich fluorescencję, lub wygaszanie fluorescencji żelu GF₂₅₄, w świetle UV.

Analizy elementarne były wykonane w Pracowni Analitycznej IChO PAN.

Kwas polifosforowy (KPF) otrzymałem przez ogrzewanie kwasu ortofosforowego do t.250°.

Opisy zawarte w części doświadczalnej są skorelowane z numeracją w omówieniu badań własnych w rozdziałach 3.1 - 3.4.3.

5.1. Część doświadczalna dotycząca związków omówionych
w rozdziale 3.1

5.1.1. Kondensacja 3-dwumetyloamino-2-(4'-pirydylo)-akroleiny
(DMAPA) z amidem kwasu cyjanooctowego

5.1.1.1. W środowisku bezwodnym: synteza 3-cyano-5-
-(4'-pirydylo)-pirydonu-2 (3.1.1)

17,6 g (0,1 m) DMAPA (otrzymanej wg Arnolda^{122/}) i 8,4 g (0,1 m) amidu kwasu cyjanooctowego oraz 5,4 g metanolanu sodowego w 100 cm³ metanolu pozostawiono w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Powstały osad odsączono, rozpuszczono w wodzie i zakwaszono kwasem octowym. Wytrącony osad związku (3.1.1) odsączono (5,80 g). Roztwór pozostały po odsączeniu produktu reakcji prowadzonej w temperaturze pokojowej ogrzewano następnie w temperaturze wrzenia mieszaniny przez 4 godziny. Po oddestylowaniu metanolu pozostałość rozpuszczono w wodzie i zakwaszono kwasem octowym. Otrzymano dodatkowo 7,90 g połączenia (3.1.1). Oba osady połączono i krystalizowano z mieszaniny dwumetyloformamid-woda. Otrzymano związek (3.1.1) w postaci beżowej substancji o t.t. > 300° z wydajnością 13,01 g (66,0%).

Analiza: dla wzoru C₁₁H₇N₃O (197,19)

Obliczono: C 67,00% H 3,58% N 21,31%

Otrzymano: C 66,90% H 3,27% N 21,43%

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 2600-3350 ($\nu_{\text{NH,OH}}$ pirydonu), 2250 (ν_{CN}), 1690-
-1700 (ν_{CO} pirydonu), 1660 (δ_{NH}), 1600, 1570, 1480
($\nu_{\text{C=C, C=N}}$ arom.).

NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): H₃', H₅', d (J_{2,3} 6), δ 8,5; H₄, H₆, H₂', H₆', m,
 δ 8,9-9,2.

5.1.1.2. W środowisku zawierającym wodę: synteza amidu kwasu
2-hydroksy-5-(4'-pirydylo)-nikotynowego (3.1.2)

17,6 g (0,1 m) DMAPA, 8,4 g (0,1 m) amidu kwasu cyjanooctowego i 5,4 g metanolanu sodowego w 100 cm³ metanolu zawierającego 10 cm³ wody ogrzewano do wrzenia przez 10 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny odsączono osad, który rozpuszczono następnie w wodzie i zakwaszono kwasem octowym. Wytrąconą substancję odsączono i po krystalizacji z dwumetyloformamidu otrzymano związek 3.1.2 w postaci kremowych kryształków o t.t. > 300^o, z wydajnością 3,85 g (17,9%).

Przez oddestylowanie metanolu z pozostałości poreakcyjnej, a następnie rozpuszczenie pozostałości w wodzie i zakwaszenie kwasem octowym uzyskano dodatkowo 6,60 g (33,5%) związku 3.1.1.

Analiza: dla wzoru C₁₁H₉N₃O₂ (215,21)

Obliczono: C 61,39% H 4,22% N 19,53%

Otrzymano: C 61,30% H 4,45% N 19,61%

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3350, 3150 (ν_{NH} asym. i sym.amidu I rz.),
2950-3100 ($\nu_{\text{NH,OH}}$ α pirydonu), 1680-90 (ν_{CO})
1610 (δ_{NH}), 1600, 1570, 1490 ($\nu_{\text{C=C,C=N}}$)

NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): H₃', H₅', d (J_{2,3} 6), δ 8,6; H₄', d (J_{2,4} 2),
 δ 9,0; H₂', H₆', d (H_{2,3} 6), δ 9,2; H₆', d (J_{2,4} 2) δ 9,6.

5.1.2. 1-metylo-3-cyjano-5-(4'-pirydylo)-pirydon-2 (3.1.3)

1,76 g (0,01 m) DMAPA, 0,98 g (0,01 m) N-metyloamidu kwasu cyjanooctowego i 0,54 g metanolanu sodowego w 15 cm³ metanolu ogrzewano w temperaturze wrzenia mieszaniny przez 1 godzinę.

Po ochłodzeniu odsączono powstały osad i krystalizowano z dwumetyloformamidu. Otrzymano związek 3.1.3 w postaci bezbarwnych igieł o t.t. $>300^{\circ}$. Wydajność 1,13 g (53,6%).

Analiza: dla wzoru $C_{12}H_9N_3O$ (211,22)

Obliczono: C 68,23% H 4,30% N 19,90%

Otrzymano: C 68,22% H 4,38% N 20,17%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3100 (ν_{CH} arom.), 2250 (ν_{CN}), 1660 (ν_{CO})
1600, 1560, 1470 ($\nu_{\text{C=C, C=N}}$ arom.).

5.1.3. 2-okso-6-(4'-pirydylo)-pirazolo-[1,5-a]pirymidyna (3.1.4)

5.1.3.1. Synteza z zastosowaniem hydrazynu kwasu cyjanooctowego

8,8 g (0,05 m) DMAPA, 5,0 g (0,05 m) hydrazynu kwasu cyjanooctowego i 2,7 g metanolanu sodowego w 100 cm^3 metanolu ogrzewano w temperaturze wrzenia mieszaniny przez 6 godzin. Po zakończeniu reakcji oddestylowano metanol, pozostałość rozpuszczono w wodzie i zakwaszono kwasem octowym. Otrzymany osad krystalizowano z dwumetyloformamidu uzyskując związek 3.1.4 w postaci beżowej drobno-kryształicznej substancji o t.t. $>300^{\circ}$. Wydajność 2,02 g (19,1%)

Analiza: dla wzoru $C_{11}H_8N_4O$ (212,22)

Obliczono: C 62,25% H 3,80% N 26,40%

Otrzymano: C 62,15% H 3,74% N 26,38%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3050 (ν_{CH} arom.), 2200-2700 ($\nu_{\text{NH,OH}}$ pirazolonu),
1630 ($\nu_{\text{C=O}}$ pirazolonu), 1600, 1550 ($\nu_{\text{C=C, C=N}}$).

NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 60 MHz): H_3 , s, δ 6,7; H'_3 , H'_5 , d ($J_{2,3}$ 6), δ 8,7; H'_2 ,
 H'_6 , d ($J_{2,3}$ 6), δ 9,2; H_5, H_7 , s, δ 9,6; s δ 10,2.

5.1.3.2. Synteza z zastosowaniem soli sodowej 3-aminopirazolonu-5

8,8 g (0,05 m) DMAPA i 6,05 g (0,05 m) soli sodowej 3-aminopirazolonu-5 w 100 cm³ metanolu ogrzewano w temperaturze wrzenia mieszaniny przez 6 godzin w obecności 2,7 g metanolanu sodowego lub 4,25 g piperidyny. Po zakończeniu reakcji oddestylowano metanol i pozostałość rozpuszczono w wodzie, a następnie roztwór zakwaszono kwasem octowym.

Wydzielony osad odsączono i po krystalizacji z dwumetyloformamidu zidentyfikowano, jako związek 3.1.4. Wydajność 8,05 g - 8,40 g (75,9 - 79,2%).

5.1.4. 2-metoksy-3-cyjano-5-(4'-pirydylo)-pirydyna (3.1.5)

8,8 g (0,05 m) DMAPA i 3,3 g (0,05 m) malononitrylu oraz 2,7 g metanolanu sodowego w 70 cm³ metanolu pozostawiono w temperaturze pokojowej przez 4 godziny. Po odsączeniu wydzielonego osadu (1,14 g) pozostałość ogrzewano do wrzenia przez 4 godziny. W trakcie ogrzewania w mieszaninie reakcyjnej pojawił się znowu osad, który po zakończeniu reakcji odsączono i połączono z wydzielonym uprzednio. Po przemyciu połączonych osadów wodą, krystalizowano je z metanolu. Otrzymano 5,54 g (52,5%) 2-metoksy-3-cyjano-5-(4'-pirydylo)-pirydyny (3.1.5) w postaci bezbarwnych igieł ulegających rozkładowi w t. 210-310°.

Z roztworu poreakcyjnego pozostałego po odsączeniu związku 3.1.5 oddestylowano metanol, a pozostałość rozpuszczono w wodzie i zakwaszono kwasem octowym. Wydzielony osad odsączono i zidentyfikowano, jako związek 3.1.1. Wydajność 4,38 g (44,5%).

Analiza: dla wzoru $C_{12}H_9N_3O$ (211,22)

Obliczono: C 68,23% H 4,30% N 19,90%

Otrzymano: C 68,19% H 4,08% N 20,00%

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3050 ($\nu_{\text{C-H}}$ arom.), 2230 (ν_{CN}), 1600, 1570, 1490
($\nu_{\text{C=C}}$, C=N arom.).

NMR: (DMSO, 60 MHz): H'_3, H'_5 , d ($J_{2,3}$ 6), δ 8,1; H'_2, H'_6, H_4 , m, δ 8,9;
 H_6 , d ($J_{2,4}$ 2), δ 9,2; H_{CH_3} , s, δ 4,3.

5.1.5. Reakcja DMAPA z hydroksyloaminą. Synteza aldehydu cyjano-(4-pirydylo)-octowego (3.1.7)

3,52 g (0,02 m) DMAPA rozpuszczono w 10 cm^3 wody i dodano do mieszaniny 6 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 15 cm^3 wody z 25 cm^3 10% roztworu wodorotlenku sodowego. Po ok. 10 sek. pojawiły się w mieszaninie bezbarwne igły (3.1.6), które odsączono i krystalizowano z wody. Otrzymano ok. 2,3 g związku 3.1.6 ulegającego rozkładowi (odwodnienie) w trakcie suszenia. Związek 3.1.6 ogrzewano następnie do wrzenia w 50 cm^3 ksylenu przez 4 godziny, oddestylowując azeotropowo wodę. Po ochłodzeniu odsączono powstałe, nierozpuszczalne połączenie, przemyto je metanolem i krystalizowano z mieszaniny dwumetyloformamid-woda. Otrzymano 1,30 g (33,2%) związku 3.1.7 w postaci czerwonego osadu krystalicznego o t.t. $> 300^\circ$.

Analiza: dla wzoru $C_8H_6N_2O$ (146,14)

Obliczono: C 65,75% H 4,14% N 19,17%

Otrzymano: C 65,69% H 4,04% N 19,21%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2400-3000 cm^{-1} (ν_{OH} enolu, ν_{CH} aldehydu, ν_{CH} arom.),
2200 cm^{-1} (ν_{CN}), 1640-70 cm^{-1} (ν_{CO}).

MS (-70 eV, m/e): 146 (M), 145 (M-H), 118 (M-CO; $m^{\#}$ 95,4),
91 (M-CO-HCN; $m^{\#}$ 70,2), 64 (M-CO-2HCN).

5.2. Część doświadczalna dotycząca związków omówionych w rozdziale 3.2

5.2.1. 2-okso-6-fenylpirazolo [1,5-a] pirymidyna (3.2.1)

8,75 g (0,05 m) 3-dwumetyloamino-2-fenylakroleiny (DMAFA) (wg patentu Hardtmanna^{74/}), 6,05 g (0,05 m) soli sodowej 3-amino-pirazolonu-5 i 2,7 g metanolanu sodowego w 100 cm³ metanolu ogrzewano w temperaturze wrzenia mieszaniny przez 6 godzin. Po oddestylowaniu metanolu pozostałość rozpuszczono w wodzie i zakwaszono kwasem octowym. Wytrącony osad odsączono i krystalizowano z metanolu, otrzymując związek 3.2.1 w postaci beżowej drobnokrystalicznej substancji o t.t. 216-18^o. Wydajność 8,26 g (78,3%).

Analiza: dla wzoru C₁₂H₉N₃O (211,22)

Obliczono: C 68,23% H 4,30% N 19,90%

Otrzymano: C 68,37% H 4,29% N 19,75%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3100 (ν_{CH} arom.), 2500-3000 ($\nu_{\text{NH,OH}}$ pirazolonu),
1640 ($\nu_{\text{C=O}}$ pirazolonu)

NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): H₃, s, δ 6,6; H_{Ph}, s, δ 7,7; H₅, H₇, d ($J_{2,4}$ 1),
 δ 9,2; d ($J_{2,4}$ 1), δ 9,8.

5.2.2.1. Kondensacja 3-dwumetyloamino-2-fenyl-akroleiny (DMAFA) z 3-aminopirazolonem-5 w kwasie octowym: 3-okso-5-fenyl-pirazolo-[3,4-b]pirydyna (3.2.2) i aldehyd fenyl-(3-pirazolo-[3,4-b]-5-fenylpirydino)-octowy (3.2.3)

8,75 g (0,05 m) DMAFA i 6,05 g (0,05 m) soli sodowej 3-aminopirazolonu-5 w 50 cm³ lodowatego kwasu octowego ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2,5 godziny. Po ochłodzeniu mieszaniny odsączono żółty, krystaliczny osad związku 3.2.3 i przemyto go kwasem octowym oraz metanolem. Wyodrębniony związek (3.2.3) krystalizowano z dwumetyloformamidu i otrzymano go w postaci żółtej krystalicznej substancji o t.t. 303-7°. Wydajność 3,42 g (21,8%).

Analiza: dla wzoru C₂₀H₁₅N₃O (313,36)

Obliczono: C 76,66% H 4,82% N 13,41%

Otrzymano: C 77,37% H 4,89% N 13,50%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3500 (ν_{NH} pirazolu), 3100 (ν_{CH} arom.), 2500-3300 (ν_{NH} pirazolu, ν_{OH} enolu, ν_{CH} gr.karbonylowej), 1640 (ν_{CO}).

NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): H_{Ph}, H_{CHO}, H_{CH}, m, δ 7,3-7,6; H_{Ph}, s, δ 7,8; H₄, d (J_{2,4} 1) δ 9,0; H₆, d (J_{2,4} 1) δ 9,25.

MS (-70 eV)(m/e): 313 (M), 312 (M-H), 296 (M-OH), 284 (M-CHO), 269 (M-OH-HCN), 257 (M-CHO-HCN), 77 (C₆H₅⁺).

Pozostałość po odsączeniu związku 3.2.3 zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem i alkalizowano rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego, w wyniku czego otrzymano oleistą pozostałość. Mieszaninę pozostawiono przez ok.30 min., mieszając i osad uległ częściowemu rozpuszczeniu. Pozostałość stanowiącą mieszaninę kilkunastu produk-

tów ubocznych (1,0-1,3 g) odsączono i odrzucono, zaś przesącz zakwaszono kwasem octowym. Powstały gęsty, beżowy osad odsączono, przemyto wodą i krystalizowano z dużej ilości wody, a następnie z metanolu. Otrzymano 4,11 g (38,9%) 3-okso-5-fenylpirazolo [3,4-b] pirydyny (3.2.2) w postaci beżowej drobnokrystalicznej substancji o t.t. 260-65°.

Zależność między wydajnością produktów, a stosunkiem ilościowym substratów w tej reakcji przedstawiono w tabeli 3.2.A (str.41).

Analiza: dla wzoru $C_{12}H_9N_3O$ (211,22)

Obliczono: C 68,23% H 4,30% N 19,90%

Otrzymano: C 68,15% H 4,36% N 19,76%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2800-3300 ($\nu_{\text{NH,OH}}$ pirazolonu), 1630-1650 (ν_{CO} pirazolonu), 1580-1600 (δ_{NH} , $\nu_{\text{C=N, C=C}}$).

NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 60 MHz): H_{Ph} , s, δ 7,8; H_4 , d ($J_{2,4}$ 1), δ 9,3; H_6 , d ($J_{2,4}$ 1) δ 9,45.

5.2.2.2. Kondensacja 3-hydroksy-5-fenylpirazolo [3,4-b] pirydyny (3.2.2) z pochodnymi aldehydu 2-fenylmalonowego

5.2.2.2.1. Z użyciem DMAFA

2,12 g (0,01 m) związku (3.2.2) i 1,75 g (0,01 m) DMAFA w 25 cm^3 lodowatego kwasu octowego ogrzewano przez 2,5 godziny w temperaturze wrzenia mieszaniny. Po ochłodzeniu odsączono krystaliczny, żółty osad i przemyto kwasem octowym oraz metanolem. Substancję tę zidentyfikowano, jako związek 3.2.3. Wydajność 0,81 g (25,9%). Po alkalizowaniu przesącza, odsączeniu zanieczyszczeń i zakwaszeniu

kwasem octowym roztworu wyodrębniono 0,33 g (15,6%) nieprzemienionego związku wyjściowego 3.2.2.

5.2.2.2.2. Z użyciem aldehydu 2-fenylomalonowego

2,12 g (0,01 m) związku 3.2.2 i 1,48 g (0,01 m) aldehydu 2-fenylomalonowego (otrzymanego wg Arnolda i Šorma^{157/}) w 25 cm³ lodowatego kwasu octowego ogrzewano przez 2,5 godziny w temperaturze wrzenia mieszaniny. Po ochłodzeniu odsączono powstały osad, przemyto kwasem octowym, metanolem i zidentyfikowano go jako związek 3.2.3. Wydajność 0,33 g (10,5%).

5.2.3. Kwas 2-metylo-5-fenylonikotynowy (3.2.4)

1,75 g (0,01 m) DMAFA, 1,29 g (0,01 m) β aminokrotonianu etylu i 0,54 g etanolanu sodowego w 20 cm³ etanolu ogrzewano przez 9 godzin w temperaturze wrzenia. Następnie odparowano etanol, pozostałość rozpuszczono w wodzie i zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym 1:1 (pH ~ 3). Powstały bezbarwny osad po odsączeniu krystalizowano z mieszaniny dwumetyloformamid-woda. Otrzymano 0,53 g (24,6%) związku 3.2.4 w postaci bezbarwnych kryształów o t.t. 285-296° (rozkład).

Analiza: dla wzoru C₁₃H₁₁NO₂ (213,24)

Obliczono: C 73,22% H 5,20% N 6,57%

Otrzymano: C 73,20% H 5,17% N 6,53%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 2300-2600 (ν_{OH} gr.karboksyłowej), 1730 (ν_{CO} gr.karboksyłowej), 1590, 1570, 1460 ($\nu_{\text{C=C, C=N}}$).

NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): H_{CH₃}, s, δ 3,3; H_{Ph}, s, δ 7,8; H₄, d (J_{2,4} 2), δ 9,2; H₆, d (J_{2,4} 2), δ 9,6.

5.3. Część doświadczalna dotycząca związków omówionych w rozdziale 3.3

5.3.1. Ogólny sposób otrzymania 6-podstawionych 3-cyjanopirydonów-2 (3.3.1-3.3.3)

5.3.1.1. Synteza soli sodowych aldehydów pirydoilooctowych

Mieszaninę 0,1 m N-tlenoacetylopirydyny^{136/} lub 0,1 m 6-metylo-3-acetylopirydyny^{61/} i 0,1 m mrówczanu metylu wkropiono do zawiesiny 0,1 m metanolanu sodowego w 120 cm³ suchego eteru. Reakcję prowadzono 20-200 godzin mieszając zawiesinę w temperaturze pokojowej. Powstały zielono-brunatny osad soli sodowej ketoaldehydu odsączono, przemyto suchym eterem, wysuszono i użyto do dalszych przekształceń bez oczyszczania.

5.3.1.2. Synteza 6-podstawionych 3-cyjanopirydonów-2

Mieszaninę 0,1 m soli sodowej aldehydu pirydoilooctowego 0,1 m amidu kwasu cyjanooctowego i 5 g octanu piperidyny w 150 cm³ wody ogrzewano przez 6 godzin w temperaturze wrzenia mieszaniny. Po ochłodzeniu i zakwaszeniu mieszaniny produkt odsączono i krystalizowano.

5.3.2. Ogólny sposób otrzymania 6-podstawionych amidów kwasu 2-hydroksy-nikotynowego (3.3.4-3.3.6)

5.3.2.1. Przez kondensację aldehydów pirydoilooctowych z dwuamidem kwasu malonowego

Mieszaninę 0,1 m soli sodowej ketoaldehydu^{41/} lub 0,1 m aldehydu

benzoiloctowego, 0,1 m dwuamidu kwasu malonowego i 5 g octanu piperidyny w 150 cm³ wody ogrzewano przez 6 godzin w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu mieszaninę zakwaszono kwasem octowym, produkt odsączono i krystalizowano.

5.3.2.2. Przez hydrolizę grupy cyjanowej 6-podstawionych 3-cyjanopirydonów-2^{41/}

0,01 m pochodnej 3-cyjanopirydonu-2 ogrzewano w 10 cm³ kwasu siarkowego (d 1,8) przez 2 godziny w temperaturze 100°-110°. Po ochłodzeniu wylano roztwór na lód i zobojętniono roztworem amoniaku do pH~6. Wydajność 71-75%.

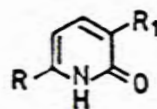
Własności spektralne związków 3.1-3.6 umieszczono w tabeli 5A, natomiast pozostałe dane dotyczące tych związków w tabeli 5B.

5.3.3. Ogólny sposób otrzymania 3-okso-6-podstawionych -pirazolo-[3,4-b]pirydyn (3.3.7-3.3.10)

5.3.3.1. Kondensacja aldehydów pirydoiloctowych lub benzoiloctowego z hydrazidem kwasu cyjanooctowego

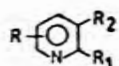
Mieszaninę 0,01 m soli sodowej 1,3-ketoaldehydu, 0,01 m hydrazidu kwasu cyjanooctowego i 0,5 g octanu piperidyny w 15 cm³ wody ogrzewano w temperaturze wrzenia mieszaniny 3-6 godzin.

Po zakwaszeniu kwasem octowym wytrącony osad odsączono i krystalizowano.

IR (cm⁻¹), KBr

Nr	R	R ₁	$\nu_{\text{NH}}, \nu_{\text{OH}}$ (laktam)	δ_{NH} (laktam)	$\nu_{\text{C=O}}$	ν_{CN}	$\nu_{\text{C=C}}, \nu_{\text{C=N}}$	ν_{CONH_2}	$\nu_{\text{N} \rightarrow \text{O}}$	$\nu_{\text{C-H}}$ (arom.)
3.3.1	4PyN→O	CN	2300-3000(w)	1620(w)	1680(w)	2230(m)	1580-90(s) 1550(m) 1480(s) 1430(s)	-	1230(s)	3100(w)
3.3.2	3PyN→O	CN	2400-3000(s)	1640(sh)	1670-80(s)	2230(m)	1610(m) 1570(m) 1500(m) 1450(m)	-	1210(s)	3050(m)
3.3.3	6Me3Py	CN	2400-3000(m)	1630(sh)	1640-60(s)	2230(m)	1610(s) 1570(m) 1500(m)	-	-	3100(m)
3.3.4	4Py	CONH ₂	2700-3300(m)	1610	1650(s)	-	1600(s) 1560(s) 1490 1430	3380($\nu_{\text{NH}}^{\text{asym}}$) 3250($\nu_{\text{NH}}^{\text{sym}}$) 1680-1700(ν_{CO}) 1580(δ_{NH})	-	3100(m)
3.3.5	3Py	CONH ₂	2700-3300(m)	1630(m)	1650(s)	-	1600(s) 1570(s) 1500(s) 1440(m)	3420($\nu_{\text{NH}}^{\text{asym}}$) 3280($\nu_{\text{NH}}^{\text{sym}}$) 1700-20(ν_{CO}) 1580(δ_{NH})	-	3100(m)
3.3.6	Ph	CONH ₂	2700-3300(m)	1620(m)	1650(s)	-	1600(s) 1570(s) 1510(m) 1460(w)	3400($\nu_{\text{NH}}^{\text{asym}}$) 3250($\nu_{\text{NH}}^{\text{sym}}$) 1690-1710(ν_{CO}) 1590(δ_{NH})	-	3100(m)

Tabela 5B



Nr	R	R ₁	R ₂	Wzór sumaryczny	Ciężar cząsteczkowy	t.t. (°C)	Po krystalizacji z:	Wydajność (%)	A n a l i z a							
									Obliczono %				Otrzymano %			
									C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
3.3.1	6-(4-PyN→O)	OH	CN	C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₂	213,19	>300	DMF	20,2	61,97	3,31	19,71	-	62,31	3,13	19,83	-
3.3.2	6-(3-PyN→O)	OH	CN	C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₂	213,19	>300	DMF-H ₂ O	23,9	61,97	3,31	19,71	-	62,02	3,30	19,61	-
3.3.3	6-(Me-3-Py)	OH	CN	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂	211,22	>300	DMF-H ₂ O	50,1	63,23	4,30	19,90	-	63,11	4,34	20,03	-
3.3.4	6-(4-Py)	OH	CONH ₂	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂	231,21	>300	DMF	9,1	61,39	4,22	19,53	-	61,30	4,18	19,43	-
3.3.5	6-(3-Py)	OH	CONH ₂	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂	231,21	>300	DMF	15,0	61,39	4,22	19,53	-	61,16	4,16	19,31	-
3.3.6	6-Ph	OH	CONH ₂	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂	230,22	302-2	DMF	6,2	67,28	4,71	13,08	-	67,15	4,71	12,97	-
3.4.1.1	6-(4-Py)	Cl	CN	C ₁₁ H ₆ N ₃ Cl	215,64	141-3	EtOH	83,5	61,26	2,80	19,50	16,44	61,07	2,83	19,62	16,34
3.4.1.2	6-(3-Py)	Cl	CN	C ₁₁ H ₆ N ₃ Cl	215,64	163-4	MeOH-H ₂ O	81,4	61,26	2,80	19,50	16,44	61,17	2,81	19,50	16,16
3.4.1.3	5-(4-Py)	Cl	CN	C ₁₁ H ₆ N ₃ Cl	215,64	201-2	MeOH	85,0	61,26	2,80	19,50	16,44	61,41	2,78	19,43	16,37
3.4.1.4	6-(6-Me-3-Py)	Cl	CN	C ₁₂ H ₈ N ₃ Cl	229,66	201-2	EtOH-H ₂ O	87,2	62,75	3,51	18,30	15,44	62,80	3,57	18,26	15,45
3.4.1.5	6-Ph	Cl	CN	C ₁₂ H ₇ N ₂ Cl	214,65	143-4	MeOH	95,8	67,14	3,29	13,05	16,52	-	-	13,02	16,49
3.4.1.6	6-(4-Py)	Cl	CONH ₂	C ₁₁ H ₈ N ₃ OCl	233,66	243-4	H ₂ O	80,2	56,54	3,45	17,99	15,18	56,56	3,23	17,87	14,98
3.4.1.7	6-(3-Py)	Cl	CONH ₂	C ₁₁ H ₈ N ₃ OCl	233,66	225-6	H ₂ O	86,9	56,54	3,45	17,99	15,18	56,53	3,35	18,13	15,13
3.4.1.8	5-(4-Py)	Cl	CONH ₂	C ₁₁ H ₈ N ₃ OCl	233,66	>300	DMF-H ₂ O	87,5	56,54	3,45	17,99	15,18	56,46	3,38	18,09	15,13
3.4.1.9	6-(6-Me-3-Py)	Cl	CONH ₂	C ₁₂ H ₁₀ N ₃ OCl	247,67	240-2	MeOH-H ₂ O	87,2	58,13	4,07	16,97	14,32	57,85	4,01	16,20	14,18
3.4.1.10	6-Ph	Cl	CONH ₂	C ₁₂ H ₉ N ₂ OCl	232,67	177-9	H ₂ O	87,5	61,94	3,89	12,04	15,25	61,94	3,86	11,89	15,23
3.4.1.11	6-(4-Py)	Cl	NE ₂	C ₁₀ H ₈ N ₃ Cl	205,10	172-3	H ₂ O	31,5	58,40	3,92	20,44	17,24	58,34	3,67	20,14	16,92
3.4.1.12	6-(3-Py)	Cl	NE ₂	C ₁₀ H ₈ N ₃ Cl	205,10	143-4	H ₂ O	38,4	58,40	3,92	20,44	17,24	58,34	3,90	20,53	17,26
3.4.1.13	6-(6-Me-3-Py)	Cl	NE ₂	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ Cl	219,68	146-8	H ₂ O	34,1	60,14	4,59	19,13	16,14	59,86	4,60	19,13	16,11
3.4.1.14	6-Ph	Cl	NE ₂	C ₁₁ H ₉ N ₂ Cl	204,11	100-1	Benzyna	53,9	64,54	4,44	13,69	17,33	64,64	4,36	13,60	17,21
3.4.1.15	6-(4-Py)	Cl	CO ₂ H	C ₁₁ H ₇ N ₂ O ₂ Cl	234,64	>260 ^z	DMF-H ₂ O	85,9	56,30	3,01	11,94	15,11	56,12	2,92	11,97	14,75
3.4.1.16	6-(3-Py)	Cl	CO ₂ H	C ₁₁ H ₇ N ₂ O ₂ Cl	234,64	226-7	MeOH	88,2	56,30	3,01	11,94	15,11	56,40	2,83	11,98	14,68
3.4.1.17	5-(4-Py)	Cl	CO ₂ H	C ₁₁ H ₇ N ₂ O ₂ Cl	234,64	220-30 ^z	DMF-H ₂ O	81,2	56,30	3,01	11,94	15,11	56,30	3,03	11,88	15,13
3.4.1.18	6-(6-Me-3-Py)	Cl	CO ₂ H	C ₁₂ H ₉ N ₂ O ₂ Cl	248,67	220-2	MeOH	86,3	57,96	3,65	11,26	14,26	57,97	3,65	11,08	14,20
3.4.1.19	6-(4-Py)	Cl	CO ₂ Me	C ₁₂ H ₉ N ₂ O ₂ Cl	248,67	113-4	MeOH-H ₂ O	82,6	57,96	3,65	11,26	14,26	58,14	3,65	11,20	14,02
3.4.1.20	6-(3-Py)	Cl	CO ₂ Me	C ₁₂ H ₉ N ₂ O ₂ Cl	248,67	145-6	MeOH-H ₂ O	86,5	57,96	3,65	11,26	14,26	57,92	3,64	11,20	13,86
3.4.1.21	6-(3-NO ₂ -Ph)	Cl	CO ₂ H	C ₁₂ H ₇ N ₂ O ₄ Cl	278,65	182-3,5	MeOH-H ₂ O	97,1	51,72	2,53	10,06	12,72	51,20	2,51	9,92	12,63
3.4.1.22	6-Ph	Cl	CO ₂ H	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₂ Cl	233,65	184-5	MeOH-H ₂ O	63,5	61,68	3,45	6,00	15,17	61,63	3,28	5,94	15,22

5.3.3.2. Kondensacja aldehydów pirydoilooctowych
z 5-aminopirazolonem-3

Mieszaninę 0,01 m soli sodowej ketoaldehydu, 0,01 m soli sodowej 5-aminopirazolonu-3 i 0,5 g octanu piperydyny w 20 cm³ wody ogrzewano przez 6 godzin, w temperaturze wrzenia mieszaniny. Ochłodzony roztwór zakwaszono kwasem octowym, odsączono wydzielony osad i krystalizowano.

5.3.3.3. Kondensacja 2-chloro-3-karbometoksy-6-pirydylopirydyn
(3.4.1.22 i 3.4.1.23) z hydrazyną

Do roztworu 0,01 m związku 3.4.1.22 lub 3.4.1.23 w 50 cm³ etanolu dodano 0,01 m 80% roztworu wodzianu hydrazyny i ogrzewano w temperaturze wrzenia mieszaniny przez ok.2 godziny. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość ogrzewano na łaźni wodnej przez 1 godzinę, dodano wodę i roztwór zakwaszono kwasem octowym. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano.

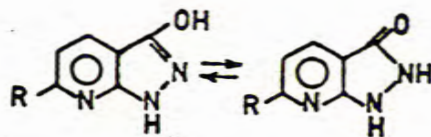
5.3.3.4. Przez kondensację 6-pirydylo-2-chloro-3-cyjano-
pirydyn (3.4.1.1-3.4.1,2) z hydrazyną

Sposób postępowania jak w p. 5.3.3.3.

Dla związku 3.3.7: NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): H₅, d (J_{3,4} 8), δ 8,3; H₄, d (J_{3,4} 8) δ 9,0; H₃['], H₅['], d (J_{2,3} 6), δ 9,1; H₂['], H₆['], d (J_{2,3} 6), δ 9,3.

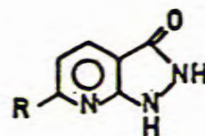
Dane spektralne omówionych związków 3.3.7-3.3.10 przedstawiono w tabeli 5C, zaś pozostałe dane w tabeli 5D.

Tabela 5C

IR (cm⁻¹), KBr

Nr	R	$\nu_{\text{NH}}, \nu_{\text{OH}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	δ_{NH}	$\nu_{\text{C=C}}, \nu_{\text{C=N}}$
3.3.7	4Py	3200-3400 2200-2600	1660(w)	1620	1600 1540 1430
3.3.8	3Py	3400 2200-3100	1660(sh)	1630	1600 1580 1540 1420
3.3.9	6Me3Py	2200-3100	1650	1610	1600 1550 1490 1420
3.3.10	Ph	2500-3300	1640(m)	1620	1600 1450 1430

Tabela 5D



Nr	R	Wzór sumaryczny	Ciężar cząsteczkowy	t.t. °C	Po krystalizacji z:	Wydajność %	Analiza						Wg metody
							Obliczono %			Otrzymano %			
							C	H	N	C	H	N	
3.3.7	4Py	C ₁₁ H ₈ N ₄ O	212,21	326-8	DMF/H ₂ O	25,9	62,25	3,80	26,40	62,27	3,76	26,34	5.3.3.1
						21,7							5.3.3.2
						29,5							5.3.3.3
						21,3							5.3.3.4
3.3.8	3Py	C ₁₁ H ₈ N ₄ O	212,21	281-2	MeOH	94,3	62,25	3,80	26,40	62,50	3,77	26,53	5.3.3.1
						89,5							5.3.3.2
						61,5							5.3.3.3
						33,0							5.3.3.4
3.3.9	6Me3Py	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O	226,24	315-45 [±]	DMF/H ₂ O	38,7	63,70	4,46	24,77	64,00	4,46	24,99	5.3.3.1
3.3.10	Ph	C ₁₂ H ₉ N ₃ O	212,22	287-8	MeOH	86,6	68,23	4,30	19,90	68,10	4,33	19,89	5.3.3.1

5.3.4. Oksym aldehydu 4-pirydoilooctowego (3.3.11)

8,55 g (0,05 m) soli sodowej aldehydu 4-pirydoilooctowego rozpuszczono w 60 cm³ wody i w temp. 0° dodano stężony roztwór 3,5 g chlorowodoru hydroksyloaminy w wodzie. Roztwór wodny zdekantowano znad powstałego oleju i oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem wodę do suchej pozostałości. Pozostałość tę krystalizowano z acetonu i otrzymano 0,94 g (11,5%) bezbarwnego, krystalicznego produktu ulegającego rozkładowi powyżej 152°.

Analiza: dla wzoru C₈H₈N₂O₂ (164,16)

Obliczono: C 58,53% H 4,91% N 17,07%

Otrzymano: C 58,62% H 4,91% N 17,03%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3100 (ν_{CH} arom.), 2400-3000 (ν_{OH} enolu i oksymu),
1600-1620 ($\nu_{\text{C=C, C=N}}$).

NMR (DMSO, 60 MHz): H_{CH₂}(keto), s, δ 2,1; H_{CH=}(enol), s, δ 3,6; H_{3,5}
H_{CH=NOH}, H_{OH}(enol), m, δ 7,6; H_{2,6}, d (J_{2,3}) δ 8,7.

MS (-70 eV, m/e): 164 (M), 106 (4PyCO⁺).

5.4. Część doświadczalna dotycząca związków omówionych w rozdz.3.4.1

5.4.1.1. Ogólny sposób otrzymania pochodnych 5- lub 6-pirydylo- -2-chloro-3-cyjanopirydyny (3.4.1.1-3.4.1.4)

0,05 m pochodnej 3-cyano-pirydonu-2 (3.1.1, 3.3.3 oraz opisanych w literaturze patentowej^{41/}) lub amidu 2-hydroksynikotynowego (3.1.2, 3.3.4, 3.3.5) ogrzewano w zatopionej rurze Cariusa z 60 cm³ tlenochloru fosforu przez 10 godzin w t. 150-170°. Po oddestylowaniu

nadmiaru tlenochlorku fosforu pozostałość rozpuszczono (dodając porcjami i chłodząc) w 200 cm³ wody, zagotowano z węglem aktywnym i po przesączeniu alkalizowano wodnym roztworem amoniaku.

Wydzielony osad krystalizowano.

5.4.1.2. 2-chloro-3-cyano-6-fenylopirydyna (3.4.1.5)

Mieszaninę 9,8 g 3-cyano-6-fenylpirydonu-2^{68/}, 40 g pięciochlorku fosforu i 5 cm³ tlenochlorku fosforu ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 8 godzin. Po ochłodzeniu rozłożono ostrożnie mieszaninę wodą z lodem. Powstały żółty osad odsączono, przemyto wodą i krystalizowano z metanolu.

Dla związków 3.4.1.1-3.4.1.5:

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3050 (ν_{CH} arom.), 2250 (ν_{CN}), 1590, 1550, 1450
($\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{C=N}}$).

Pozostałe dane zestawiono w tabeli 5B.

5.4.2. Ogólny sposób otrzymania amidów kwasu 2-chloronikotynowego (3.4.1.6-3.4.1.10)

0,05 m pochodnej 2-chloro-3-cyjanopirydyny (3.4.1.1-3.4.1.5) ogrzewano w 60 cm³ kwasu siarkowego (d 1,8) przez 2 godziny (dla związku 3.4.1.3 4 godziny) w temperaturze 100-110°. Po ochłodzeniu wylano mieszaninę na lód i alkalizowano wodnym roztworem amoniaku. Wydzielony osad krystalizowano.

Dla związków 3.4.1.6-3.4.1.10:

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3300-3400 (ν_{NH} as. amidu), 3100-3250 (ν_{NH} sym. amidu),
1660-1720 (ν_{CO} amidu), 1610-1640 (δ_{NH}), 1590-1600,

1550-70, 1440-70 ($\nu_{C=C}, \nu_{C=N}$).

Pozostałe dane zestawiono w tabeli 5B.

5.4.3. Ogólny sposób otrzymania pochodnych
2-chloro-3-aminopirydyny (3.4.1.11-3.4.1.14)

0,02 m amidu (3.4.1.6; 3.4.1.7; 3.4.1.9 i 3.4.1.10) dodano w temperaturze 0° do roztworu 6,5 g wodorotlenku sodowego i 0,7 cm³ bromu w 70 ml wody i mieszano w tej temperaturze 10 minut. Następnie ogrzewano zawiesinę przez 1,0-1,5 godziny w temperaturze 70° i po ochłodzeniu odsączono nieprzereagowany amid. Przesącz zakwaszono kwasem solnym, po czym alkalizowano go roztworem wodnym amoniaku. Otrzymany produkt odsączono i krystalizowano.

Dla związków 3.4.1.11-3.4.1.14:

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3400-3470 (ν_{NH} asym.), 3300-3350 (ν_{NH} sym.), 3050 (ν_{CH} arom.), 1630 (δ_{NH}), 1590-1600, 1560-80, 1470-80 ($\nu_{C=C}, \nu_{C=N}$).

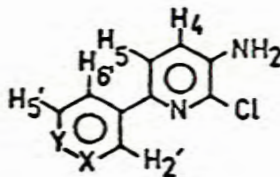
Widma NMR związków 3.4.1.11-3.4.1.14 scharakteryzowano w tabeli 5E.

Pozostałe dane zamieszczono w tabeli 5B.

Użyte do badań farmakologicznych chlorowodorki amin 3.4.1.11 i 3.4.1.12 otrzymano w sposób następujący:

Do 0,01 m aminy rozpuszczonej w bezw. etanolu dodano 1,2 cm³ stężonego kwasu solnego i oddestylowano alkohol. Destylację powtórzono parokrotnie, dodając za każdym razem nową porcję etanolu. Otrzymane chlorowodorki krystalizowano z mieszaniny etanol-eter etylowy.

Tabela 5E



-108-

Nr	X	Y	Rozpuszczalnik	Częstość MHz	δ [ppm] (J [Hz])								
					H ₄	H ₅	H _{2'}	H _{3'}	H _{4'}	H _{5'}	H _{6'}	H _(NH₂)	H _(CH₃)
3.4.1.11	C-H _{3'}	N	(CD ₃) ₂ CO	60	7,8;d(8)	7,4;d(8)	7,9;d(6)	8,7;s	-	8,7;s	7,9;d(6)	5,6;s	-
3.4.1.12	N	C-H _{4'}	(CD ₃) ₂ CO	60	7,8;d(8)	7,4;d(8)	9,2;d(2)	-	8,6;d(5)	7,5;m	8,35;d(8)	5,4;s	-
3.4.1.13	N	C-CH ₃	(CD ₃) ₂ CO	60	7,7;d(8)	7,3;d(8)	9,1;s	-	-	7,3;d(8)	8,2;d(8)	5,3;s	2,5;s
3.4.1.14	C-H _{3'}	C-H _{4'}	(CD ₃) ₂ CO	60	7,6;d(8)	7,2;d(8)	8,0;m	7,35;m	7,35;m	7,35;m	8,0;m	5,1;s	-

5.4.4. 2-chloro-3-tiolo-6-fenylopirydyna (3.4.1.15)

1,02 g (0,005 m) 2-chloro-3-amino-6-fenylopirydyny rozpuszczono w 20 cm³ 50% kwasu siarkowego, ochłodzono roztwór do temperatury < 5° i wkroplono 0,35 g (0,005 m) azotynu sodowego w 3 cm³ wody.

Do wytworzonej zawiesiny soli dwuazoniowej dodano, chłodząc roztwór, octanu sodowego do pH ~ 7 i mieszaninę wlewo do roztworu 1,35 g etyloksantogenianu potasowego w 40 cm³ wody, ogrzanego uprzednio do temperatury 50-60°. Ogrzewanie w tej temperaturze kontynuowano jeszcze przez 15 minut, aż powstały pomarańczowo-żółty osad zamienił się w brunatny olej. Olej ten ekstrahowano eterem, eter oddestylowano, zaś pozostałość rozpuszczono w 50 cm³ etanolu, dodano 1 g wodorotlenku potasowego i ogrzewano mieszaninę w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Etanol oddestylowano, zaś pozostałość rozpuszczono w wodzie, przesączono i roztwór zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym 1:1. Powstały osad odsączono i krystalizowano z mieszaniny aceton-woda (4:1). Otrzymano 0,60 g (54,1%) związku 3.4.1.15 w postaci żółtego krystalicznego osadu o t.t. 164-6°.

Analiza: dla wzoru C₁₇H₈NClS (221,71)

Obliczono: C 59,59% H 3,64% N 6,32% S 14,46%

Otrzymano: C 59,78% H 3,27% N 6,32% S 14,45%.

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3050 (ν_{CH} arom.), 1570, 1540, 1430 ($\nu_{\text{C=C}}$, $\nu_{\text{C=N}}$).

5.4.5. 2-chloro-6-fenyl-3-azo-(2',6'-dwuamino-3'-pirydylo)- -pirydyna (3.4.1.16)

Zawiesinę soli dwuazoniowej otrzymanej z 1,02 g (0,005 m) 2-chloro-3-amino-6-fenylopirydyny jak w p.5.4.4 dodano w temperatu-

rze 0°, mieszając, do roztworu 0,55 g 2,6-dwuaminopirydyny w 20 cm³ 25% kwasu siarkowego. Powstała czerwono-brunatną zawiesinę ekstrahowano eterem, ekstrakt osuszono bezwodnym siarczanem magnezu i oddestylowano eter. Pozostałość krystalizowano z mieszaniny aceton-woda otrzymując 1,50 g (92,4%) związku 3.4.1.16 w postaci ciemno-czerwonej krystalicznej substancji o t.t. 229-31°.

Analiza: dla wzoru C₁₆H₁₃N₆Cl (324,78)

Obliczono: C 59,17% H 4,03% N 25,88% Cl 10,92%

Otrzymano: C 59,29% H 4,03% N 25,75% Cl 10,86%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3450 (ν_{NH} asym.), 3350 (ν_{NH} sym.), 3050-3150 (ν_{CH} arom., ν_{NH} związanej wiązaniem wodorowym NH₂, δ_{NH} rezonans Fermiego), 1620 (δ_{NH}), 1570-1600, 1540, 1450 ($\nu_{\text{C=N}}$, C=C, N=N).

5.4.6. 2-chloro-3-nitroamino-6-(3'-pirydylo)-pirydyna (3.4.1.17)

4,1 g (0,02 m) 2-chloro-3-amino-6-(3'-pirydylo)-pirydyny (3.4.1.12) rozpuszczono w 10 cm³ stężonego kwasu siarkowego (d 1,8), ochłodzono do ok. 0° i do otrzymanej, syropowatej masy dodano 3,0 g dymiącego kwasu azotowego (d 1,5), chłodząc mieszaninę i utrzymując temperaturę 0°. Po 20 minutach do mieszaniny dodano lód i syropowata substancja rozpuściła się, po czym z roztworu wypadł bezbarwny osad. Po odsączeniu otrzymany osad zawieszono w wodzie i zobojętniono roztworem amoniaku do pH ~ 6. Powstały, żółty osad nitroaminy 3.4.1.17 (3,52 g) odsączono. Przez zobojętnienie przesącza poreakcyjnego roztworem amoniaku uzyskano jeszcze 1,06 g nitroaminy. Po krystalizacji z mieszaniny dwumetyloformamidu z wodą (ostrożnie, ze względu na

rozkład) otrzymano 4,36 g (87,2%) związku 3.4.1.17 w postaci żółte; krystalicznej substancji ulegającej rozkładowi w temp. 151-156°.

Analiza: dla wzoru $C_{10}H_7N_4O_2Cl$ (250,10)

Obliczono: C 47,92% H 2,81% N 22,35% Cl 14,15%

Otrzymano: C 48,01% H 2,87% N 21,96% Cl 13,97%

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3400-3600 (ν_{NH}), 3100 (ν_{CH} arom.), 1620 (ν_{NO_2} asym.), 1330 (ν_{NO_2} sym.), 1550, 1460 ($\nu_{C=C}, \nu_{C=N}$).

5.4.7.1. Ogólny sposób otrzymywania pochodnych kwasu 2-chloronikotynowego (3.4.1.18-3.4.1.21; 3.4.1.24)

0,05 m odpowiednio podstawionej 2-chloro-3-cyjanopirydyny (3.4.1.1-3.4.1.4) rozpuszczono, chłodząc, w mieszaninie 21 cm^3 kwasu siarkowego (d 1,8) i 7 cm^3 kwasu azotowego (d 1,5), po czym ogrzewano całość w temperaturze 95° przez 0,5 godziny. Po ochłodzeniu wylano mieszaninę na lód i dodano wodnego roztworu amoniaku do pH 6-7. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano.

Dla związku 3.4.1.24:

NMR (DMSO, 100 MHz): H'_5 , t(J8), δ 7,85; $H'_6(4')$, H_4 , H_5 , m, δ 8,4; $H'_4(6')$, d(J8), δ 8,6; H'_2 , s, δ 8,9.

5.4.7.2. Kwas 2-chloro-6-fenylonikotynowy (3.4.1.25)

2,3 g (0,01 m) amidu kwasu 2-chloro-6-fenylonikotynowego (3.4.1.10) rozpuszczono w 30 cm^3 75% kwasu siarkowego i chłodząc, wkroplono roztwór 0,7 g (0,01 m) azotynu sodowego w 5 cm^3 wody. Mieszaninę alkalizowano roztworem amoniaku, ochłodzono i przesączono.

Po zakwaszeniu przesącza kwasem solnym (1:1) z roztworu wypadł osad związku 3.4.1.25, który odsączono i krystalizowano.

Dla związków 3.4.1.18-3.4.1.21 i 3.4.1.24, 3.4.1.25:

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3050 (ν_{CH} arom.), 2200-3000 (ν_{OH}), 1680-1720 (ν_{CO})
1590, 1550, 1450 ($\nu_{\text{C=C}}, \nu_{\text{C=N}}$).

5.4.8. Ogólny sposób otrzymania estrów metylowych kwasów 2-chloro-6-pirydonikotynowych (3.4.1.22 i 3.4.1.23)

Mieszaninę 2,34 g (0,01 m) kwasu 3.4.1.18 lub 3.4.1.19 z 1,6 cm^3 stężonego kwasu siarkowego i 5 cm^3 metanolu ogrzewano przez 4 godziny na łaźni parowej, po czym pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę wylano na lód, alkalizowano wodnym roztworem amoniaku, po czym odsączono ester, przemyto go wodą i krystalizowano.

Dla związków 3.4.1.22 i 3.4.1.23:

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3100 (ν_{CH} arom.), 3000 (ν_{CH} CH_3), 1730 (ν_{CO}).

Pozostałe dane związków 3.4.1.18-3.4.1.25 zestawiono w tabeli 5B.

5.4.9. Kwas 2,5-dwuhydroksy-6-fenylonikotynowy (3.4.1.26)

19,9 g (0,1 m) kwasu 2-hydroksy-6-fenylonikotynowego^{68/}, rozpuszczono w 280 cm^3 10% wodorotlenku sodowego, ochłodzono do 5°, dodano 0,2 g siarczanu żelazawego i 42 g nadsiarczanu potasu, po czym mieszano przez 3 dni w temperaturze poniżej 10°. Otrzymany roztwór przesączono przez Celit, przesącz zakwaszono 20% kwasem siarkowym (pH 5-6) i pozostawiono na noc w lodówce. Wydzielony osad (19,5 g) odsączono i ogrzewano w temperaturze wrzenia mieszaniny przez 2 go-

dziny w 100 cm³ 20% kwasu siarkowego. Powstały żółty, gęsty osad odsączono i krystalizowano z dwumetyloformamidu. Po krystalizacji otrzymano związek 3.4.1.26 w postaci żółtej, krystalicznej substancji topiącej się z rozkładem w temperaturze 296-7°. Wydajność 11,82g (51,2%).

Analiza: dla wzoru C₁₂H₉NO₄ (231,2)

Obliczono: C 62,34% H 3,92% N 6,06%

Otrzymano: C 62,50% H 3,92% N 6,28%

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3350 (ν_{OH} 5-OH), 2500-3000 (ν_{OH} , ν_{NH} pirydonu, ν_{OH} CO₂H), 1720 (ν_{CO} grupy karboksylowej), 1650 (ν_{CO} pirydonu).

NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): H_{Ph}, m, δ 7,8; H₄, s, δ 8,7.

5.4.10. Kwas 2-chloro-5-hydroksy-6-fenylonikotynowy (3.4.1.27)

4,6 g (0,02 m) kwasu 3.4.1.26 ogrzewano w zatopionej rurze Cariusza z 35 cm³ tlenochlorku fosforu przez 5 godzin w temperaturze 150-160°. Po oddestylowaniu nadmiaru tlenochlorku pozostałość rozpuszczono w wodzie, alkalizowano roztworem amoniaku, przesączono i przesącz zakwaszono kwasem solnym 1:1. Wytrącony biały osad odsączono i krystalizowano z mieszaniny woda-etanol 4:1. Otrzymano bezbarwną krystaliczną substancję (igły) o t.t. 215-216,5°. Wydajność 4,14 g (83,1%).

Analiza: dla wzoru C₁₂H₈NO₂Cl (249,64)

Obliczono: C 57,73% H 3,23% N 5,61% Cl 14,20%

Otrzymano: C 57,78% H 3,24% N 5,54% Cl 13,92%

IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 2500-3300 (ν_{OH} 5-OH, ν_{OH} CO₂H), 1700 (ν_{CO} CO₂H).

5.5. Część doświadczalna dotycząca związków omówionych w rozdz.3.4.2

5.5.1. Ogólny sposób otrzymania pochodnych kwasu 2-anilinonikotynowego (3.4.2.1-3.4.2.5)

Mieszaninę 0,01 m pochodnej kwasu 2-chloronikotynowego (3.4.1.19 3.4.1.24; 3.4.1.25), 10 g p- lub m-chloroaniliny, 1,5 g bezwodnego węglanu potasu i 0,2 g sproszkowanej miedzi ogrzewano do stopienia się reagentów i rozpoczęcia wydzielania się gazu (t.60-80°). W momencie rozpoczęcia wydzielania się gazu temperatura gwałtownie wzrosła do temp.100-110°. Temperaturę tę utrzymywano przez 5-15 minut do zestalenia początkowo płynnej mieszaniny, która zmienia jednocześnie barwę na ciemnozieloną. Po oddestylowaniu z parą wodną nadmiaru aminy pozostałość alkalizowano roztworem amoniaku, dodano węgiel aktywny i przesączono. Przesącz zakwaszono (pH 6-7) rozcieńczonym kwasem solnym (1:1) i powstały produkt odsączono, a następnie krystalizowano.

5.5.1.1. Kwas 2-(3-trójfluorometyloanilino)-6-fenylonikotynowy (3.4.2.6)

1,17 g (0,005 m) kwasu 3.4.1.25 i 0,8 g (0,005 m) 3-trójfluorometyloaniliny rozpuszczono w 25 cm³ nitrobenzenu lub cykloheksanolu, dodano 0,1 g sproszkowanej miedzi i 1,0 g bezwodnego węglanu potasowego. Mieszaninę ogrzewano przez 2 godziny w temperaturze 110-130°, oddestylowano rozpuszczalnik z parą wodną, zaś pozostałość rozpuszczono w wodnym roztworze amoniaku i przesączono. Otrzymany przesącz zakwaszono kwasem solnym (1:1)(pH 6). Powstały osad odsączono i krystalizowano.

Dla związków 3.4.2.1-3.4.2.6:

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2800-3350 (ν_{NH}), 2200-3200 ($\nu_{\text{OH-CO}_2\text{H}}$), 1660-1700 ($\nu_{\text{CO CO}_2\text{H}}$) 1610 (δ_{NH}).

Pozostałe dane związków 3.4.2.1-3.4.2.5 zestawiono w tabeli 5F.

5.5.2. Ogólny sposób otrzymania 2-podstawionych 5,6-dwuhydro-[11H]-pirydo[2,3-b]-benzodiazepinonów-5 (3.4.2.7-3.4.2.10)

Mieszaninę 0,01 m pochodnej kwasu 2-chloronikotynowego (3.4.1.19; 3.4.1.21; 3.4.1.24, 3.4.1.25) i 1,08 g (0,01 m) 1,2-fenylenodwuaminy ogrzewano powoli do temperatury 180° i utrzymywano tę temperaturę przez 15 minut. Po ochłodzeniu dodano wodę i roztwór amoniaku do reakcji alkalicznej, po czym produkt odsączono, przemyto wodą, małą ilością metanolu i krystalizowano.

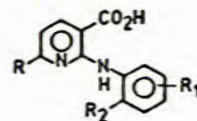
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2800-3350 (ν_{NH}), 1650-80 (ν_{CO}), 1610-20 (δ_{NH}).

Interpretację widm NMR związków 3.4.2.7 i 3.4.2.9 podano w tabeli 5G, zaś pozostałe dane tych związków w tabeli 5H.

5.5.3. Nitrowanie pochodnych kwasu 2-(4'-chloroanilino)-nikotynowego. Synteza kwasu 2-(4'-chloro-2'-nitroanilino)-6-fenylo-nikotynowego i kwasu 2-(4'-chloro-2'-nitroanilino)-6-(3"-pirydylo)-nikotynowego (3.4.2.11, 3.4.2.12)

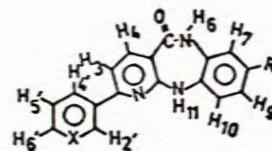
0,01 m związku 3.4.2.2 lub 3.4.2.5 ogrzewano w 20 cm^3 30% kwasu azotowego z dodatkiem kilku kryształków azotynu sodowego w temperaturze 90° przez 20 minut. Po zakończeniu reakcji mieszaninę rozcieńczono wodą, zobojętniono roztworem wodnym amoniaku (pH 6-7), odsączono produkt i krystalizowano.

Tabela 5F



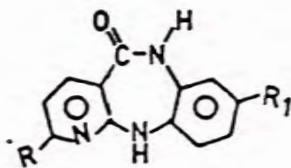
Nr	R	R ₁	R ₂	Wzór sumaryczny	Ciężar cząsteczkowy	t.t. °C	Po krystalizacji z:	Wydajność %	A n a l i z a							
									Obliczono %				Otrzymano %			
									C	H	N	Cl(F)	C	H	N	Cl(F)
3.4.2.1	Ph	3-Cl	H	C ₁₈ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl	324,77	227-9	DMF/H ₂ O	67,3	66,57	4,03	8,63	10,92	66,27	3,99	8,47	11,04
3.4.2.2	Ph	4-Cl	H	C ₁₈ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl	324,77	239-41	DMF/H ₂ O	78,2	66,57	4,03	8,63	10,92	66,72	3,99	8,65	10,87
3.4.2.3	3NO ₂ Ph	3-Cl	H	C ₁₈ H ₁₂ N ₃ O ₄ Cl	369,77	240-60 ^{III}	DMF/H ₂ O	69,1	58,47	3,27	11,37	9,59	58,42	3,21	11,56	9,33
3.4.2.4	3Py	3-Cl	H	C ₁₇ H ₁₂ N ₃ O ₂ Cl	325,76	263-5	DMF/H ₂ O	56,4	62,68	3,71	12,90	10,89	62,62	3,73	12,95	10,64
3.4.2.5	3Py	4-Cl	H	C ₁₇ H ₁₂ N ₃ O ₂ Cl	325,76	266-8	AcOH	62,6	62,68	3,71	12,90	10,89	62,70	3,69	12,89	10,28
3.4.2.6	Ph	3-CF ₃	H	C ₁₉ H ₁₃ N ₂ O ₂ F ₃	358,3	227-9	MeOH/H ₂ O	27,2	63,68	3,66	7,82	(15,91)	63,05	3,37	7,87	(16,07)
3.4.2.11	Ph	4-Cl	NO ₂	C ₁₈ H ₁₂ N ₃ O ₄ Cl	369,77	262-4	DMF/H ₂ O	81,0	58,47	3,27	11,37	9,59	58,44	3,21	11,68	9,46
3.4.2.12	3Py	4-Cl	NO ₂	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₄ Cl	370,76	> 300	DMF/H ₂ O	71,7	55,07	2,99	15,11	9,57	55,30	2,89	15,15	9,34
3.4.2.13	Ph	4-Cl	NH ₂	C ₁₈ H ₁₄ N ₃ O ₂ Cl	339,78	220-1 ^{III}	DMF/H ₂ O	87,3	63,62	4,15	12,37	10,44	63,99	4,08	12,53	10,29
3.4.2.14	3Py	4-Cl	NH ₂	C ₁₇ H ₁₃ N ₄ O ₂ Cl	340,77	> 240 ^{III}	DMF/H ₂ O	84,6	59,91	3,84	16,44	10,41	59,90	3,90	16,00	10,27

Tabela 5G



Nr	X	R	Rozpuszczalnik	Częstość MHz	δ (ppm), J (Hz)													
					H ₃	H ₄	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉	H ₁₀	H ₁₁	H' ₂	H' ₃	H' ₄	H' ₅	H' ₆	
3.4.2.7	C-H ₃	H ₈	CF ₃ CO ₂ H	100	7,4;d(9)	8,85;d(9)	9,6;s	7,1;m	7,1;m	7,1;m	7,1;m	9,1;s	7,7;m	7,7;m	7,7;m	7,7;m	7,7;m	
3.4.2.9	N	H ₈	CF ₃ CO ₂ H	100	7,55;d(9)	8,9;d(9)	9,5;s	7,1;m	7,1;m	7,2;m	7,9;m	9,1;s	9,65;s	-	8,9;d(9)	8,4;t(7)	9,05;d(7)	
3.4.2.15	C-H ₃	Cl	CF ₃ CO ₂ H	100	7,45;d(9)	8,85;d(9)	9,5;s	7,1;d(2,5)	-	7,2;d(7)	6,95;d(7)	9,05;s	7,75;m	7,75;m	7,75;m	7,75;m	7,75;m	
3.4.2.16	N	Cl	CF ₃ CO ₂ H	100	7,5;d(9)	8,9;d(9)	9,5;s	7,0;d(2,5)	-	7,1;d(7)	6,9;d(7)	9,0;s	9,6;s	-	9,05;d(9)	8,3;t(7)	9,05;d(7)	

Tabela 5H



Nr	R	R ₁	Wzór sumaryczny	Ciężar cząsteczkowy	t.t. °C	Po krystalizacji z:	Wydaźność %	Analiza							
								Obliczono %				Otrzymano %			
								C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
3.4.2.7	Ph	H	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O	287,32	233-5	DMF/H ₂ O	77,7	75,24	4,56	14,63	-	75,45	4,52	14,59	-
3.4.2.8	3NO ₂ Ph	H	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₃	332,31	258-67	DMF/H ₂ O	82,8	65,05	3,64	16,86	-	65,12	3,71	16,71	-
3.4.2.9	3Py	H	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O	288,31	272-4	DMF/H ₂ O	70,5	70,82	4,18	19,44	-	70,87	4,09	19,34	-
3.4.2.10	6Me3Py	H	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O	302,32	318-20	DMF/H ₂ O	68,6	71,51	4,67	18,53	-	71,43	4,65	18,68	-
3.4.2.15	Ph	Cl	C ₁₈ H ₁₂ N ₃ OC1	321,77	266-7	DMF/H ₂ O	84,6	67,19	3,76	13,06	11,02	67,20	3,68	13,29	10,97
3.4.2.16	3Py	Cl	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ OC1	322,76	> 300	DMF	86,5	63,26	3,43	17,36	10,99	63,64	3,43	17,47	10,87

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2200-3400 (ν_{NH} , ν_{OH}), 1690-1700 (ν_{CO}), 1510, 1350 (ν_{NO_2} asym., sym.).

5.5.4. Redukcja pochodnych nitrowych kwasu 2-anilinonikotynowego 3.4.2.11 i 3.4.2.12. Synteza kwasu 2-(2'-amino-4'-chloro-anilino)-6-fenylonikotynowego (3.4.2.13) i kwasu 2-(2'-amino-4'-chloroanilino)-6-(3"-pirydylo)-nikotynowego (3.4.2.14)

0,005 m związku 3.4.2.13 lub 3.4.2.14 dodano porcjami, w temp. 90° do roztworu 6,2 g chlorku cynawego w 12,5 cm³ stężonego kwasu solnego i ogrzewano mieszaninę w tej temperaturze przez 5 minut. Po ochłodzeniu mieszaniny i rozcieńczeniu jej wodą odsączono wydzielony produkt. Pozostałą część produktu wydobyto przez silne alkaliczowanie przesączu przy pomocy wodorotlenku sodowego i odsączenie nierozpuszczonego osadu. Połączone osady zawieszono w wodzie, zobojętniono mieszaninę do pH ~ 7, a następnie odsączono i krystalizowano produkt.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3500 (ν_{NH} asym. NH_2), 3370 (ν_{NH} sym. NH_2), 3350-3250 (ν_{NH} NH II rz.), 2350-3100 (ν_{OH} , $\nu_{\text{NH}_3^+}$), 1660-70 (ν_{CO}), 1610 (δ_{NH}), 1580-1600 (ν_{CO_2} - $\nu_{\text{C=C}}$), 1510-30 ($\delta_{\text{NH}_3^+}$).

Pozostałe dane związków 3.4.2.11-3.4.2.14 zestawiono w tabeli 5F.

5.5.5. Cyklizacja związków 3.4.2.13 i 3.4.2.14. Synteza 2-fenyl-8-chloro-5,6-dwuhydro-[11H]-pirydo [2,3-b] benzodiazepinonu-5 (3.4.2.15) i 2-(3'-pirydylo)-8-chloro-5,6-dwuhydro-[11H]-pirydo [2,3-b] benzodiazepinonu-5 (3.4.2.16)

0,005 m związku 3.4.2.13 lub 3.4.2.14 ogrzewano w 30 cm³ kwasu

polifosforowego w temperaturze 180° przez 15 minut. Po ochłodzeniu mieszaninę rozcieńczono wodą i alkalizowano roztworem wodnym amoniaku. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i krystalizowano.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 2900-3400 (ν_{NH}), 1670-80 (ν_{CO}), 1610 (δ_{NH}).

Interpretację widm NMR związków 3.4.2.15 i 3.4.2.16 przedstawiono w tabeli 5G, zaś pozostałe dane dotyczące tych związków w tabeli 5H.

5.5.6.1. 1-(3'-karboksy-6'-fenylo-2'-pirydylo)-5-chloro-benzotriazol-1,2,3 (3.4.2.17)

3,40 g (0,005 m) związku 3.4.2.13 rozpuszczono w 100 cm³ 50% kwasu siarkowego i w temperaturze pokojowej wkroplono, mieszając, roztwór 0,35 g (0,005 m) azotynu sodowego w 25 cm³ wody. Po dodaniu roztworu amoniaku do pH ~ 6 odsączono brązowy, drobnoziarnisty osad i krystalizowano związek z mieszaniny dwumetyloformamid-woda (1:1). Otrzymano 3,40 g (96,9%) związku 3.4.2.17 w postaci beżowej drobno-kryształicznej substancji o t.t. 266-8°.

Analiza: dla wzoru C₁₈H₁₁N₄O₂Cl (350,77)

Obliczono: C 61,63% H 3,16% N 15,97% Cl 10,11%

Otrzymano: C 61,57% H 3,20% N 15,98% Cl 10,16%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 2400-3000 (ν_{OH}), 1700-1720 (ν_{CO}), 1590-1560, 1480 ($\nu_{\text{C=C}}, \nu_{\text{C=N}}$), 1000-1100 (drgania pierścienia triazolu).

5.5.6.2. 2-[3'-karboksy-6-(3"-pirydylo)-2'-pirydylo]-5-chloro-benzotriazol-1,2,3 (3.4.2.18)

Sposób otrzymywania identyczny, jak dla triazolu 3.4.2.17.

Po krystalizacji z mieszaniny dwumetyloformamid-woda otrzymano kremową drobnokrystaliczną substancję o t.t. 244-53° z rozkładem. Wydajność 94,3%.

Analiza: dla wzoru $C_{17}H_{10}N_5O_2Cl$ (351,76)

Obliczono: C 58,04% H 2,87% N 19,91% Cl 10,08%

Otrzymano: C 57,81% H 2,82% N 19,86% Cl 9,97%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3050 (ν_{CH} arom.), 2400-2500 (ν_{OH}), 1700-1720 (ν_{CO}), 1600, 1560, 1480 ($\nu_{\text{C=C}}, \nu_{\text{C=N}}$), 1000-1100 (drgania pierścienia triazolu).

5.5.7.1. Rozkład triazolu 3.4.2.17 w kwasie polifosforowym

1,75 g (0,005 m) triazolu 3.4.2.17 ogrzewano w 25 cm^3 kwasu polifosforowego. W temperaturze 150° rozpoczęło się wydzielanie gazu, następnie temperaturę podniesiono do 180° i utrzymywano przez ok. 45 min. do zaprzestania wydzielania się gazu. Po zakończeniu reakcji ochłodzono mieszaninę, rozcieńczono ją wodą i alkalizowano roztworem wodorotlenku sodowego. Po odsączeniu osadu, przesącz zakwaszono i ekstrahowano chloroformem. Następnie chloroform odparowano, pozostałość osuszono przez azeotropową destylację z benzenem i rozpuszczono ją w metanolu. Roztwór metanolowy poddano chromatografii cienkowarstwowej na żelu G w układzie octan etylu-benzen 8:2 i eluowano frakcje o R_f 0,44 i 0,94.

Frakcję R_f 0,44 krystalizowano z acetonu i otrzymano bezbarwne igły o t.t. 194-5°. Związek ten, na podstawie analizy elementarnej i widma IR, oraz przez porównanie z danymi literaturowymi^{69,154/} zidentyfikowano, jako 2-hydroksy-6-fenylpirydynę (3.4.2.20) (tt. 197°). Wydajność 0,34 g (39,5%).

Analiza: dla wzoru $C_{11}H_9NO$ (171,19)

Obliczono: C 77,17% H 5,30% N 8,18%

Otrzymano: C 77,17% H 5,22% N 8,20%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2600-3100 ($\nu_{\text{NH,OH}}$ pirydonu), 1650 (ν_{CO} pirydonu)
1610 (δ_{NH}).

Frację R_f 0,94 krystalizowano z benzenu i otrzymano bezbarwne igły o tt. 154-6°. Przez porównanie R_f , oraz widm IR i temp. topnienia związku 3.4.2.19 i handlowego 5-chlorobenzotriazolu-1,2,3 (tt. 157-9°) stwierdzono identyczność obu substancji. Wydajność 0,30 g (39,2%).

5.5.7.2. Rozkład triazolu 3.4.2.17 w parafinie. Synteza 1-(6'-fenylo-2'-pirydilo)-5-chlorobenzotriazolu-1,2,3 (3.4.2.21)

1,75 g (0,005 m) triazolu 3.4.2.17 ogrzewano w 35 cm^3 parafiny. W temperaturze 220° rozpoczęło się wydzielanie gazu i rozpuszczanie triazolu. Temperaturę podniesiono do 300-320° i utrzymywano przez 15 min., przy czym część substratu uległa zesmoleniu. Po ochłodzeniu mieszaniny rozcieńczono ją benzyną i odsączono wytrącony osad (0,66g). Osad ten wprowadzono na kolumnę wypełnioną silicagelem 100-200 mesh. i eluowano mieszaniną octan etylu-heksan 2:1. Po odrzuceniu pierwszej frakcji zawierającej barwne zanieczyszczenia zebrano frakcję następną. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość krystalizowano z benzenu i otrzymano 0,60 g (39,1%) związku 3.4.2.21 w postaci bezbarwnych igieł o tt. 176-8°.

Analiza: dla wzoru $C_{17}H_{11}N_4Cl$ (306,76)

Obliczono: C 66,56% H 3,62% N 18,27% Cl 11,55%

Otrzymano: C 66,61% H 3,61% N 18,60% Cl 11,65%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3100 (ν_{CH} arom.), 1600, 1570, 1440 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}, \text{C}=\text{N}, \text{N}=\text{N}$),
1000-1100 (drgania pierścienia triazolu).

5.5.7.3. Rozkład triazolu 3.4.2.21 w kwasie polifosforowym

0,35 g (0,001 m) triazolu 3.4.2.21 ogrzewano w 5 ml kwasu polifosforowego w temperaturze 180° przez 15 minut. Po ochłodzeniu rozcieńczono mieszaninę wodą i dodano roztwór amoniaku do $\text{pH} \approx 5$, a następnie ekstrahowano chloroformem. Chloroform odpędzono, zaś pozostałość (0,29 g) osuszono przez destylację azetropową z benzenem i rozpuszczono w metanolu. Roztwór badano przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej w układzie heksan-octan etylu 3:1 na żelu GF₂₅₄. Przez porównanie chromatogramów produktów rozpadu triazolu 3.4.2.21 i związków 3.4.2.19 i 3.4.2.20 stwierdzono, że w mieszaninie reakcyjnej połączenia te są nieobecne.

5.5.8.1. 2-fenyl-7-chlorobenzo-[b] 1,8-naftyrydon-5-[10H] (3.4.2.22)

0,65 g (0,002 m) kwasu 2-(4'-chloroanilino)-6-fenylonikotynowego (3.4.2.2) w 10 cm^3 tlenochlorku fosforu ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 1 godzinę. Po oddestylowaniu nadmiaru tlenochlorku do pozostałości dodano 20 cm^3 wody i alkalizowano wodnym roztworem amoniaku. Otrzymany osad odsączono i krystalizowano z mieszaniny dwumetyloformamid-woda 4:1.

Otrzymano 0,51 g (83,1%) związku 3.4.2.22 w postaci żółtej krystalicznej substancji o tt. $\} 350^{\circ}$.

Analiza: dla wzoru $C_{18}H_{11}N_2OCl$ (306,75)

Obliczono: C 70,48% H 3,61% N 9,14% Cl 11,56%

Otrzymano: C 70,55% H 3,66% N 9,07% Cl 11,58%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3000-3250 (ν_{NH}), 1580-1630 ($\nu_{\text{CO}}, \nu_{\text{C=C}}, \nu_{\text{C=N}}$).

NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 100 MHz): H_{Ph} , m, δ 7,8; H_3, H_8, H_9 , m, δ 8,05; H_6 , d ($J_{1,3}$ 2,5), δ 8,45; H_4 , d ($J_{3,4}$ 9), δ 9,35.

5.5.8.2. 2-(3'-pirydylo)-7-chlorobenzo [b]-1,8-naftyrydon-5-[10H]
(3.4.2.23)

Sposób otrzymania podobny, jak dla związku 3.4.2.22. Czas ogrzewania - 4 godziny. Po krystalizacji z dwumetyloformamidu otrzymano z wydajnością 81,2% związek 3.4.2.23 w postaci żółtych igieł o t.t. $> 300^\circ$.

Analiza: dla wzoru $C_{17}H_{10}N_3OCl$ (307,74)

Obliczono: C 66,34% H 3,28% N 13,65% Cl 11,52%

Otrzymano: C 66,59% H 3,19% N 13,80% Cl 11,07%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3200-3300 (ν_{NH}), 1540-1650 ($\nu_{\text{CO}}, \nu_{\text{C=C}}, \nu_{\text{C=N}}$).

NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 100 MHz): H_8, H_9 , m, δ 8,0; H_3 , d ($J_{3,4}$ 9), δ 8,25; H'_5 , t ($J_{2,3}$ 6), δ 8,4; H_6 , s, δ 8,6; H'_4 , d ($J_{3,4}$ 7), δ 9,0; H_4 , d ($J_{3,4}$ 9), δ 9,3; H'_6 , d ($J_{2,3}$ 6), δ 9,4; H'_2 , s, δ 9,75.

5.6. Część doświadczalna dotycząca związków omówionych w rozdziale 3.4.3

5.6.1.1. 2-anilino-3-amino-6-fenylopirydyna (3.4.3.1)

1,02 g (0,005 m) 2-chloro-3-amino-6-fenylopirydyny (3.4.1.14)

i 2 g aniliny ogrzewano w temperaturze wrzenia mieszaniny ($\sim 200^{\circ}$) przez 5 godzin. Po ochłodzeniu dodano do mieszaniny poreakcyjnej 5 cm³ wody i roztwór amoniaku do reakcji alkalicznej, a następnie ekstrahowano mieszaninę benzenem. Ekstrakt osuszono bezwodnym węglanem potasu, oddestylowano benzen, przemyto oleistą pozostałość ligroiną, ponownie rozpuszczono w benzenie i wydzielono eterem naftowym. Po krystalizacji z mieszaniny benzen-eter naftowy otrzymano 0,80 g (61,2%) związku 3.4.3.1 w postaci bezbarwnych igieł o t.t. 114-116^o.

Analiza: dla wzoru C₁₇H₁₅N₃ (261,31)

Obliczono: C 78,13% H 5,79% N 16,08%

Otrzymano: C 78,40% H 5,79% N 16,03%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 2900-3400 (ν_{NH_2} asym., sym., $\nu_{>\text{NH}}$), 1620 (δ_{NH_2})
1580-1610 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$), 1510 ($\delta_{>\text{NH}}$).

5.6.1.2. 2-anilino-3-amino-6-(3'-pirydylo)-pirydyna (3.4.3.2)

Sposób otrzymania, jak dla związku 3.4.3.1. Powstały związek 3.4.3.2 krystalizowano z benzenu. Otrzymano krystaliczną substancję o t.t. 163-5^o. Wydajność 60,5%.

Analiza: dla wzoru C₁₆H₁₄N₄ (262,30)

Obliczono: C 73,26% H 5,38% N 21,36%

Otrzymano: C 73,46% H 5,34% N 21,11%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3000-3400 (ν_{NH_2} asym., sym., $\nu_{>\text{NH}}$), 1660 (δ_{NH_2}),
1590-1610 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$), 1510 ($\delta_{>\text{NH}}$).

5.6.2.1. 1,6-dwufenylo-pirydo [4,5-b] triazol (3.4.3.3)

0,52 g (0,002 m) aminy 3.4.3.1 rozpuszczono w 100 cm³ 3 m kwasu siarkowego i wkroplono w temperaturze pokojowej, mieszając, roztwór 0,14 g (0,002 m) azotynu sodowego w 2 cm³ wody. W roztworze pojawił się bezbarwny, oleisty, krzepnący osad, który odsączono po zalkalizowaniu mieszaniny roztworem amoniaku. Osad ten krystalizowano z mieszaniny metanol-woda i otrzymano 0,50 g (91,8%) związku 3.4.3.3 w postaci bezbarwnych igieł o tt. 121-2°.

Analiza: dla wzoru C₁₇H₁₂N₄ (272,30)

Obliczono: C 74,98% H 4,44% N 20,58%

Otrzymano: C 74,53% H 4,33% N 20,45%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3050 (ν_{CH} arom.), 1600, 1580, 1440 ($\nu_{\text{C=C, C=N}}$),
1000-1100 (drgania pierścienia triazolu).

5.6.2.2. 1-fenylo-6-(3'-pirydylo)-pirydo[4,5-b] triazol (3.4.3.4)

Sposób otrzymania, jak dla związku 3.4.3.3. Po krystalizacji z metanolu otrzymano związek 3.4.3.4 w postaci beżowej krystalicznej substancji o tt. 150-152°. Wydajność 91,5%.

Analiza: dla wzoru C₁₆H₁₁N₅ (273,29)

Obliczono: C 70,31% H 4,06% N 25,63%

Otrzymano: C 70,37% H 4,02% N 25,55%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3100 (ν_{CH} arom.), 1600, 1580, 1430 ($\nu_{\text{C=C, C=N}}$),
1000-1100 (drgania pierścienia triazolu).

5.6.3.1. Rozkład triazolu 3.4.3.3

1,36 g (0,005 m) triazolu 3.4.3.3 ogrzewano w 20 cm³ kwasu polifosforowego. W temperaturze 150-160° rozpoczęło się wydzielanie gazu. Temperaturę podniesiono do 180° i utrzymywano przez 15 minut. Po ochłodzeniu brązowy roztwór wylano do 50 cm³ wody, zobojętniono (pH 6-7) wodnym roztworem amoniaku i ekstrahowano eterem. Ekstrakt osuszono bezwodnym siarczanem magnezowym i eter oddestylowano. Pozostałość przemyto małą ilością acetonu i odsączono nierozpuszczalny osad 2-fenyl- α -karboliny (3.4.3.5), którą po krystalizacji z benzenu otrzymano w postaci bezbarwnych igieł o tt. 233-5°. Wydajność 0,54 g (44,2%).

Analiza: dla wzoru C₁₇H₁₂N₂ (244,28)

Obliczono: C 83,58% H 4,95% N 11,47%

Otrzymano: C 83,57% H 5,01% N 11,45%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 2800-3200 (ν_{NH}), 1620 (δ_{NH}), 1600, 1570, 1420
($\nu_{\text{C=C, C=N}}$).

NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): H_{Ph}, H₅, H₆, H₇, H₃, m, δ 7,7; H₈, d (J_{1,2} 7), δ 8,2; H₄, d (J_{3,4} 9), δ 8,9.

Roztwór acetonowy po przemyciu mieszaniny produktów rozkładu triazolu 3.4.3.3 poddano następnie chromatografii cienkowarstwowej na żelu G w układzie heksan-chloroform-aceton 5:1:1 i eluowano frakcję o R_F 0,41 dającą z chlorkiem żelazowym fioletowe zabarwienie, oraz o R_F 0,62 zawierającą 0,01 g α -karboliny 3.4.3.5, którą dołączono do karboliny wyodrębnionej wcześniej z mieszaniny poreakcyjnej.

Frakcję o R_F 0,41 poddano ponownie chromatografii na żelu G w układzie benzen-aceton-metanol 8:1:1 i eluowano frakcję o R_F 0,75.

Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość stanowił żółty olej, który poddano krystalizacji z mieszaniny benzen-eter naftowy. W wyniku krystalizacji otrzymano 0,31 g (23,6%) 2-anilino-3-hydroksy-6-fenylpirydyny (3.4.3.7) w postaci żółtawych igieł o tt.81-2°.

Analiza: dla wzoru $C_{17}H_{14}N_2O$ (262,30)

Obliczono: C 77,84% H 5,38% N 10,68%

Otrzymano: C 78,46% H 5,55% N 10,39%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2900-3600 ($\nu_{\text{OH}}, \nu_{\text{NH}}, \nu_{\text{CH}}$), 1580-1620 ($\delta_{\text{NH}}, \nu_{\text{C=C}}, \nu_{\text{C=N}}$)

MS (-70 eV, m/e): 262 (M), 261 (M-H).

5.6.3.2. Rozkład triazolu 3.4.3.4

1,37 g (0,005 m) triazolu 3.4.3.4 ogrzewano w 20 cm^3 kwasu polifosforowego. W temperaturze 140° rozpoczęło się wydzielanie azotu. Temperaturę podniesiono do 180° i utrzymywano przez 15 minut. Po ochłodzeniu wylano mieszaninę do 50 cm^3 wody, zalkalizowano wodnym roztworem amoniaku (pH 7-8) i odsączono wytrącony osad. Po przemyciu małą ilością acetonu osad krystalizowano z chlorobenzenu z dodatkiem acetonu. Otrzymano 1,16 g (94,6%) 2-(3'-pirydylo)- α -karboliny(3.4.3.6) w postaci bezbarwnego krystalicznego osadu o tt.265-7°.

Analiza: dla wzoru $C_{16}H_{11}N_3$ (245,27)

Obliczono: C 78,35% H 4,52% N 17,13%

Otrzymano: C 78,18% H 4,44% N 17,09%

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2650-3200 ($\nu_{\text{NH}}, \nu_{\text{CH}}$), 1630 (δ_{NH}), 1600, 1520, 1420 ($\nu_{\text{C=C}}, \nu_{\text{C=N}}$).

NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 60 MHz): H_3 , H_5-H_7 , m, δ 7,8; H_8 , d ($J_{1,2}$ 7), δ 8,0;

H_5' , t ($J_{1,2}$ 7), δ 8,4; H_4 , H_4' , H_6' , m, δ 9,1-9,4; H_2' , s, δ 9,7.

Roztwór acetonowy po przemyciu osadu poreakcyjnego poddano następnie chromatografii na żelu G w układzie octan etylu-etanol-benzen 7:2:1 i eluowano frakcje o R_f 0,87 i R_f 0,96.

Frakcja R_f 0,87 zawierała 0,01 g karboliny 3.4.3.6, którą połączono z otrzymanym wcześniej związkem, natomiast frakcja o R_f 0,96 - barwiąca się pod wpływem chlorku żelazowego na kolor fioletowy - 0,04 g (3,0%) 2-anilino-3-hydroksy-6-(3'-pirydylo)-pirydyny 3.4.3.8. Po krystalizacji z benzenu otrzymano kremową krystaliczną substancję o tt. 210-15° z rozkładem.

Analiza: dla wzoru $C_{16}H_{13}N_3O$ (263,29)

Obliczono: C 72,98% H 4,98% N 15,96%

Otrzymano: C 72,93% H 4,96% N 15,63%

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3400 (ν_{NH}), 3050 (ν_{CH} arom.), 2400-2600 (ν_{OH})
1600-1620 (δ_{NH}), 1530, 1440 ($\nu_{\text{C=C}}$, C=N).

6. STRESZCZENIE

Przedmiotem pracy była synteza nowych pochodnych dwupirydyli i fenylopirydyn, a następnie ich przemiany do skondensowanych układów heterocyklicznych.

W wyniku kondensacji 3-dwumetyloamino-2-(4'-pirydylo)-akroleiny (DMAPA) z pochodnymi kwasu cyjanooctowego (amid, N-metyloamid), oraz z malonodwunitrylem, w środowisku zasadowym, otrzymałem szereg pochodnych 3,4'-dwupirydyli. Z kolei kondensacje aldehydów pirydoilo- i benzoiloctowych z amidem kwasu cyjanooctowego i z dwuamidem kwasu malonowego prowadziły do otrzymania pochodnych 2,3'- i 2,4'-dwupirydyli, oraz 2-fenylopirydyny.

Odmienny przebieg wykazała reakcja kondensacji z hydrazylem kwasu cyjanooctowego. Zamiast oczekiwanych pochodnych 1-amino-3-cyjanopirydonu-2 otrzymałem w kondensacjach w środowisku zasadowym z DMAPA i 3-dwumetyloamino-2-fenylakroleiną (DMAFA), pochodne pirazolo-[1,5-a]-pirymidyny, natomiast w kondensacjach z aldehydami pirydoilo- i benzoiloctowymi pochodne pirazolo-[3,4-b]-pirydyny. Z reakcji kondensacji DMAFA z 3-aminopirazonem-5 w środowisku kwaśnym wyodrębniłem dwa związki - obok pochodnej pirazolo-[3,4-b]-pirydyny, również nieoczekiwany produkt wtórnej reakcji wspomnianej pochodnej z DMAFA. Przeprowadzenie szeregu doświadczeń porównawczych pozwoliło mi ustalić przebieg reakcji kondensacji użytych substratów z hydrazylem kwasu cyjanooctowego.

Dwa z użytych substratów - DMAPA i aldehyd 4-pirydoiloctowy - poddałem reakcji z hydroksyloaminą. W przypadku DMAPA otrzymałem nieoczekiwany produkt wymiany grupy dwumetyloaminowej na hydroksylo-

aminę. Powstały związek tracił podczas suszenia cząsteczkę wody i ulegał przemianie do aldehydu 4-pirydylo-cyjanooctowego.

Otrzymane w wyniku przeprowadzonych kondensacji pirydylo- lub fenylo pochodne 3-cyjanopirydonu-2, oraz amidu kwasu 2-hydroksynikotynowego poddałem przemianom ich grup funkcyjnych. Przez chlorowanie, a następnie ogrzewanie w kwasie siarkowym otrzymałem odpowiednie pochodne amidu kwasu 2-chloronikotynowego, które przekształciłem następnie w pochodne 2-chloro-3-aminopirydyny. Zastosowanie do hydrolizy grupy cyjanowej mieszaniny nitrującej, zamiast kwasu siarkowego, pozwoliło na otrzymanie szeregu pochodnych kwasu 2-chloronikotynowego. Wybrane kwasy 6-pirydylo- lub fenylo-2-chloronikotynowe kondensowałem z pochodnymi aniliny, w wyniku czego otrzymałem pochodne kwasu 2-anilinonikotynowego. Reakcja kondensacji wymienionych kwasów z o-fenylendwuaminą prowadziła do otrzymania pochodnych 5,6-dwuhydro-pirydo-[2,3-b]-benzodiazepinonu-5. Ponieważ metoda ta pozwala na otrzymanie wyłącznie układów niepodstawionych, lub podstawionych symetrycznie w pierścieniu fenylowym przeprowadziłem syntezę pochodnych 5,6-dwuhydro-pirydo-[2,3-b]-benzodiazepinonu-5 zawierających w położeniu - 8 atom chloru. W tym celu poddałem nitrowaniu dwie z otrzymanych wcześniej pochodnych kwasu 2-anilinonikotynowego: kwas 2-(4"-chloroanilino)-6-(3'-pirydylo)-nikotynowy i kwas 2-(4"-chloroanilino)-6-fenylonikotynowy. Powstałe pochodne nitrowe poddałem następnie redukcji grupy nitrowej i cyklizacji, w wyniku czego otrzymałem spodziewane połączenia. Strukturę zsyntetyzowanych amin potwierdziłem na drodze chemicznej przez otrzymanie, w reakcji jednej z tych amin z azotynem sodowym, odpowiedniego triazolu i jego rozkład w kwasie polifosforowym z powstaniem opisanych w literaturze związków.

Przez ogrzewanie niektórych pochodnych kwasu 2-anilinonikotynowego w tlenochlorku fosforu otrzymałem nowe pochodne 7-chlorobenzo-[b]-(1,8)-maftyrydonu-5.

Kondensację z aniliną przeprowadziłem także z użyciem niektórych z otrzymanych wcześniej pochodnych 2-chloro-3-aminopirydyny. Powstałe pochodne 2-anilino-3-aminopirydyny przekształciłem następnie w odpowiednie triazole. Przez rozkład tych triazoli w kwasie polifosforowym otrzymałem nowe pochodne α -karboliny i 2-anilino-3-hydroksypirydyny.

W trakcie wykonywania pracy otrzymałem ogółem 79 nowych, lub zsyntetyzowanych w nowy sposób połączeń. Potwierdziłem ich budowę i podałem charakterystykę typowych widm IR i NMR.

W Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu badano aktywność cytostatyczną wybranych 15 związków *in vitro* i *in vivo* na nowotworach Carcinoma ascites Ehrlicha i Nemeth-Kellner Lymphoma. Spośród tych połączeń 13 wykazało znamienne aktywność (powyżej 50% hamowania) w przypadku co najmniej jednego z wymienionych nowotworów. Najwyższą aktywnością odznaczyła się grupa pochodnych pirazolo-[3,4-b]-pirydyny, z których dwa związki skierowano do badań szczegółowych. Sposób otrzymywania tych związków jest przedmiotem zgłoszenia patentowego.

Także wybrane pochodne kwasu 2-anilinonikotynowego były badane na działanie przeciwzapalne, przez wyznaczanie ich wpływu na hamowanie aktywności syntetaz prostaglandynowych.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Wibaut J.P., Dingemans E., *Rec.trav.chim.* 42, 240 (1923)
2. Smith R.C., *J.Am.Chem.Soc.* 46, 414 (1924)
3. Emde H., Horsters H., *Ger.Pat.* 358,397 (1920), *cyt.wg CA* 17, 2118b (1923)
4. Leffler M.T., *Org.Reac.* 1, 91 (1942)
5. Wibaut J.P., Overhoff J., *Rec.trav.chim.* 47, 761 (1928)
6. Case F.H., *J.Am.Chem.Soc.* 68, 2574 (1956)
7. Case F.H., Kasper T.J., *ibid.* 78, 5842 (1956)
8. Willink H.D., Wibaut J.P., *Rec.trav.chim.* 54, 275 (1935)
9. Hein F., Schwedler H., *B* 68, 681 (1935)
10. Morgan G.T., Burstall F.H., *J.Chem.Soc.* 1932, 20
11. Krumholz P., "Selecta chim" No 8, 3 (1949), *cyt.wg CA* 44, 3992 i (1950)
12. Wibaut J.P., Willink H.D., *Rec.trav.chim.* 50, 287 (1931)
13. Dimroth O., Heene R., *B* 54, 2934 (1921)
14. Dimroth O., Frister E., *B* 55, 3693 (1922)
15. Schöpf C., Komzak A., Braun F., et al. *Ann.* 559, 1 (1948)
16. Lukeš R., Pliml J., *Chem.Listy* 49, 1836 (1955)
17. Jacini G., Salini A., *Gazz.Chim Ital.* 69, 717 (1939)
18. Gomberg M., Bachmann W.E., *J.Am.Chem.Soc.* 46, 2339 (1924)
19. Frank R.L., Crawford J.V., *Bull.Soc.Chim.Fr.* 1958, 419
20. Lukeš R., Pliml J., *Chem.Listy* 52, 759 (1958)
21. Janz G., Ascah R., Keenan A.G., *Can.J.Res.* 25B, 272 (1947)
22. Kosuge T., Zenda H., Suzuki Y., *Chem.Pharm.Bull (Tokyo)* 18 (5), 1068 (1970)
23. Nantka-Namirski P., Rykowski A., *Acta.Polon.Pharm.* 31, 433 (1974)
24. Nantka-Namirski P., Rykowski A., *ibid.* 33, 13 (1976)

25. Knackmuss H.J., J.Het.Chem. 7 (3), 733 (1970)
26. Winters L.J., Borrow A.L., Smith N., Tetrahedron Lett. 1967, 231
27. Reuss R.H., Winters L.J., J.Org.Chem. 38 (23), 3993 (1973)
28. Otroszczenko O.S., Zijajew A.A., et al.Chim.Get.Sojed. 1969, 365
29. Junek H., Monatsh. Chem. 96, 2046 (1965)
30. Junek H., Schmidt A., ibid. 99, 635 (1968)
31. Junek H., Sterk H., Schmidt A., Z.Naturforsch. 21B, 1145 (1966)
32. Junek H., Stolz G., Monatsh.Chem. 101, 1234 (1970)
33. Nantka-Namirski P., Balicki R., Acta Polon.Pharm. 29 (6), 545 (1972)
34. Nantka-Namirski P., Balicki R., ibid., 31 (3), 279 (1974)
35. Brunskill J.S.A., J.Chem.Soc.Perkin.Trans. 1, 23 (1972)
36. Ger.Pat. 2.218.644 (1973); cyt.wg CA 80, 14958 g (1974)
37. Balicki R., Nantka-Namirski P., Acta Polon.Pharm. 31(2), 261(1974)
38. Ger.Pat. 2.335.446 (1975); cyt.wg CA 82, 156107 u (1975)
39. Nantka-Namirski P., Balicki R., Acta Polon.Pharm.29(2), 131(1972)
40. Cabrerizo M.A., Soto J.L., An.Quim. 70, 951 (1974)
41. Leshner Y., Gruett M.D., Ger.Pat. 2.125.310; cyt.wg CA 78, 58383d (1972); Fr.Pat. 2.138.216; cyt.wg CA 79, 32022f (1973); Ger.Pat. 2.153.310; cyt.wg CA 79, 93547c (1973); Brit.Pat. 1.322.318 cyt.wg CA 79, 105231k (1973)
42. Abramovitch R.A., Saha J.G., Adv.Het.Chem. 6, 229 (1966)
43. Abramovitch R.A., Saha J.G., Can.J.Chem. 44, 1765 (1966)
44. Abramovitch R.A., Saha J.G., J.Chem.Soc. 1964, 2175
45. Haworth J.W., Heilbron I.M., Hey D.H., ibid. 1940, 349
46. Haworth J.W., Heilbron I.M., Hey D.H., ibid. 1940, 372
47. Adams W.J., Hey D.H., Mamalis P., etal. ibid. 1949, 3181
48. Elks J., Hey D.H., ibid. 1943, 441
49. Allan Z.J., Podstata J., Coll. 36, 3053 (1971)
50. Hey D.H., Walker E.W., J.Chem.Soc. 1948, 2213

51. Hey D.H., Stirling C.J.M., Williams G.H., *ibid.* 1955, 3963
52. Sandin R.B., Brown R.K., *J.Am.Chem.Soc.* 69, 2253, (1947)
53. Süs O., Müller K., *Ann.* 598, 123 (1956)
54. Koenigs E., Ruppelt E., *ibid.* 509, 142 (1934)
55. McEwen W.E., Terss R.H., *J.Am.Chem.Soc.* 74, 3605, (1952)
56. Skraup Z.H., Cobenzl A., *Monatsh.Chem.*, 4, 436 (1883)
57. Bohlmann F., Rahtz D., *B* 90, 2265 (1957)
58. Cairns T L., Sauer J.C., Wilkinson W.K., *J.Am.Chem.Soc.* 74, 3989 (1952)
59. Hawkins P.J., Janz G.J., *J.Chem.Soc.* 1949, 1479
60. Farley C.P., Eliel E.L., *J.Am.Chem.Soc.* 78, 3477 (1956)
61. Benary E., Psille H., *B* 57, 828 (1924)
62. Späth E., Burger G., *B* 59, 1616 (1926)
63. Dornow A., Karlson P., *B* 73, 545 (1940)
64. Koszetkow N.K., Komutowa E.D., Lichoszerstow A.M., *Żur.Obszcz. Chim.* 29, 1657 (1959)
65. Markowa J.W., *Chim.Get.Sojed.* 1970, 328
66. Barat C., *J.Ind.Chem.Soc.* 8, 801 (1931)
67. Walford G.L., Jones H., Shen T.Y., *J.Med.Chem.* 14 (4), 339, (1971)
68. Shen T.Y., Walford G.L., *Ger.Pat.* 2.031.230 (1971); *cyt.wg CA* 74, 125442e (1971)
69. Dornow A., Neuse E., *B* 84, 296 (1951)
70. Basu U., Banerjee B., *J.Ind.Chem.Soc.* 12, 665 (1935)
71. Basu U., *ibid.* 12, 299 (1935)
72. Gudriniece Y., Nikitienko A.B., *Izw.Akad.Nauk Latv.SSR Ser.Chim.* 5, 569 (1972)
73. Ried W., Meyer A., *Ger.Pat.* 1.189.994 (1965); *cyt.wg CA* 63, 588 (1965)
74. Hardtmann E.G., *Ger.Pat.* 2.051.013; *cyt.wg CA* 76, 113242t (1972); *US Pat.* 3.660.415; *Cyt.wg CA* 77, 48274j (1972); *US Pat.* 3.717.645; *cyt.wg CA* 78, 136080u (1973); *US Pat.* 3.886.161; *cyt.wg CA* 83, 79090z (1975)

75. Julia M., Pinhas H., Igolen J., Bull.Soc.Chim.Fr. 7, 2387 (1966)
76. Sammour A., Selim M.I., Nour M.M., J.Prakt.Chem. 314 (1), 139 (1972)
77. Hukevitch A., Ruehs G.A., Rev.San. y Assist.Soc. 20, 339 (1955); cyt.wg CA 50, 15704f (1956)
78. Wallnoefer P., Z.Pflanz.Pflanz. 75, (4), 218 (1968); cyt.wg CA 69, 66413t (1968)
79. Jones R.L., Nature 181, 446 (1958)
80. Calderbank A., Agr.Vet.Chem. 1, 197 (1960)
81. Brian B.C., Progr.Photosynt.Res.Proc.Int.Congr. 3, 1737 (1969); cyt.wg CA 74, 30910s (1971)
82. Chambers R.D., Lomas D., Musgrave W.K.R., Brit.Pat. 1.163.472 (1969); cyt.wg CA 71, 124269e (1969)
83. Tarachowski M.L., Gilenson A., Farm.Toksyk.(Kiew), 1964 (1), 67; cyt.wg CA 64, 4101h (1966)
84. Bass P., Pourdou R.A., Patterson M.A., J.Pharm.Exp.Ther. 52, 104, (1966)
85. Butler D.E., Bass P., Nordin I., et al., J.Med.Chem. 14 (7), 575 (1971)
86. Marion L., The Alkaloids, Mauske R.H.F., Holmes H.L. Eds. vol. I Acad.Press Ny, 1950, str. 167-269
87. Funk A., Divehar P.V., Can.J.Mikrob. 5, 317 (1959)
88. Divehar P.V., Read G., Can.J.Chem. 45, 1215 (1967)
89. Artico M., Il.Farmaco Ed.Sci. 29 (8), 618 (1974)
90. Hoertel C.G., Peitemeier R.J., Cancer Chemother.Rep. 51, 73 (1967)
91. Pailer M., Porschinski K., Monatsh.Chem. 80, 94 (1949)
92. Supniewski J., Farmakologia PZWL, Warszawa 1968
93. Schmidt P., Meier K., Druey J., Angew.Chem. 70, 344 (1958)
94. Dornow A., Siebrecht M., B 93, 1106 (1960)
95. Taylor E.C., Barton J.W., J.Am.Chem.Soc. 81, 2448 (1959)
96. Ried W., KÜcher E.V., Ann. 647, 116 (1961)
97. Ried W., Peuchert K.P., ibid. 660, 104 (1962)
98. Imbach J.L., Jacquier R., Vidal L., Bull.Soc.Chim. 5, 1929 (1970)

99. Ried W., Meyer A., B 90, 2841 (1957)
100. Balicki R., Nantka-Namirski P., Acta Polon.Pharm. 32(1), 129(1975)
101. Höhn H., Polacek I., Schultze E., J.Med.Chem. 16 (12) 1340 (1973)
102. Denzel T., Arch.Pharm. 307 (3), 177 (1974)
103. Höhn H., Schultze E., Ger.Pat. 2.519.059 (1975); cyt.wg CA 84, 44044f (1976); US Pat. 3.894.005 (1975), cyt.wg CA 84, 17333t (1976)
104. Robins R., O'Brien D.E., et al. Ger.Pat. 2.257.547 (1973), cyt.wg CA 79, 78840z (1973)
105. Denzel T., Höhn H., US Pat. 3.847.929 (1974), cyt.wg CA 82, 57685z (1975)
106. Schmidt P., Eichberger K., et al. C 43, poz. 1882 (1965)
107. Makisumi Y., Jap.Pat. 7985 ('62)(1959), cyt.wg CA 59, 8764d
108. Ji Ram V., J.Ind.Chem.Soc. 50 (2), 811 (1973)
109. Juby P.F., Hudyma T.W., Ann.Rep.Med.Chem. 7, 208 (1972)
110. Ian S.J., Chando T.J. et al. J.Pharm.Exp.Ther. 186 (2), 323 (1973)
111. Cohen A.I., Ian S.J., Schreiber E.C., Ger.Pat. 2.300.322 (1973); cyt.wg CA 79, 78622e (1973)
112. Fridovich I., Ann.Rep.Med.Chem. 10, 257 (1975)
113. Black A.L., Summers L.A., J.Het.Chem. 8, 1 (1971)
114. Schellhammer C.W., Petersen S., Ann. 624, 108 (1959)
115. Schellhammer C.W., Petersen S., Naturwiss. 46, 82 (1959)
116. Zeller P., Gutmann H., et al. Exp. 19, 129 (1963)
117. Warburg O., Gawehn K., Geissler A.W., Z.Naturforsch. 12, 393 (1957)
118. Putter J.Z., Krebsforsch. 64, 101 (1961)
119. Bollag W., Cancer Chem.Rep. 33, 1 (1963)
120. Fanta P.E., J.Am.Chem.Soc. 75, 737 (1953)
121. Fanta P.E., Stein R.A., ibid. 77, 1045 (1955)
122. Arnold Z., Coll. 28 (4), 863 (1963)
123. Urushibara Y., Bull.Chem.Soc.Jap. 2, 278 (1927)
124. Krapcho A.P., Huyffer P.S., J.Org.Chem. 28, 2461 (1963)

125. Alberola A., Gunther A., Anal.Quim.(Madryt) 63, 25 (1967)
126. Weir M.R., Helmer K.E., Can.J.Chem. 41, 1042 (1963)
127. Alvarez-Insua A.S., Lora-Tamayo M., J.Het.Chem. 7, 1305 (1970)
128. Nantka-Namirski P., Balicki R., Acta Polon.Pharm. 31 (3), 271 (1974)
129. Hill , Torrey , Am.Chem.J. 22, 89; cyt.wg Beilstein 1, 766
130. Mariella R.P., Stanfield R.E., J.Am.Chem.Soc., 73, 1368 (1951)
131. Gruber W., Schlögl K., Monatsh.Chem. 81, 83 (1950)
132. Mariella R.P., J.Am.Chem.Soc. 69, 2670 (1947)
133. Mariella R.P., Peterson L.F.A., Ferris R.C., ibid. 70, 1494 (1948)
134. Perez-Medina L.A., Mariella R.P., McElvain S.M., ibid. 69, 2574 (1947)
135. Joshi S.N., Kaushal R., Deshapande S.S., J.Ind.Chem.Soc. 18, 479 (1941)
136. Kanno S., J.Pharm.Soc.Jap. 73, 120 (1953)
137. Cleisen L., Stock R., B 24, 132 (1891)
138. Kondo H., Nakajima K., B 65, 791 (1932)
139. Deshapande S.S., J.Ind.Inst.Sci. 9, 303 (1932)
140. Den Hertog H.J., Jouversma C., et al., Rec.trav.chim.68, 4(1949)
141. Blanksma J.J., ibid. 27, 42 (1908)
142. Den Hertog H.J., de Bruyn J., ibid. 70, 182 (1951)
143. Leuckart R., J. pr. 2 41, 187 (1890)
144. Cziczibabin A.E., Kirssanow A.W., B 60, 2433 (1927)
145. Nantka-Namirski P., Acta Polon.Pharm. 23, 403 (1966)
146. Nantka-Namirski P., Rykowski A., ibid. 29, 129 (1972)
147. Nantka-Namirski P., Rykowski A., ibid. 29, 233 (1972)
148. Nantka-Namirski P., ibid. 24, 111 (1967)
149. Nantka-Namirski P., Piechaczek J., Pol.Pat. 60.440, cyt.wg CA 74, 53867x (1971)
150. Nantka-Namirski P., Acta Polon.Pharm. 19, 229 (1962)
151. Nantka-Namirski P., Kalinowski J., ibid. 28, 219 (1971)

152. Nantka-Namirski P., Kalinowski J., *ibid.*, 31, 137 (1974)
153. Hartzel L.W., Benson F.R., *J.Am.Chem.Soc.* 76, 667 (1954)
154. Allen C.F.H., Ball W.L., *J.Am.Chem.Soc.* 59, 686 (1937)
155. Schering A.G., *Ger.Pat.* 667.219 (1938); *cyt.wg CA* 33, 2150³ (1939)
156. Abramovitch R.A., Spenser I.D., *Can.J.Chem.* 42, 954 (1964)
157. Arnold Z., Šorm F., *Chem.Listy* 51, 1082 (1957)
158. Flower R., Gryglewski R., Herbaczyńska-Cedro K., et al. *Nature New.Biol.* 1972, 238 (82) 104-6



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.111/76



80000000109709