

DISS. B 4159

N-2-TIAZOLIL-N'-SZUBSZTITUÁLT SZUKCINAMIDOK

ELŐÁLLÍTÁSA

Doktori értekezés

Szűcs Imre

Készült

A Pécsi Tanárképző Főiskola Kémiai Tanszékén

1974

1. Bevezetés

A Pécsi Tanárképző Főiskola Kémiai Tanszékén több éve foly-
nak kutatások új 2-aminotiazol-származékok előállítására. Az eb-
ben a témakörben végzett kutató munka gondolata Dr Kovács Kál-
mán professzor urtól származik, aki felhívta figyelmünket egyrészt
a Csicsibabin reakció tanulmányozásának elméleti jelentőségére,
másrészt arra a lehetőségre, hogy az előállított új anyagoknak
farmakológiai jelentősége is lehet, mivel az ismert tiazolszár-
mazékok között számos biológiailag aktív vegyület - pl. aneu-
rin, szulfatiazolok, penicillin - van.

A kutató munka egy része 2-alkilaminotiazolok szintézisére
irányult. Ezzel kapcsolatban vált szükségessé néhány 2-acila-
minotiazol előállítása. Tanulmányozva az aminotiazolok acilezé-
si lehetőségeit, felfigyeltem arra, hogy a dikarbonsavakkal aci-
lezett 2-aminotiazolszármazékok közül még nem irták le - töb-
bek között - sem az N-2-tiazolil-szukcinamidot, sem az N-2-ti-
azolil-szukcinamidsav N'-szubsztituált savamidjait. Dolgozatom-
ban e vegyületek szintézisében elért eredményeimet ismertetem.

Értekezésem felépítése a következő:

1. Bevezetés

2. Irodalmi áttekintés

3. Kísérleti eredményeim

3.1. A vegyületek előállítása savkloridon keresztül

3.2. A vegyületek előállítása N-2-tiazolil-szukcinamidsav- metilészterből

4. A kísérletek leírása

5. A vegyületek azonosítása

6. Összefoglalás

7. Irodalomjegyzék

Köszönetemet fejezem ki Dr Kovács Kálmán egyetemi tanár urnak a kémiai tudományok doktorának, aki lehetővé tette értekezésem elkészítését, s tanácsaival segítette a munka eredményes elvégzését. Itt mondok köszönetet Dr Korcsmáros Iván főiskolai tanár urnak, amiért biztosította a kísérletek elvégzéséhez szükséges feltételeket. Köszönettel tartozom Dr Szabó Dezső kandidátus, egyetemi tanár urnak az infravörös spektroszkópiai felvételek elkészíttetésében, Oszbach György egyetemi tanársegéd urnak pedig azok értékelésében nyújtott segítségéért. Ugyancsak köszönet illeti Dr Kóbor Jenő kandidátus, főiskolai tanár urat, valamint Dr Varga Zoltán főiskolai docens urat hasznos tanácsaikért.

Pécs, 1974. május hó.

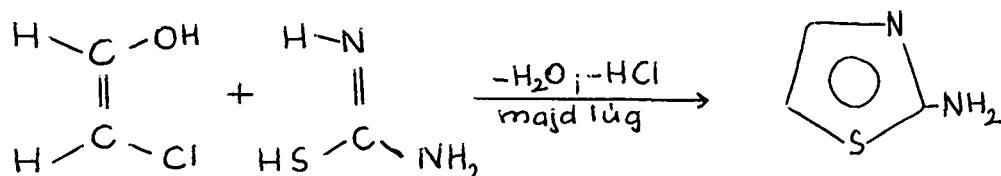
Szücs Imre
főiskolai adjunktus
Tanárképző Főiskola Kémiai Tanszék
Pécs Ifjúság utja 6.

2. Irodalmi áttekintés

Az N-2-tiazolil-szukecinamidsav-N'-szubsztituált-savamidjai felfoghatók - többek között - a borostyánkősav, a borostyánkősav-diamid, a tiazol vagy a 2-aminotiazol származékainak. Tekintettel arra, hogy munkám során kiindulási vegyületként - a ciklizálási reakciók kivételével - a 2-aminotiazolt használtam, a továbbiakban az újonnan előállított anyagokat 2-aminotiazol-származékokként tárgyalom.

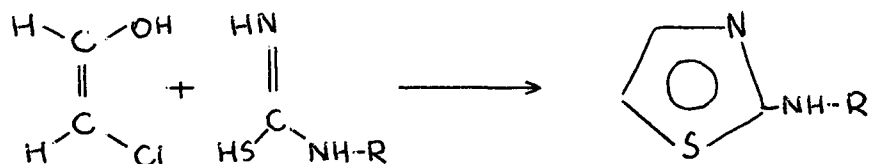
2.1. A 2-aminotiazol

A 2-aminotiazolt Hantzsch /1/, illetve Traumann /2/ állította először elő, az azóta már klasszikussá vált gyűrűzárási módszerrel, tiokarbamidból és klóracetaldehidből. A reakció a szokásos enol, illetve imid tautomérekkel az alábbiak szerint formulázható:

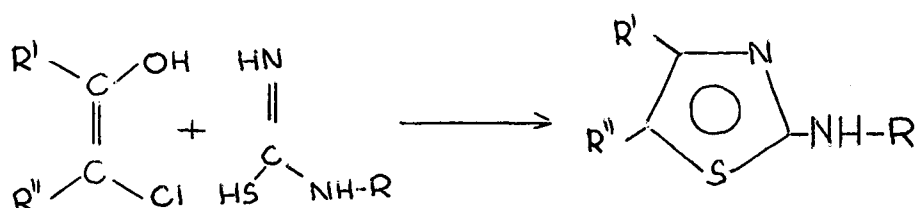


A vegyület természetesen más uton is nyerhető az irodalomban a gyűrűzárási reakciók mellett számos 2-aminotiazol előállítási eljárás található /3/, /4/, /5/.

A reagáló partnerek és a reakciókörülmények megfelelő variálásával a gyűrűzárási reakció felhasználható más tiazolszármazékok előállítására is. Így pl. a klóracetaldehid N-en szubsztituált tiokarbamiddal az exociklusos nitrogénen szubsztituált 2-aminotiazollá ciklizálódik /6/, /7/:



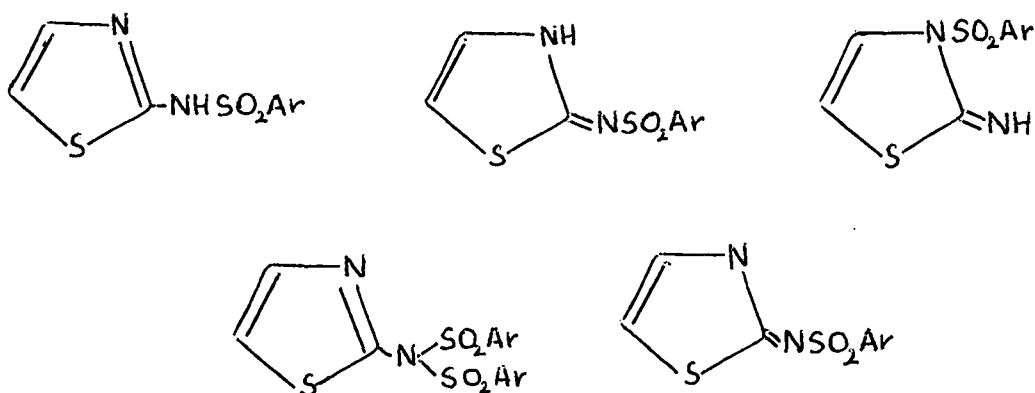
Ez a heterociklusos vegyületek szubsztituált származékainak szintézisének elterjedten alkalmazott eljárás, a tiazolgyűrűn szubsztituált származékok előállítására is eredményesen használható:



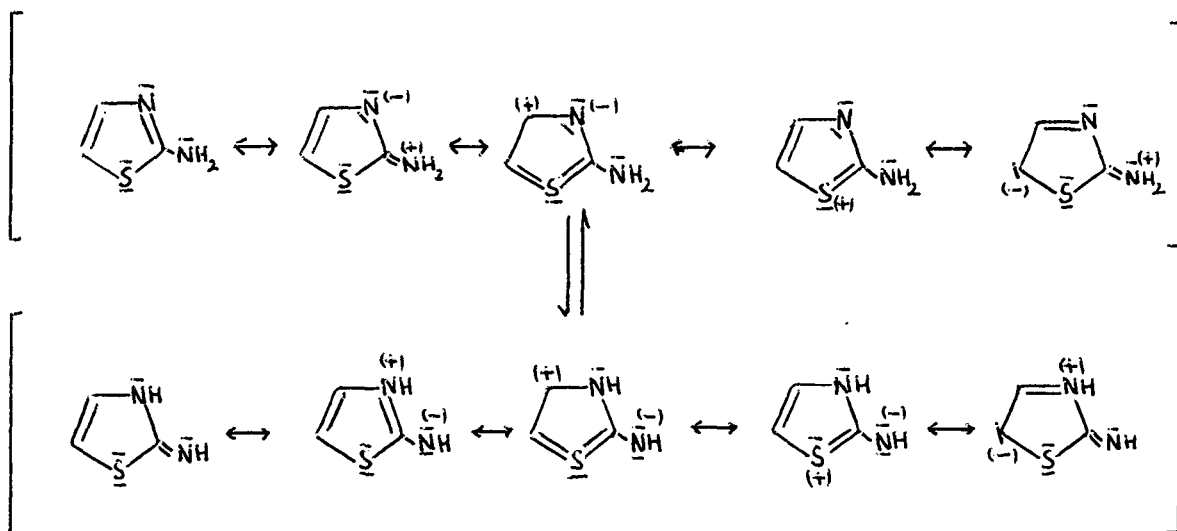
A tiazol és tiazolszármazékok kémiai tulajdonságaival és szerkezeti kérdéseivel számos kutató foglalkozott. Így többek között Bamberger, Meyer, Jacobson, Erlenmeyer, Bauman, Sorkin, Schomaker, Pauling, Dr. H. Dorn, Dr. A. Rieche, Dr. G. Hilgetag /8/, /9/, /10/, /11/, /12/, /13/. Kiemelkedik ezek közül is Erlenmeyer munkássága. E kutatók és mások elméleti megfontolásaiból és kísérleti eredményeiből, az általam kitűzött cél megvalósításához elsősorban a következőket kellett figyelembe venni. A 2-aminotiazol, miként maga a tiazol is, heteroaromás vegyület. A pi-elektron-szextett kialakításához a gyűrűben lévő nitrogénatom kötésben részt nem vevő elektronpárja nem járul hozzá. A 2-aminotiazol elektrofil szubsztitúciós reakciói - melyek viszonylag enyhe körülmények között is végbemennek - 5-helyzetben szubsztituált 2-aminotiazolszármazékokat eredményeznek. E reakciók könnyű megvalósíthatóságát az aminocsoport induktív effektusával /+I/ magyarázhatjuk /14/.

A 2-aminotiazol tulajdonságai eltérnek az ideális aromás rendszer sajátosságaitól. Ez részint a gyűrűben lévő, s a szénatomnál

Nagyobb elektronegativitású kén- és nitrogénatom, részint a gyűrűhöz kapcsolódó aminocsoport effektusainak a következménye. A 2-aminotiazollal végrehajtandó reakcióknál e ténytet természetesen éppugy nem szabad figyelmen kívül hagyni, mint, azt, hogy az endociklusos és exociklusos nitrogén együttes jelenléte, illetve helyzete miatt, e vegyületnél is fennáll a tautomeria jelensége. Bár a tautoméereket izolálni nem sikerült, azok létezését minden kétséget kizáróan bizonyították az alábbi 2-aminotiazol-arilszulfonil származékainak szerkezetvizsgálatai:



A fentiek alapján létképesnek tekinthető 2-aminotiazol tautoméerek amino és imino szerkezete az említett elektroneltolódási effektusok, illetve a konjugációs kölcsönhatás miatt csak fiktív strukturának fogható fel. Figyelembe véve a mezo-mer jelleget, a 2-aminotiazol, illetve a tiazolon-2-imid az alábbi határstrukturák mezomeria hibridjeként írható le /13/:

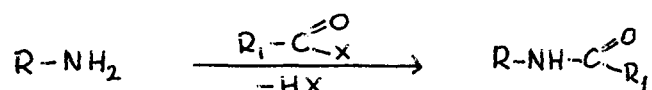


Az előzőekben vázoltak ellenére, illetve azokkal összhangban, a 2-aminotiazol számos reakcióban, így többek között az acilezési reakciókban is primer aromás aminként viselkedik.

2.2. Az aminok acilezhetősége

Mind az ammónia, mind az alifás valamint aromás primer és szekunder aminok acilezhetők. Az acilezés termékei savamidok, vagy N-szubsztituált savamidok. Acilezőszerként leggyakrabban karbonsavhalogenidet, karbonsavanhidridet, karbonsavésztert, esetleg magát a karbonsavat használják /16/, /17/.

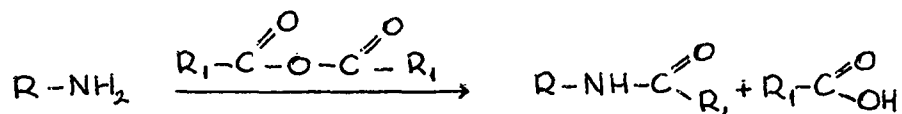
A karbonsavhalogeniddel való acilezés igen előnyös, mert a reakció általában már szobahőmérsékleten játszódik. Egyes esetekben a reakcióelegyet hűteni, magasabb szénatomszámú savhalogenid esetén viszont melegíteni kell. A játszódó folyamat lényege:



/ R és R_1 = alkil vagy aril; X = halogén/.

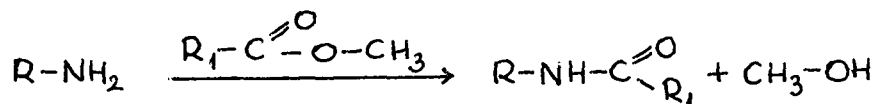
A felszabaduló halogénhidrogén megkötéséről lugos közeg alkalmazásával gondoskodhatunk.

A savanhidriddel való acilezés analóg az előbbi reakcióval:

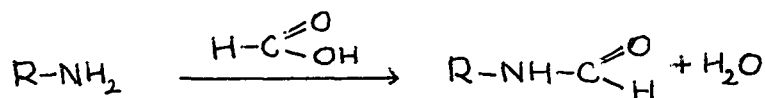


A reakció lefutását egyes esetekben katalizátorok / $cc.H_2SO_4$, P_2O_5 / alkalmazásával segíthetjük elő.

Az észterekkel történő acilezéshez első sorban fenil- és metilésztert célszerű használni /18/ pl:



A savakkal való acilezés nehezebben valósítható meg mint a fenti reakciók. Főleg hangyasavval, ecetsavval és benzoesavval való acilezésnél használják ezt az utat pl:

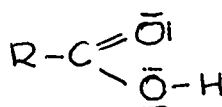
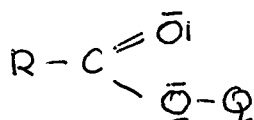
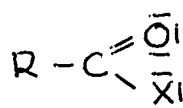


Természetesen az előző reakciók nemcsak primer aminokkal, hanem az ammóniával és szekunder aminokkal is végrehajthatók.

Az aminoknak a karbonsavszármazékokkal való reakcióit a következőképpen értelmezhetjük /16/, /18/:

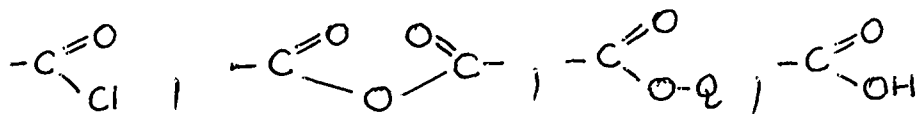
Az aminocsoport nitrogénje szabad elektrópárral rendelke-

zik, megfelelő reakciópartner esetén tehát nukleofil támadásra képes. A karbonsavkloridok, a karbonsavanhidridek, valamint a karbonsavészterek, és esetenként a karbonsavak is, szerkezeti adottságaik folytán könnyen reagálnak nukleofil reagensekkel. E vegyületekben ugyanis a karbonilcsoporthoz az alkil-, vagy arilcsoport mellett egy olyan atom kapcsolódik, melynek magános elektronpárja is van:



A karbonilcsoport pi-elektronjai konjugációs kölcsönhatásba lépnek a kapcsolódó atom magános elektronpárjával, s így e vegyületek szerkezete a mezóméria elmélet alapján értelmezhető. E szerint a fenti formulák csak határstrukturáknak tekinthetők.

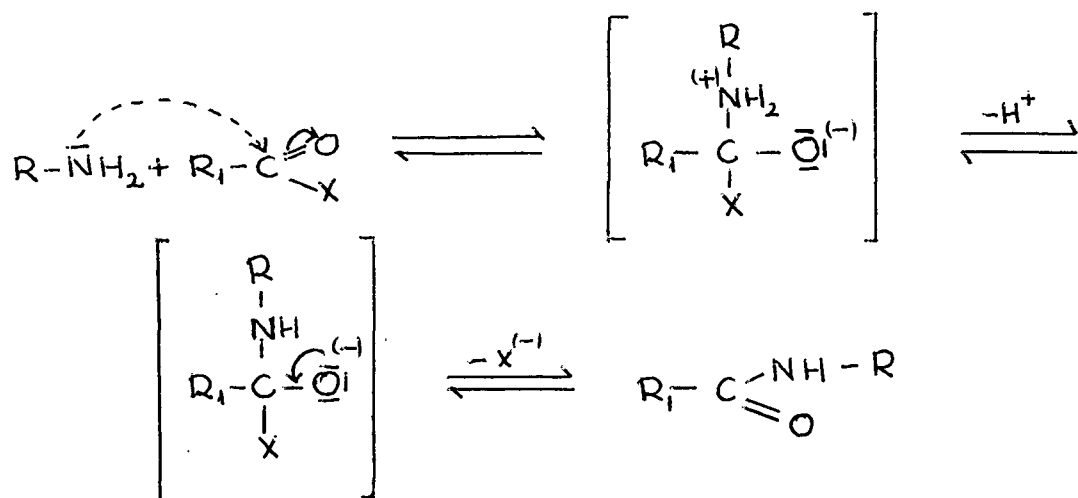
A konjugációs kölcsönhatások a különféle karbonsavszármazékoknál eltérőek, s az alábbi felsorolásban balról jobbra növekednek.



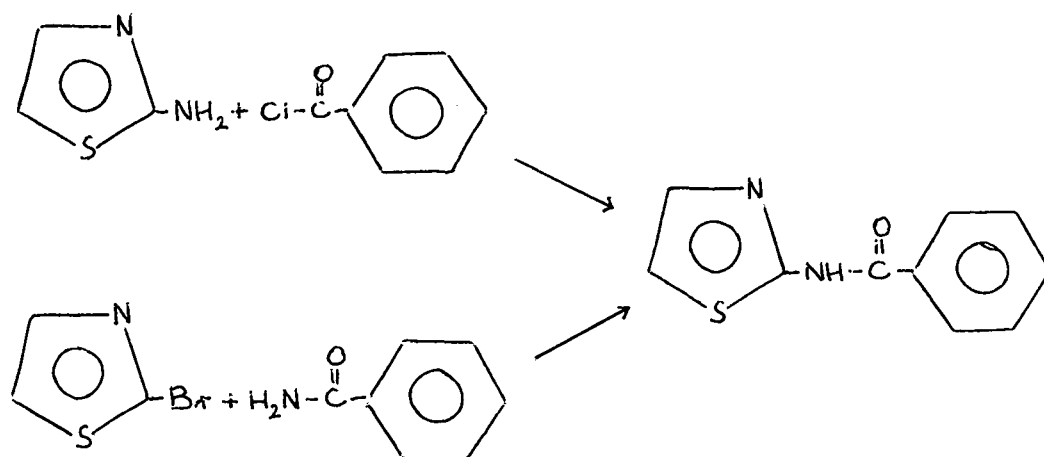
A konjugációs kölcsönhatások mértékéből következik, hogy a karbonilcsoporthoz kapcsolódó helyettesítések a felsorolás sorrendjében egyre nagyobb mértékben kompenzálják a karboniloxigén elektronvonzó hatását /-I-effektus/, s csökkentik a karbonilszénatom részleges pozitív töltését. A karbonilcsoport polaritásával azonban még a karbonsavaknál is számolni kell.

Az előzőekből egyértelműen következik az is, hogy az aminok acilezése legkönnyebben a savhaloidokkal hajtható végre, majd sorrendben az anhidridek, észterek, s végül a karbonsavak következnek.

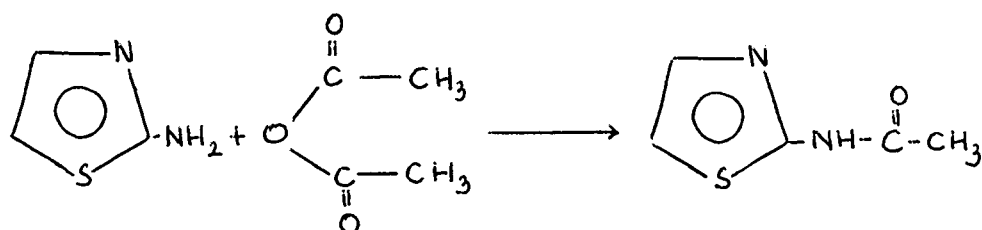
Az aminok acilezési reakcióinak mechanizmusa - eltekintve az acilezőszerek közötti, az előbbieken vázolt különbségektől - egységesen a következőképpen értelmezhető. Első lépésben az amin mint nukleofil reagens a karbonilvegyületre addicionálódik, majd előbb proton, s végül a helyettesítendő anion lehasadásával stabilizálódik a molekula:



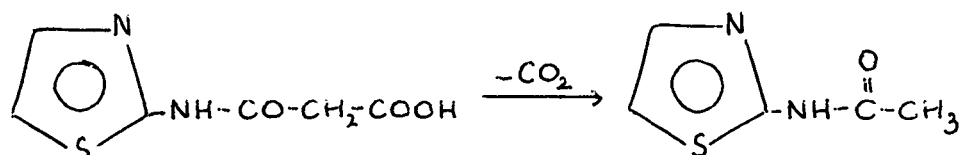
A reakció tehát bimolekulás nukleofil szubsztitúció /S_N2/.



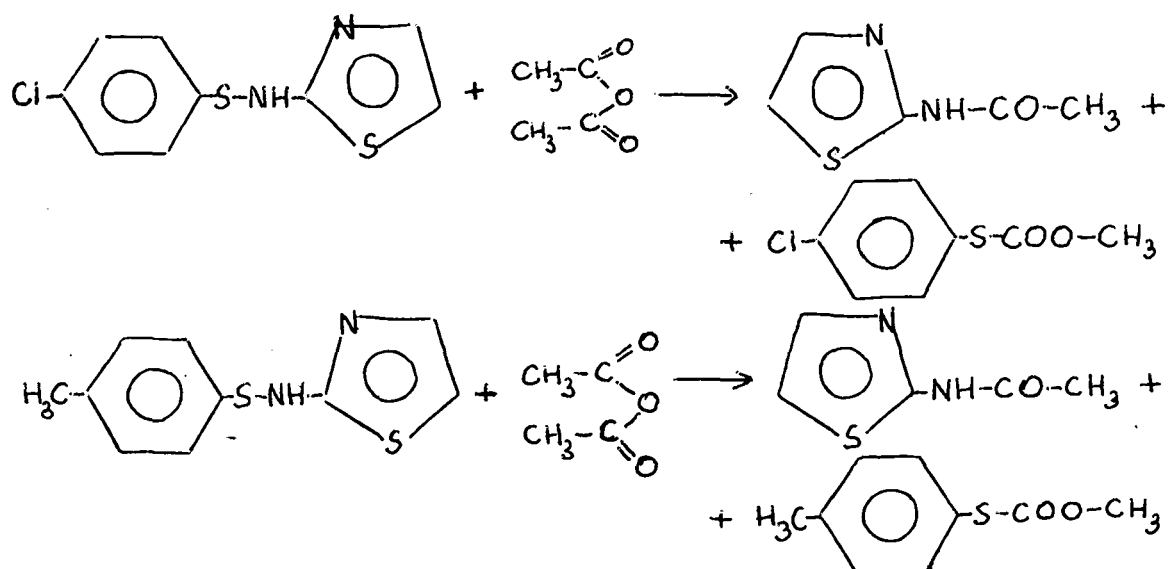
Az első acilezett 2-aminotiazolt a 2-acetilaminotiazolt, 2-aminotiazolból és ecetsavanhidridből Traumann állította elő 1888-ban /2/:



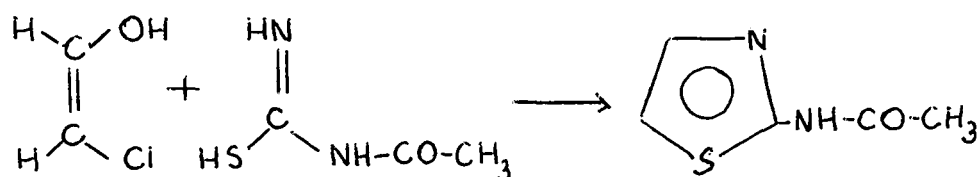
Traumann óta többen is foglalkoztak a vegyület előállításával, s részben megismételték a fenti reakciót /19/, /20/, részben más úton jutottak el a 2-acetilaminotiazolhoz. Masters és Bogert a 2-malonilaminotiazol olvadékából nyerte ezt az anyagot /20/. Ennek a reakciónak külön érdekessége, hogy felhívja a figyelmet a dikarbonsavakkal acilezett 2-aminotiazolok azon tulajdonságára, hogy olvadáspontjuk közelében dekarboxileződés közben bomlást szenvedhetnek:



Hoggarth 1947-ben p-klórbenzólszulfenilaminotiazolból és ecetsavanhidridből, illetve p-tolilszulfenilaminotiazolból szintén sikerrel szintetizálta a 2-acetilaminotiazolt /21/:

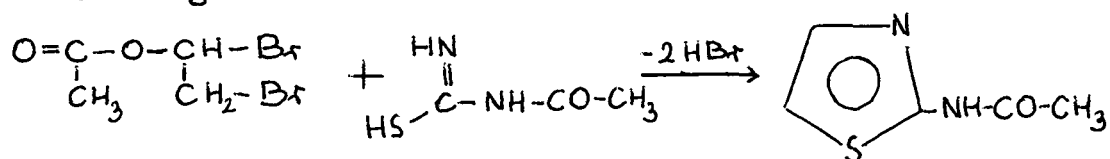


Az acilezett 2-aminotiazolok ciklizálási reakció útján való előállítását javasolta 1935-ben Horii /7/. Az acetiltiokarbamid és a klóracetaldehid reakciója 2-acetilaminotiazolt ad:

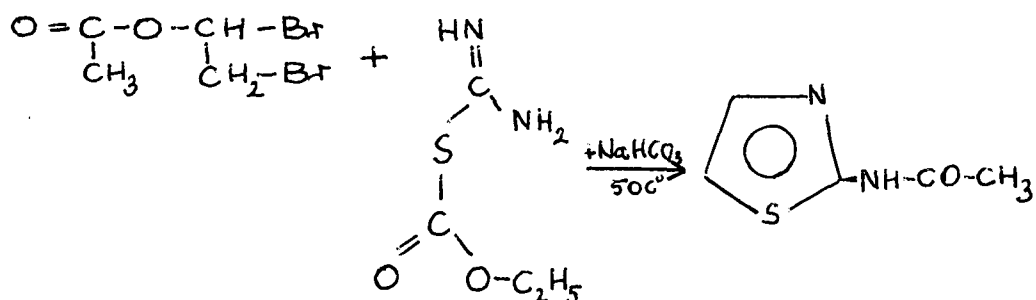


Ugyancsak gyűrűzárási reakcióval jutottak 2-acetilaminotiazolhoz Hyoro és munkatársai /22/, Sylvano Rossi /23/, valamint Jasnitski és munkatársai /24/.

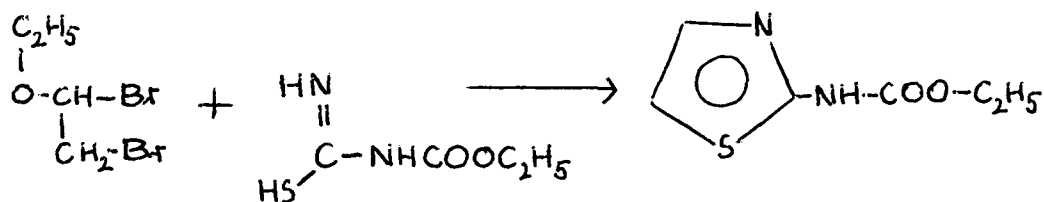
Hyoro a vinilacetát brómozásával nyert 1,2-dibrómetilacetátot kondenzáltatta acetiltiokarbammiddal, és lugosítás után nyerte a végterméket:



Silvano Rossi egy évvel később /1955-ben/ ugyancsak megvalósította ezt a reakciót azzal a módosítással, hogy acetiltiokarbamid helyett S-karbetoxiizotiotkarbamidot használt:



Rossi e reakció tanulmányozása közben azt találta, hogy az 1,2-dibrómetoxi-etán N-karbetoxtiokarbamiddal N-karbetoxi-2-aminotiazolt ad:



Jasnitski és munkatársai egy lépésben állították elő a 2-acetilaminotiazolt úgy, hogy a tiokarbamidot ecetsavanhidriddel 1 óráig refluxálták, majd a refluxálást klóracetaldehid jelenlétében folytatták.

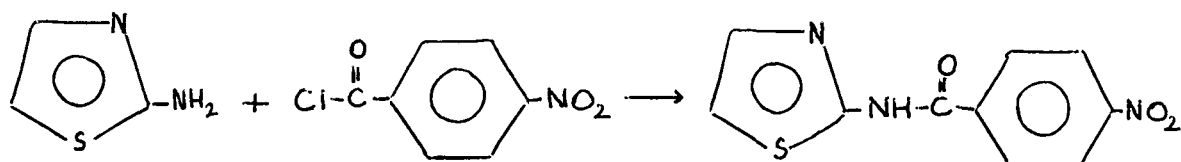
Itt említem meg, hogy a 2-acetilaminotiazol mellett a 2-propionilaminotiazolt 2-aminotiazolból és propionsavanhidridből mi is sikeresen állítottuk elő /25/.

A 2-acetilaminotiazol első előállítása óta számos 2-acilaminotiazolt állítottak elő, s írtak le az irodalomban. Az egyéb acilaminotiazolok szintézise jórészt a 2-acetilaminotiazolnál ismerttetettek analógiája.

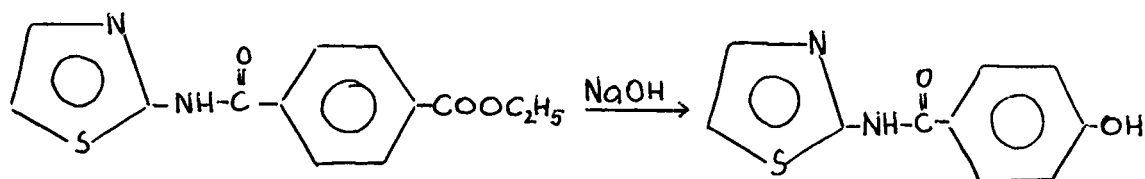
Néhány acilaminotiazol előállítási módját - a teljességre való törekvés minden igénye nélkül - a következőkben fogla-

lom össze.

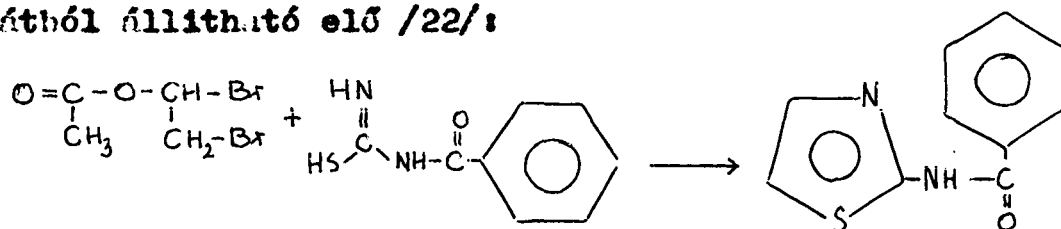
Gyakran alkalmazott módszer a 2-aminotiazol acilezésére is, annak savkloriddal való reakciója. Így állították elő a már ismertetett uton a 2-benzoilaminotiazolt /19/. De nemcsak a 2-benzoilaminotiazol, hanem annak származékai is nyerhetők ezen az uton. A 2-aminotiazol és a p-nitrobenzoilklorid reakciója 2-/p-nitrobenzoilamino/-tiazolhoz vezet /26/:

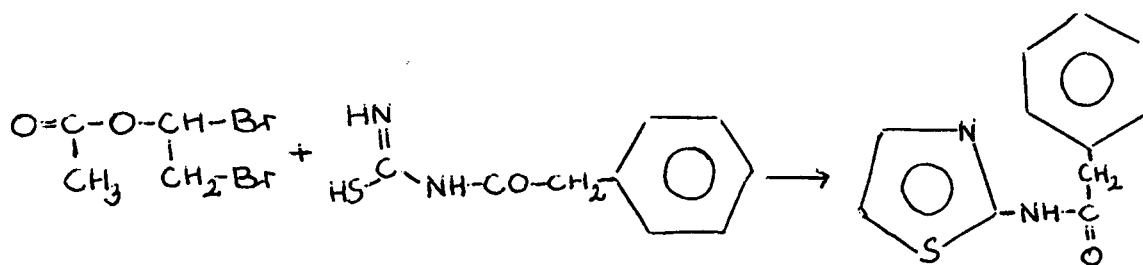


E reakcióval megegyező módon o-oxibenzoilkloriddal 2-/o-oxibenzoilamino/-tiazol, fenilacetsavkloriddal 2-/fenilacetilamino/-tiazol, anizoilkloriddal 2-/anizoilamino/-tiazol nyerhető /27/. Érdekes, hogy a 2-/p-oxibenzoilamino/-tiazolt 2-/p-karboxi-benzoilamino/-tiazol lúgos hidrolízisével állították elő /27/:

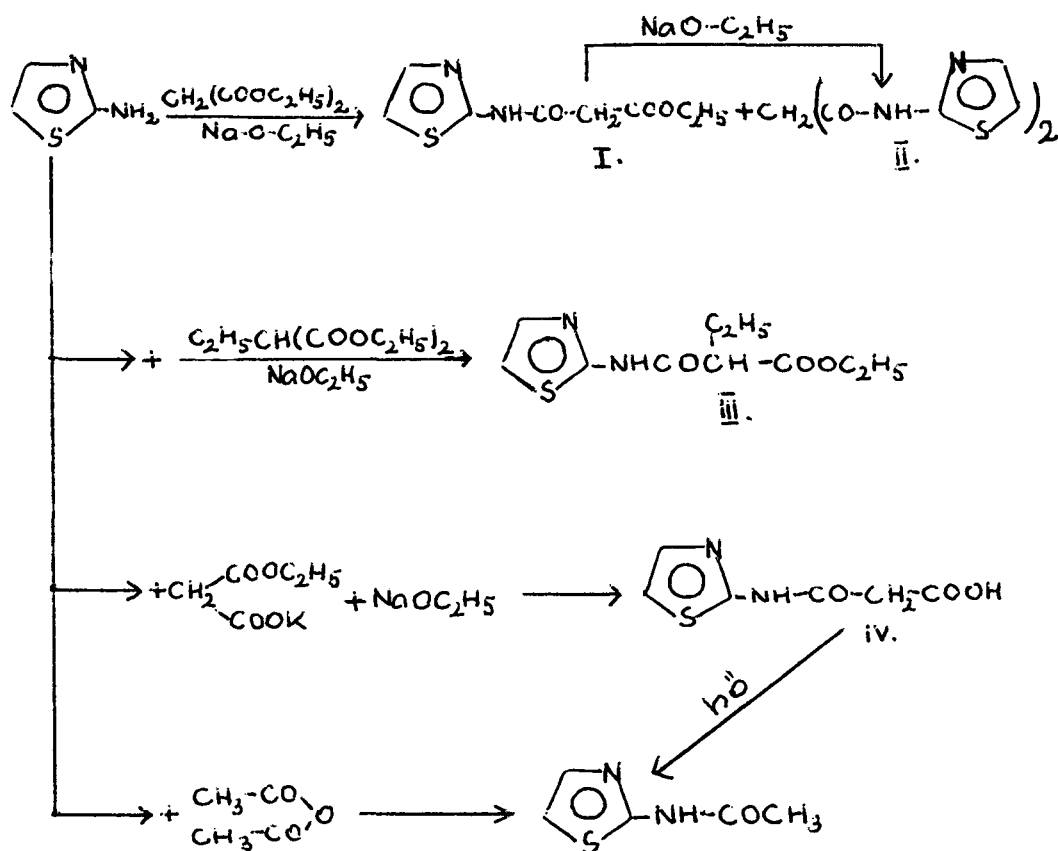


Gyűrűzárási reakcióra is található példa az irodalomban a már említettek mellett. A 2-benzoilaminotiazol pl. benzoiltiokarbamidból és 1,2-dibróm-etilacetáttól, a 2-fenilacetilaminotiazol pedig fenilacetiltiokarbamidból és 1,2-dibróm-etilacetáttól állítható elő /22/:





A kétbázisu karbonsavakkal acilezett 2-aminotiazolok közül a 2-malonilaminotiazolt és néhány származékát 1942-ben írta le Masters és Bogert /20/. Az általuk alkalmazott eljárás lényegét, s a kapott termékeket az alábbi vázlat szemlélteti:



I. Etil-N-/2-tiazolil/-malonamát

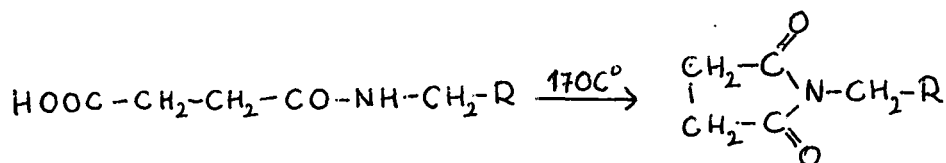
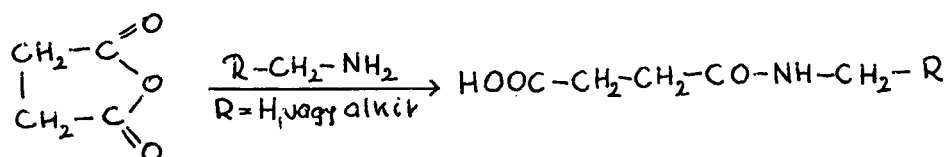
II. szim.N-/2-tiazolil/-malonamid

III. Etil-N-/2-tiazolil/-etilmalonamát

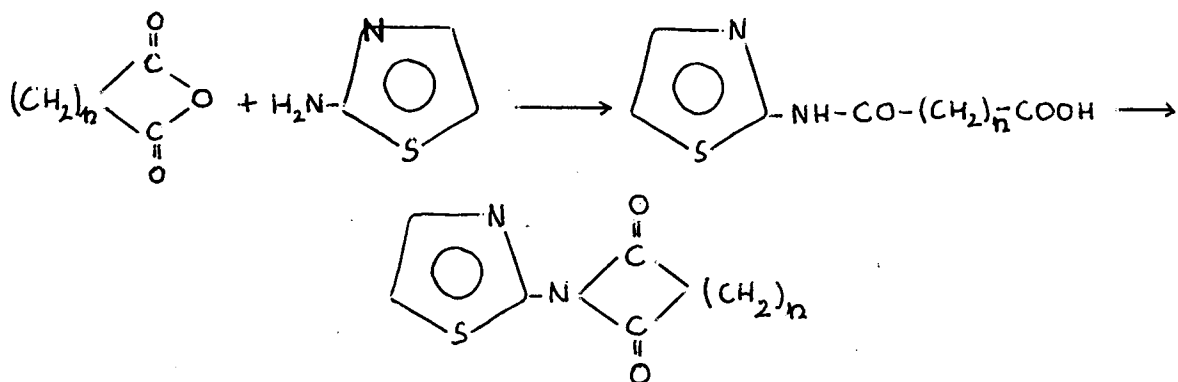
IV. N-/2-tiazolil/-malonamidsav

Masters és Bogert munkája jó példaként szolgálhat a kétházisú karbonsavakkal acilezett 2-aminotiazolok előállítására. Ugyanakkor felhívja a figyelmet arra, hogy ezt az utat követve egyéb származékokhoz is eljuthatunk.

Az irodalom tanulmányozása közben felfigyeltem L.M.Rice és munkatársainak 1954-ben megjelent közleményére /28/. Cikkükben N-alkil-szukcinimidek előállítására írnak le általános módszert, mely szerint borostyánkősavanhidrid 1-2 % amin fölösleggel 40-50 C°-on lassan kevertetve és egy éjszakán át állni hagyva, majd 2 órán át 160-170 C°-on tartva adja a végterméket:



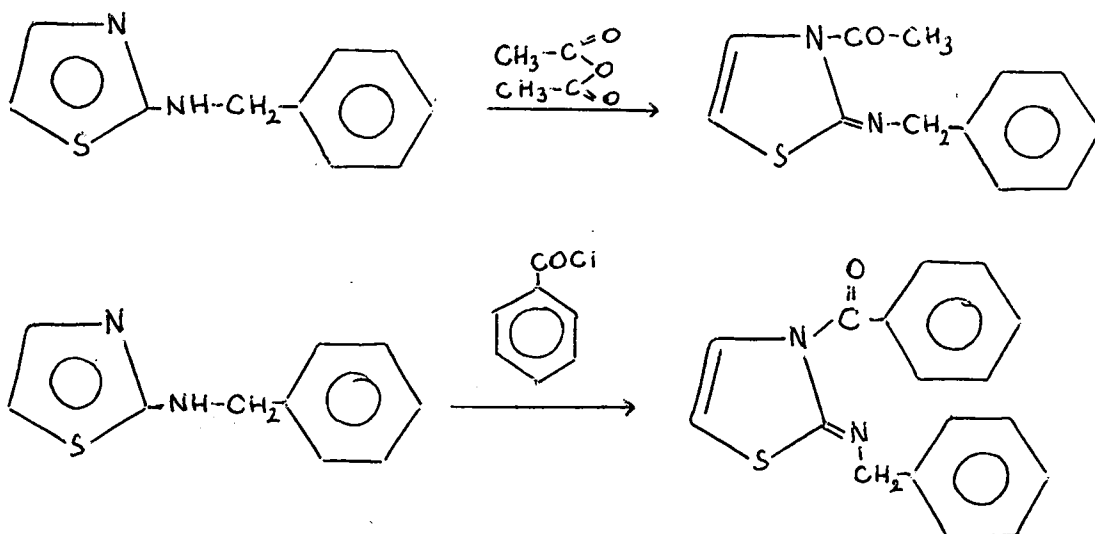
Fenti szerzők 1968-ban rákellenes anyagok nyerése céljából az imidotiazolok sorozatának számos tagját állították elő a következő uton/29/. A 2-aminotiazolt és a savanhidridet eguimolekuláris mennyiségben refluxálták xyloolban keverés közben, illetve az anyagok keverékét - oldószer nélkül - 220 C°-ra hevítették. Megállapították, hogy az első lépésben keletkező amidok magasabb hőmérsékleten ciklizálódnak:



Szerzők kipreparálták többek között az N-2-tiazolil-szukcinamidsavat 88 %-os kitermeléssel /196-197 C°-on bomlik/ és az N-2-tiazolil-maleinamidsavat 83%-os kitermeléssel /Bp:153-154 C°/. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav származékairól azonban nem tesznek említést, s az irodalom további tanulmányozása során máshol sem találkoztam ezek leírásával.

Az acilezett 2-aminotiazolok a savamidok szerkezetéről már említettéssel összhangban gyengén savas tulajdonságaik. Vizes alkáliákban oldhatók, nátrium és káliumsók izolálhatók /30/, /31/.

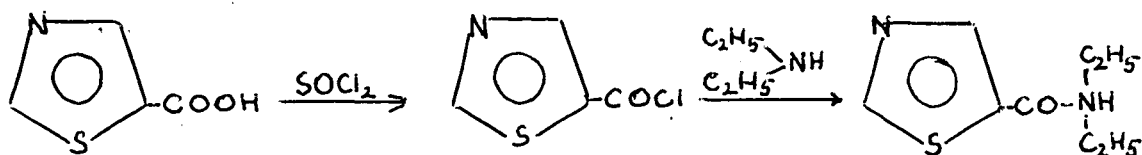
Érdekes még megemlíteni, hogy az N-szubsztituált 2-aminotiazolok is acilezhetők, s belőlük 3-as helyzetben acilezett 2-iminotiazolin származékok nyerhetők. Pl. a 2-benzilaminotiazolból ecetsavanhidriddel 2-benzilimino-3-acetiltiazolin, benzoilkloriddal pedig 2-benzilimino-3-benzoiltiazolin állítható elő /32/:



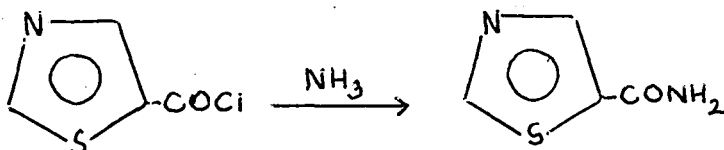
2.4. A tiazolkarbonsavak amidjai

Kitűzött célom megvalósítása érdekében tanulmányoztam a tiazolkarbonsavak amidjainak az irodalomban leírt előállítási módjait. Abból a megfontolásból indultam ki, hogy ezek a reakciók alapul szolgálhatnak a karboxilcsoportot oldalláncban tartalmazó tiazolszármazékok amidjainak előállítására.

Ezzel a problémakörrel behatóan foglalkoztak Erlenmeyer és munkatársai /10/, /33/, /34/, /35/, /36/. 1937-ben írták le a tiazol-5-karbonsav, valamint a tiazol-4,5-dikarbonsav-dietilamid előállítási módját. Eljárásuk lényege, hogy a tiazolkarbonsavat tionilkloriddal savkloriddá alakítják, majd a kapott terméket a dietilamin sósavas sójával reagáltatják /10/:



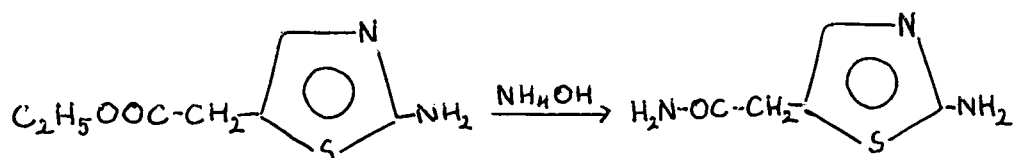
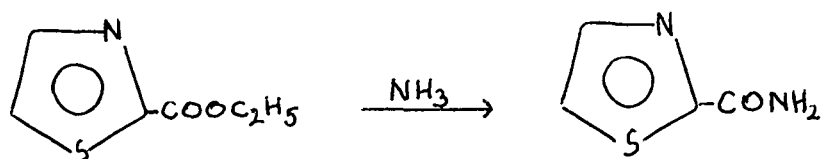
A tiazol-5-karbonsav nem szubsztituált savamidját hasonló uton nyerték úgy, hogy a savkloridot vizes, vagy alkoholos ammóniával hozták össze /33/:



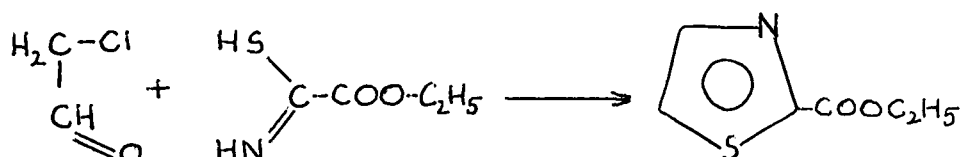
A tiazolkarbonsavamidoknak észterek ammonolízis útján való előállítására is található példa az irodalomban /34/, /35/, /37/, /38/. Boon elsősorban a tiazolkarbonsavak nem szubsztituált amidjainak előállítására javasolja ezt az utat. Ő figyelt fel arra is, hogy a tiazolecetsav tionilkloridos reakciója sok

mellékreakcióhoz vezet /37/. Hasonló megállapításra jutott Jones, Robinson és Strachan is /38/.

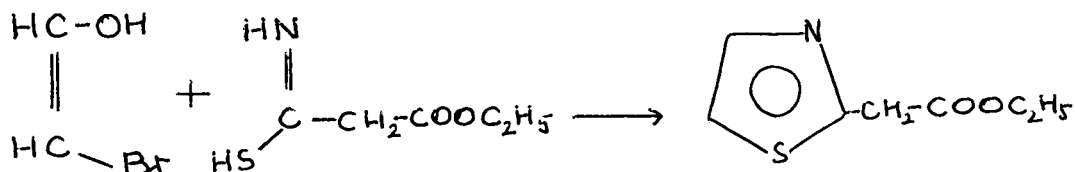
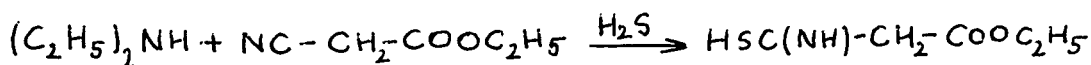
A tiazolkarbonsavészterek ammonolízisére példaként szolgálhat a tiazol-2-karbonsavamid /35/ és a 2-amino-5-tiazolil-acetamid előállítása /39/:



Az észterekhez eljuthatunk direkt észteresítéssel vagy a megfelelő savkloridon keresztül /40/, de előállíthatók azok gyűrűzárással is. A tiazol-2-karbonsav-etilészter gyűrűzárással klóracetaldehidből és mono-tiokarbamidsav-etilészterből nyerhető ecetsavanhidrides közegben /35/:



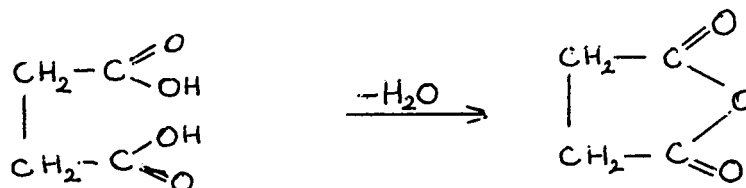
A 2-tiazolil-etilacetátot pedig a következő reakciókkal állították elő /39/. A dietilamint ciánecetsavetilészterrel kénhidrogén jelenlétében reagáltatták, majd a keletkezett mono-tiomalonamidsav-etilésztert brómacetaldehiddel vitték ciklizációs reakcióba:



2.5. A borostyánkősav amidjai

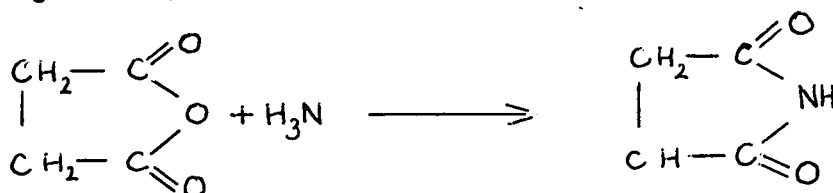
Előállítandó vegyületeim a borostyánkősav diamidjainak is tekinthetők, ezért célszerűnek tartottam e vegyületcsoport néhány jellemző tagja előállításai lehetőségét is tanulmányozni. Az amidok mellett természetesen szükségesnek látszik a borostyánkősavanhidridnek munkálataim szempontjából lényeges tulajdonságait kissé közelebbről megvizsgálni.

A borostyánkősavanhidrid gyűrűs anhidrid. Könnyen képződik a borostyánkősavból vízelvonással /16/:

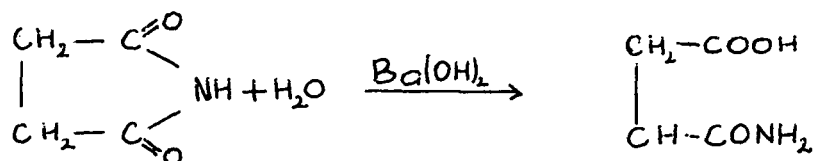


E vegyület preparatív szempontból azért jelentős, mert viszonylag enyhe körülmények között nyerhetők belőle borostyánkősavszármazékok, pl. észterek, félészterek, amidok, imidek stb.

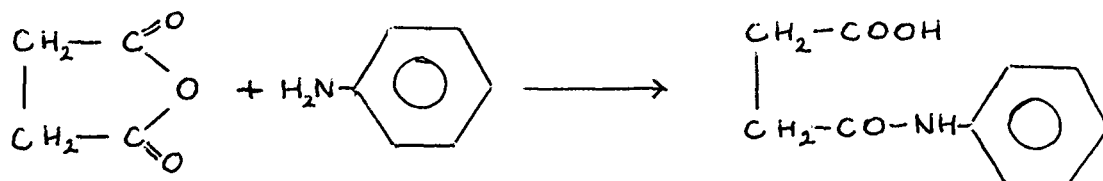
Ila a borostyánkősavanhidridet ammóniaáramban hevítjük szukcinimidhez jutunk /16/:



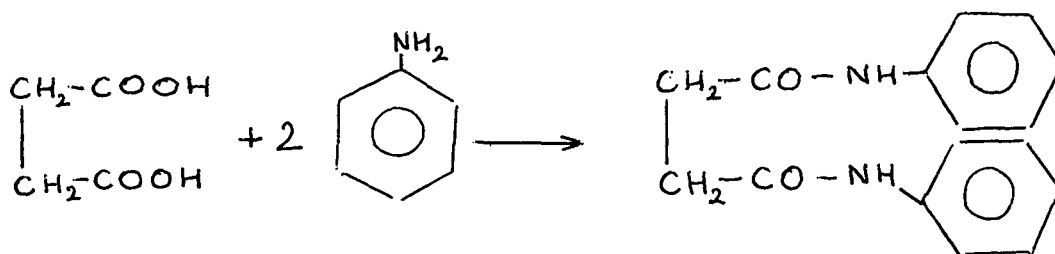
A szukcinimid hidrolizise szukcinamidsavhoz vezet /16/:



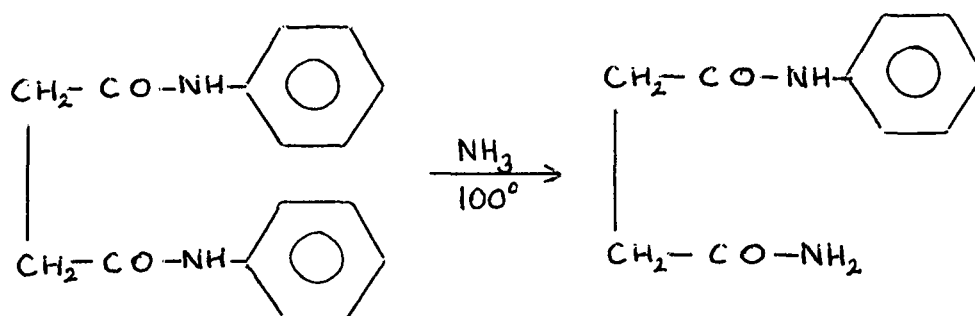
A borostyánkősav félamidjaihoz úgy is eljuthatunk, hogy az anhidridet kloroformban, benzolban, vagy xylolban reagáltatjuk equimolekuláris aminnal. Így állította elő Auwers és Mayr a szukcinanilsavat /41/:



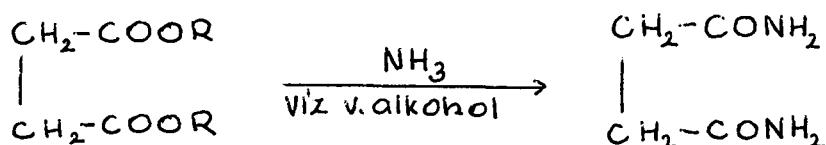
Ha az N.N'-difenil-szukcinamid előállítása a cél, Hjelt szerint 2 mol anilint 1 mol borostyánkősavdiethylészterrel nátrium jelenlétében kell rövid ideig melegíteni /42/. Laurent és Gerhardt borostyánkősavból indult ki, s azt 8-10 percig főz-
te anilinnal /43/:



A keletkezett vegyület zárt csőben alkoholos ammóniával 100 C°-on N-fenil-szukcinamiddá alakul /44/:



A borostyánkősavdiamidot a borostyánkősavészterek ammono-
lizálásával kaphatjuk meg /16/:



3. Kisérleti eredményeim

Az N-2-tiazolil-N'-szubsztituált szukcinamidok előállítására - az irodalomban leírt analógiák alapján - számos lehetőség van. Mérlegelve lehetőségeimet - a rendelkezésemre álló vegyszerek, laboratóriumi adottságok - a következő oldalon felvázolt reakcióutakat választottam.

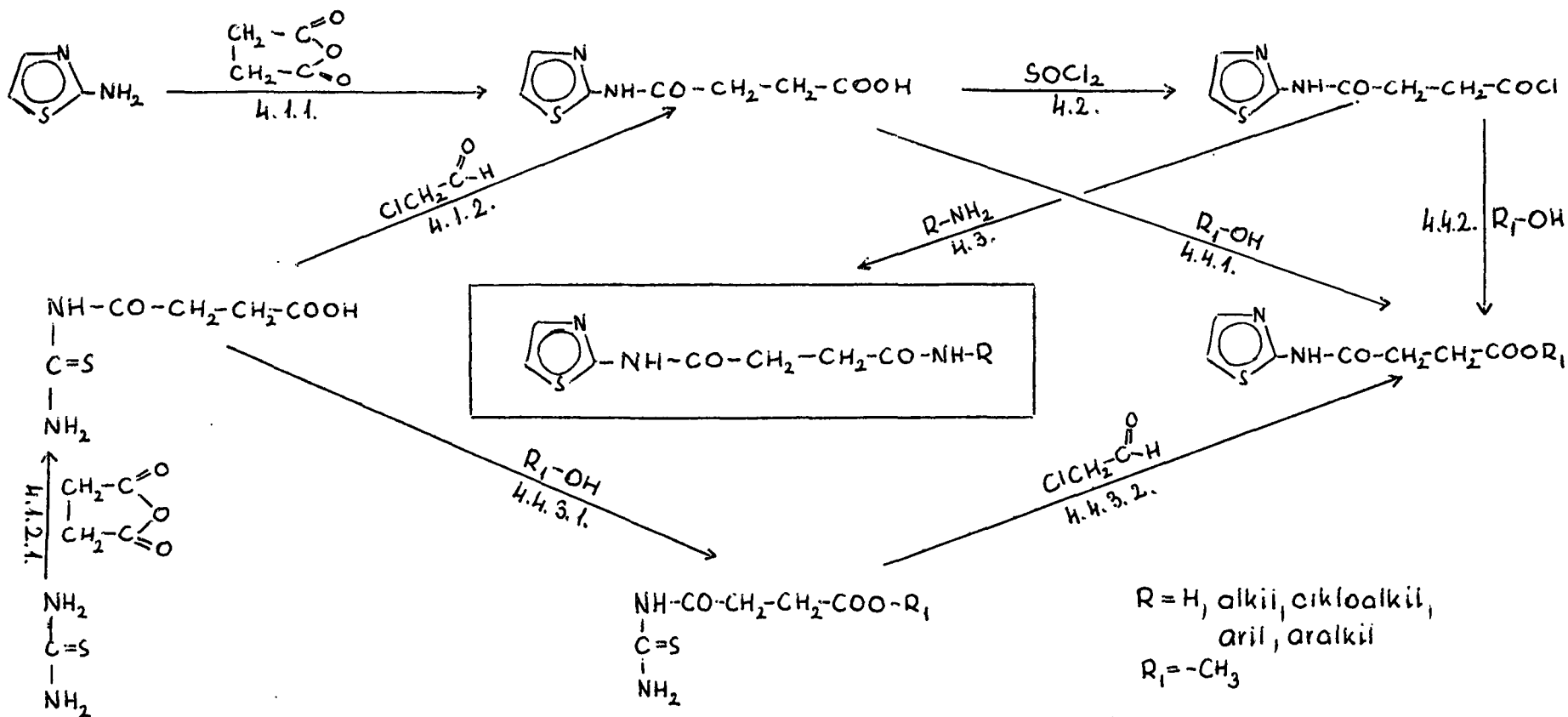
3.1. A vegyületek előállítása savkloridon

keresztül

3.1.1. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav előállítása a 2-aminotiazol acilezésével

Felhasznált anyagok:

2-aminotiazol. Fluka AG. Buchs SG cég által gyártott purum

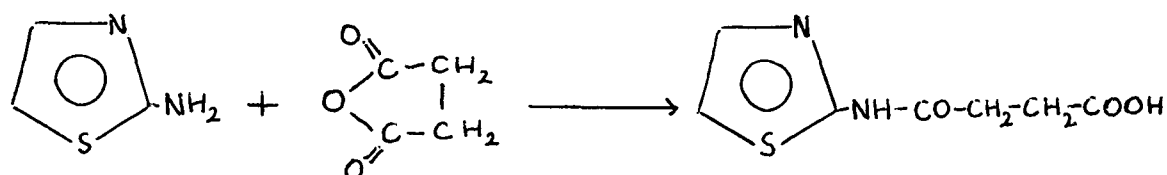


A nyílak alatti számok a reakció gyakorlati kivitelezését leíró fejezetekre utalnak.

minőségű. Gyári adat szerint op-ja 89-91 C°. Általam mért op: 86 C°. A készítmény több éve állt a raktárban. Színe barna. Felhasználás előtt forró vízből, aktiv szénnel való derítés után kristályosítottam. Világos sárga kristályokat nyertem. Op: 90 C°.

Borostyánkősavanhidrid. Reanal gyártmányu a.t. minőségű. Mért op: 119,5 C°. /Irodalmi érték: 119,6-120 C°/.

Megvalósítandó folyamat:



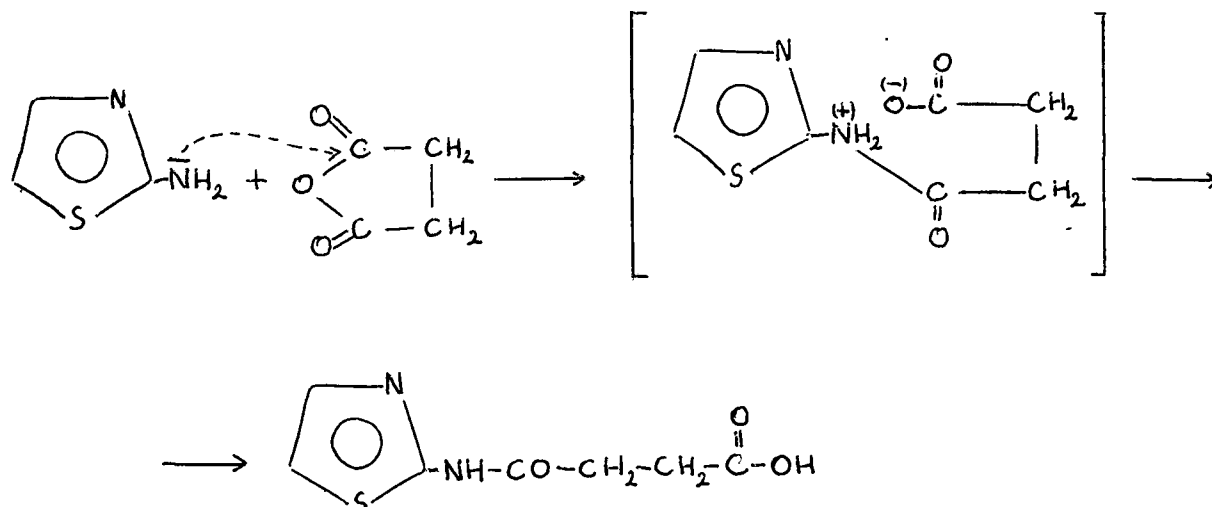
A reakciót az irodalomban leírtak szerint /29/ idéztem elő azzal az eltéréssel, hogy oldószernek benzolt használtam. Az elporított és jól összekevert kiindulási anyagokat a hideg benzolba tettem, és állandó keverés közben a reakcióelegyet 75-80 C°-os vízfürdőben tartottam 10 percig. Szobahőmérsékletre való hűtés, nuccsolás, etanolból való átkristályosítás után 86,6 %-os kitermelést sikerült elérnem. /Irodalmi 88 %/.

A kapott termék olvadáspontja jól megegyezett az irodalmi 196-197 C°-kal. Olvadáspontdepressziót a gyűrűzárás útján előállított anyaggal nem tapasztaltam. Az analízis adatai, a megengedett hibahatáron belül, megegyeztek a számított értékekkel. Az anyag fehér, kristályos. Nehezen oldódik etanolban, nem oldódik vízben és éterben.

A reakció értelmezése:

A reakció az aminok acilezési reakcióinak mechanizmusával összhangban értelmezhető. A 2-aminotiazol mint nukleofil part-

ner támadja az anhidrid egyik karbonil szénatomját. Az átmeneti termékben a proton az oxigén nukleofil centrumát intramolekulárisan kompenzálja, majd a karboxilcsoport kialakulásával - az adott hőmérsékleten - a molekula stabilizálódik:



3.1.2. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav előállítása gyűrűzárással

Eredményesen kísértem meg az N-2-tiazolil-szukcinamidsav előállítását ciklizációs reakció útján. Ezt az előállítási módot - melynek leírását az irodalomban nem találtam meg - analógiák alapján valószínűsítem meg.

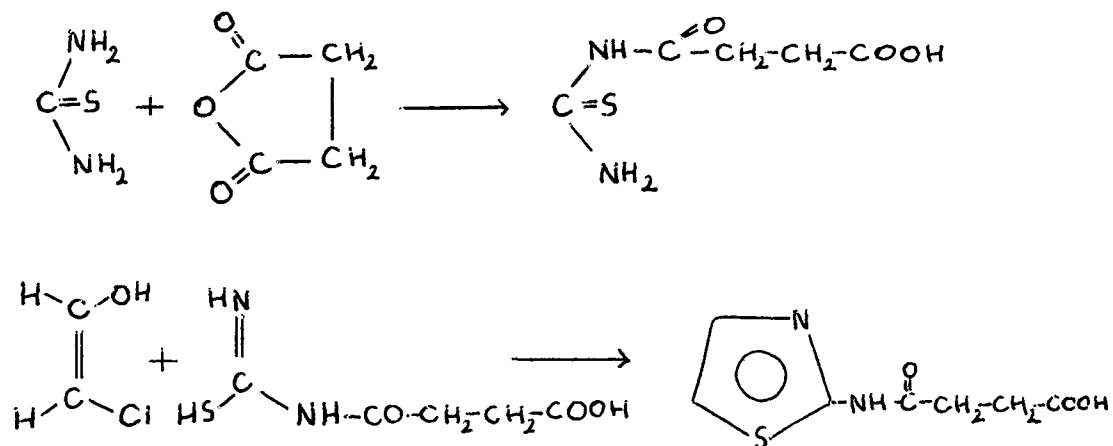
Felhasznált anyagok:

Tiokarbamid. Reanal gyártmányu purissimum minőségű. Mért olvadáspontja 176°C . / Irodalmi $176\text{-}180^\circ\text{C}$ /.

Klóracetaldehid. Fluka AG. Buchs SG gyártmányu, pract. minőségű, 30 %-os vizes oldat.

Borostyánkősavanhidrid. Reanal gyártmány, minősége a. t. Olvadáspontja $119,5^\circ\text{C}$.

Megvalósítandó folyamatok:



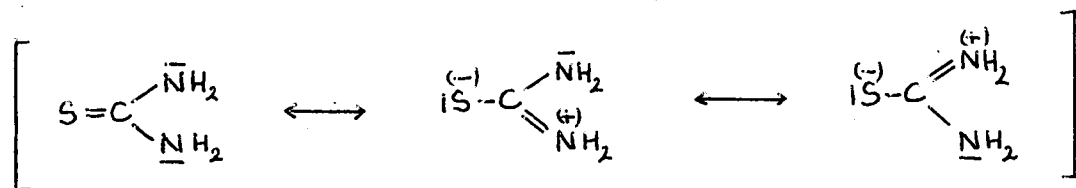
A borostyánkősavmonotiokarbamidot equimolekuláris tiokarbamidnak és borostyánkősavanhidridnek 140 C°-ra való hevítésével nyertem. Eysers kitermelésem 89,4 % volt. Forró vízből való átkristályosítás után 50 %-os kitermelést értem el. A halványsárga kristályos anyag op-ja az irodalmi 211 C°-kal megegyezett.

A következő lépésben a borostyánkősavmonotiokarbamidot klóracetaldehiddel reagáltattam. A gyűrűzáródás viszonylag gyorsan lejátésozott, s a 2-aminotiazol közvetlen acilezésével nyert termékkel azonos anyagot szolgáltatott 60 %-os kitermeléssel. Az így előállított anyagom átkristályosítás nélkül is megfelelő tisztaságu volt, amit olvadáspontja, a keverék olvadáspont értéke /mindkettő 196 C° bomlás közben/, és a kromatográfiás vizsgálat egyértelműen bizonyított.

A reakció értelmezése:

Mindkét reakció értelmezése megkívánja a tiokarbamid szerkezetének tisztázását. Ezt a tiokarbammiddal analóg karbamid szerkezete alapján /16/ a következőkben lehet összefoglalni.

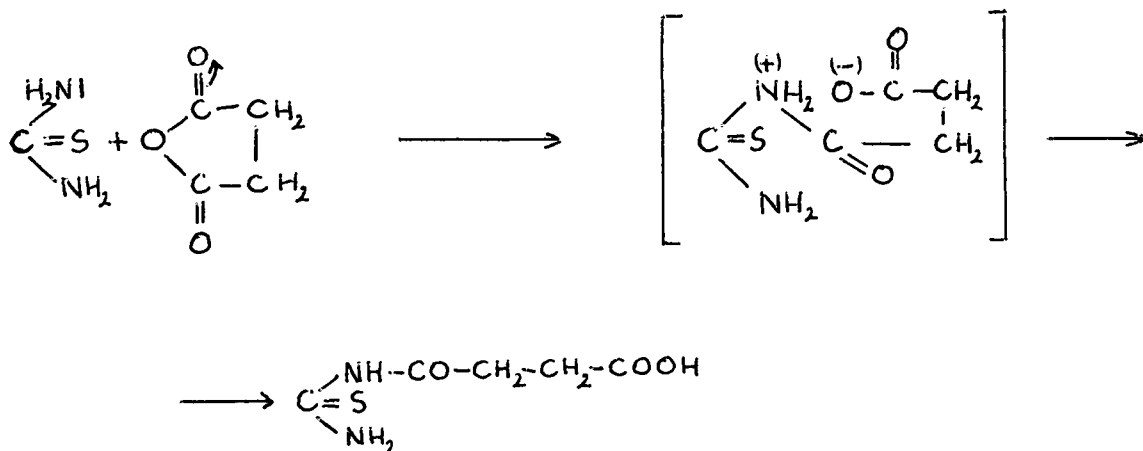
A tiokarbamid nitrogénatomjainak magános elektronpárjai konjugációs kölcsönhatásban állnak a tiokarbonilcsoport pi-elektronjaival, s így a molekula szömmetrikus mezomer rendszert alkot. Szerkezete tehát az alábbi határstrukturákkal írható le:



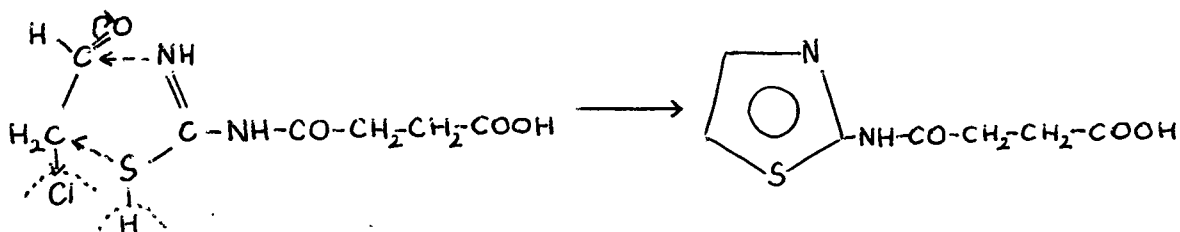
Természetesen a tiokarbamid szerkezeténél is számolhatunk a savamid-iminohidrin tautomériával. Az első reakció értelmezésénél azonban eltekinthetünk ettől, egyrészt mivel a mezóméria miatt a két forma kötési rendszere nem nagyon különbözik egymástól, másrészt mivel a molekulákat az adott reakciókörülmények között - olvadátkban, a tiokarbamid olvadáspontjánál lényegesen alacsonyabb hőmérsékleten - hidrogénhidak kötik össze úgy, hogy az egyik molekula aminocsoportjának hidrogénje képez hidat a másik molekula tiokarbonil kénatomjával. Nyilván a hidrogénhidak jelenléte a biztosítéka annak is, hogy az acilezés nem a kénatomon megy végbe továbbá, hogy nem gyűrűs tioureid a reakció terméke.

/Szükségesnek tartom megjegyezni, hogy az irodalomban nem találtam utalást arra, hogy az adott körülmények között a tiokarbamid molekulák között valóban léteznek a hidrogénhidak. Találtam példát viszont arra, hogy egyes anyagokban - pl. nitrogénen szubsztituált amidok - még gőzállapotban is megmarad a hidrogénkötés /45/./

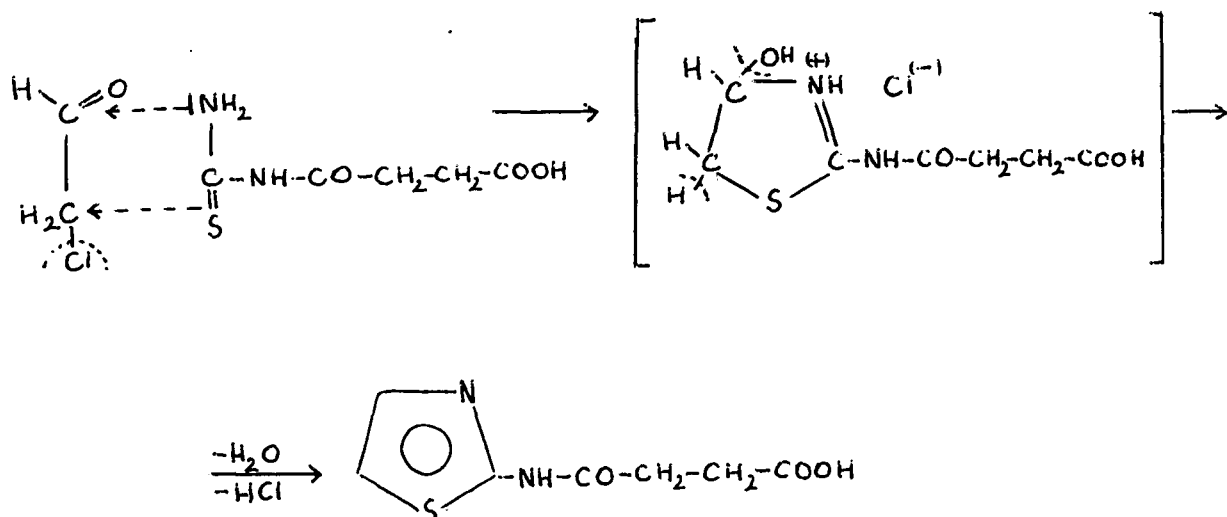
Az előzőek figyelembevételével a borostyánkősav-monotiokarbamid képződésének mechanizmusa:



A második lépésben megvalósított ciklizálási reakció mechanizmusát a 2-aminotiazol gyűrűzárás útján való előállításának analógiájára /46/ a következőképpen értelmezem. A klór-acetaldehid mindkét szénatomja elektrofil karakterű. Ezeket az elektrofil centrumokat támadja egyszerre a két nukleofil funkció csoporttal rendelkező tiokarbamid származék:



A reakció fenti értelmezése látszólag ellentmond a tiokarbamid tautomeriájáról írottaknak. Ez az ellentmondás azonban feloldható, ha meggondoljuk, hogy valamely vegyület reagáló alakja nyilván függvénye a reakciópartnerének és a reakciókörülményeknek. Egyébként is Bruckner szerint a reakció nem feltétlenül így folyik le, hanem elképzelhető a következő mechanizmus is:



3.1.3. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav reakciója tionilkloriddal

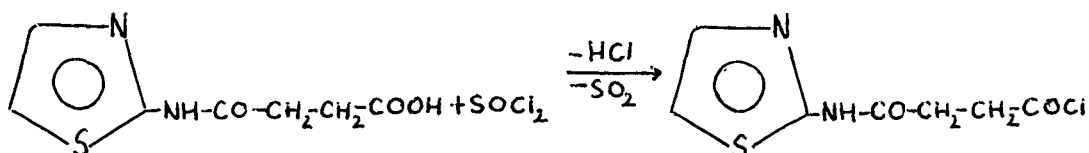
Az N-2-tiazolil-szukcinamidsavklorid leírását nem találtam meg az irodalomban. Előállítására Erlennmeyer munkái /10/, /33/, /36/, /40/ adták az ötletet.

Felhasznált anyagok:

N-2-tiazolil-szukcinamidsav./Saját készítésű/.

Tionilklorid.Reanal gyártmányu, at. minőségű.

Megvalósítandó folyamat:



A reakció megvalósításának semmi elvi akadályja nem látszott, sőt úgy tűnt, hogy a gyakorlati kivitelezés sem ütközik nehézségekbe, hiszen a savkloridoknak tionilkloriddal való előállítása jól kimunkált preparatív eljárás. Óvatosságra legfeljebb azok az irodalmi megjegyzések figyelmeztettek, melyek sze-

rint a tiazolecetsav tionilkloridos reakciója mellékreakciókhoz vezet./37/,/38/.

A reakció kivitelezésénél a megfelelő hőmérséklet megtalálása okozta a problémát. Szobahőmérsékleten túl heves volt a reakció. Ha a reakcióelegyet hűtöttem hamar megállt a gázfejlődés. Végül is úgy jutottam kielégítő eredményre, hogy egyrészt benzolos közegben dolgoztam, másrészt a reakciót alacsony hőmérsékleten indítottam, s csak fokozatosan melegítettem fel a reakcióelegyet $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig olyan ütemben, hogy egyenletes gázfejlődés következzen be. $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ fölött az addig csaknem tiszta fehér anyag előbb sárgára, majd vörösre, végül barnára színeződött.

A fenti módon eljárva 98,7 %-os kitermelést értem el a nyers termékre számolva.

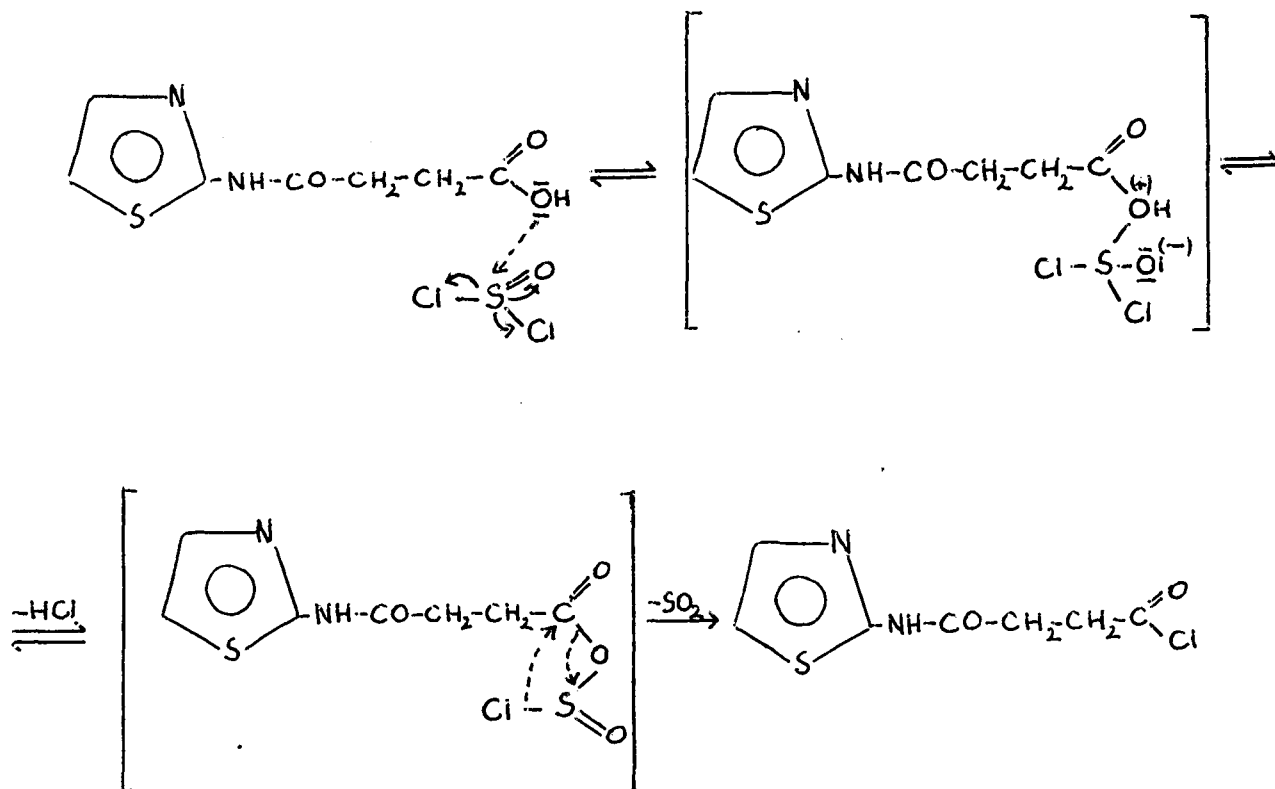
A másik nehézség a nyers termék tisztítása volt, amit megnyugtató módon megoldanom nem sikerült. Nem találtam ugyanis olyan oldószert, melyből a kristályosítást sikerült volna megvalósítani. A szublimáció útján való tisztításra való törekvéseim is eredménytelennek bizonyultak.

Az anyag szennyezettségére utal annak elnyult olvadáspontja $/157-160\text{ }^{\circ}\text{C}/$, valamint az elemanalízisnek a számítottól való eltérésének mértéke. Az anyag főtömegének a képletével formulázott összetételét viszont jól bizonyították a belőle nyert származékok.

A reakció értelmezése:

A reakció első lépésében a karboxilcsoport hidroxilcsoportjának egyik szabad elektronpárja kapcsolja össze a tio-

niklorid elktrofil kénatomját az oxigénatommal, majd sósav eliminálódás közben egy újabb átmeneti termék keletkezik, míg végül kéndioxid lehasadás után jön létre a savklorid:



3.1.4. Az N-2-tiazolil-szukeinamidsavklorid reakciója ammóniával és primer aminokkal

Erlenmeyer már idézett munkáiban több tiazolkarbonsavamid előállítását írja le savkloridon keresztül. Az előzőekben leírt N-2-tiazolil-szukeinamidsavklorid alkalmasnak látszott mind az N-2-tiazolil-szukeinamid, mind ennek N'-szubsztituált savamidjainak előállítására. Kísérleteim csak az ammóniával és a primer aminokkal megvalósítandó reakciókra irányultak.

Felhasznált anyagok:

N-2-tiazolil-szukeinamidsavklorid. Általam előállított nyers

termék.

cc. Ammóniumhidroxid. Reanal gyártmány, a.l.t. minőség.

Metilamin sósavas só. Fluka AG. Buchs SG. gyártm. pract. minőség.

Etilamin sósavas só. Fluka AG. Buchs SG. gyártm. purum minőség.

Propilamin. Reanal gyártmány, at. minőség.

n-Butilamin. FERAK Berlin, reinst. minőség.

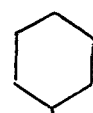
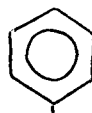
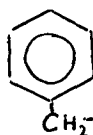
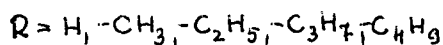
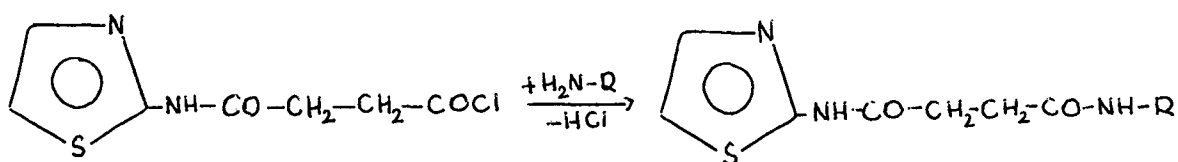
Ciklohexilamin. FERAK Berlin, reinst. minőség.

Benzilamin. FERAK Berlin, reinst. minőség.

Anilin. FERAK berlin, reinst. minőség.

Az aminokat felhasználás előtt frissen desztilláltam, illetve a metilamint és az etilamint sójából nátriumhidroxiddal szabadítottam fel, s a desztillátumot jeges vízzel hűtött dietiléterben fogtam fel.

Megvalósítandó folyamat:



A reakciót hűtés közben éteres közegben valósítottam meg. A felszabaduló sósav megkötésére amin fölösleget alkalmaztam. Az el nem reagált amint éterrel, az aminsót hideg vízzel oldottam ki. Nyers kitermelésem 69-98 % volt. Átkristályosításhoz dimetilformamidot használtam. Tisztítás után a kitermelés 52-80 % között mozgott.

A reakciók gyakorlati kivitelezése nem ütközött nehézségekbe. Kizárólag a következőkre kellett ügyelni.

Az aminokat - természetesen elsősorban az alacsony forráspontuakat - a számított fölöslegnél valamivel nagyobb mennyiségben kell venni, mivel a hűtés ellenére az amin egy része elpárologhat. A tulzott amin fölösleget viszont kerülni kell, mert a keletkezett amidot oldja.

Az alacsony hőmérséklet biztosításáról feltétlenül gondoskodni kell. Szobahőmérsékleten végezve a reakciót nemcsak a kitermelés romlik - az amin veszteség miatt - hanem a reakció szinte robbanásszerű hevességgel játszódik le. E mellett az éter elpárolgása miatt a nagyobb szénatomszámú aminok adszorbeálódnak a szilárd amidon, s nagymérvű lesz a termék szennyezettsége.

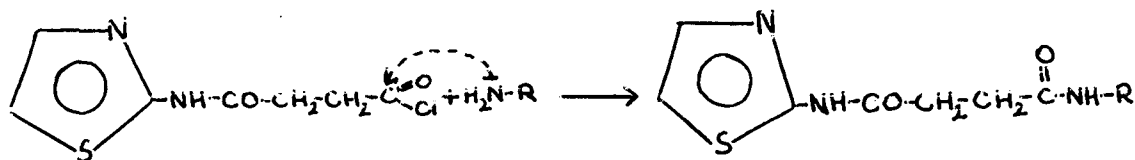
A melléktermékként keletkezőaminsó kimosásánál célszerű jeges vizet használni. Az amidok ugyanis, bár kismértékben, de oldódnak a vízben, s a magasabb hőmérsékletű mosóvíz anyagveszté- séget okoz.

A dimetilformamidból való átkristályosításnál óvakodni kell annak fölöslegben való alkalmazásától, mert igen nagy mennyiségű amid maradhat az oldószerben. A szűrletbe esetlegesen átment amidot víz hozzáadásával nyertem ki. Vizsgálataim szerint az így kicsapott anyag - ha a kristályosításnál aktív szénese- ritést is alkalmaztam - csaknem tökéletesen tiszta volt.

Valamennyi általam előállított amid fehér kristályos anyag. Vízben, alkoholban rosszul, formamidban és dimetilformamidban jól oldódnak.

A reakció értelmezése:

A reakció lefolyása az aminok acilezhatósége címszó alatt /2.2. fejezet/ leírtakkal értelmezhető:



3.2. A vegyületek előállítása

N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészterből

A savamidok előállítására jól kidolgozott módszer az észterek ammonolizise, illetve aminolizise. Ezen az úton is sikerrel állítottam elő az N-2-tiazolil-szukcinamidot valamint ennek N'-szubsztituált származékait, és a kapott anyagokat felhasználtam a kloridon keresztül nyert amidok azonosítására.

A reakció megvalósításához elő kellett állítani az N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilésztert. Ezt az anyagot egyrészt az N-2-tiazolil-szukcinamidsavból, illetve a sav kloridjából, másrészt gyűrűzárás útján nyertem.

3.2.1. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészter előállítása

N-2-tiazolil-szukcinamidsavból

és N-2-tiazolil-szukcinamidsavkloridból

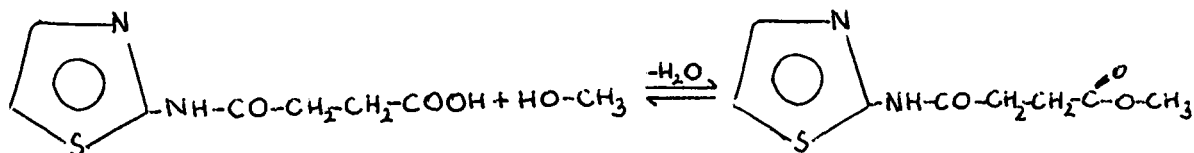
3.2.1.1. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav észteresítése metanollal

Felhasznált anyagok:

N-2-tiazolil-szukcinamidsav. Saját készítésű.

Metilalkohol.Reanal gyártmány, a.l.t. minőség.

Megvalósítandó folyamata



A reakciót az észterek előállítására leggyakrabban használt módszerrel, a reakcióban keletkezett víznek a katalizátor sav segítségével való megkötésével valósítottam meg. Katalizátorsavnak, illetve vízmegkötőszernek cc. kénsavat használtam. A reakció teljessé tétele érdekében nagy alkohol fölösleggel dolgoztam. Az észteresítés megvalósításához mintegy 6 órára volt szükség. A kapott termék átkristályosítás nélkül is eléggé tiszta volt. A kitermelés 50-60 % között ingadozott.

Az észter fehér kristályos anyag. Nem oldódik vízben. Elég jól oldódik meleg metilalkoholban.

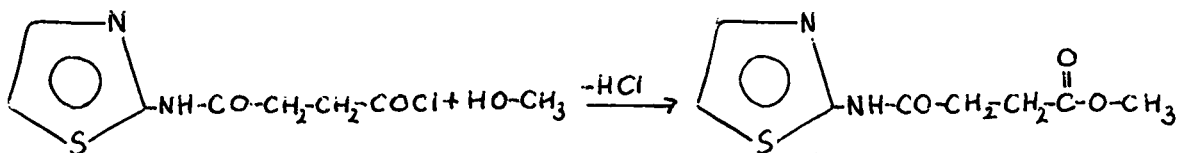
3.2.1.2. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsavklorid metanolizise

Felhasznált anyagok:

N-2-tiazolil-szukcinamidsavklorid. Saját készítésű.

Metilalkohol.Reanal gyártmány, a.l.t. minőség.

Megvalósítandó folyamat:



A savklorid reakciója metilalkohollal - a várakozásnak megfelelően - lényegesen gyorsabban ment végbe, s a kitermelés is

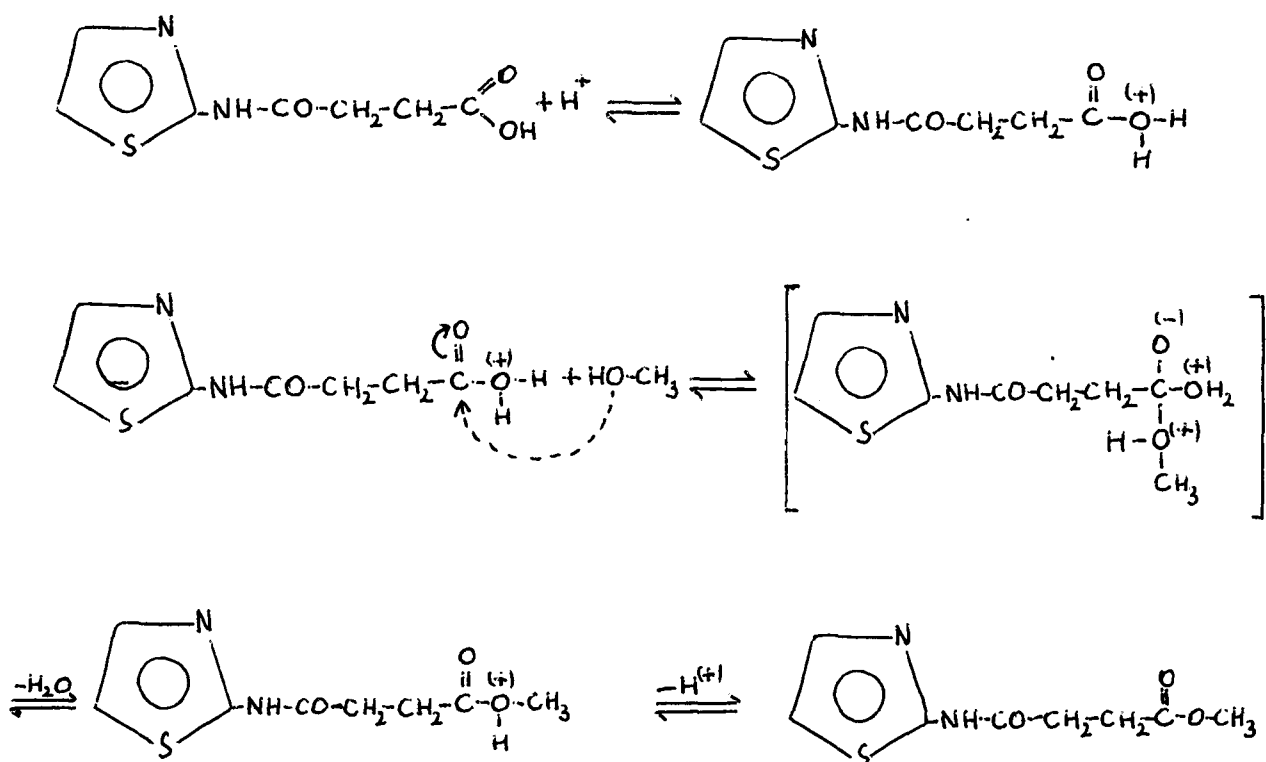
fokozódott. Az észterképzéshez 15 perces enyhe forralás elegendő volt, s a nyers kitermelés meghaladta a 90 %-ot. A kapott termék itt is megfelelő tisztaságu volt átkristályosítás nélkül is.

Az irodalmi ajánlással ellentétben /18/ sem sav^{at}, sem bázist nem alkalmaztam katalizátorként.

Az ezen az uton nyert észter vizsgálataim szerint azonos volt a sav észteresítésével nyert termékkel.

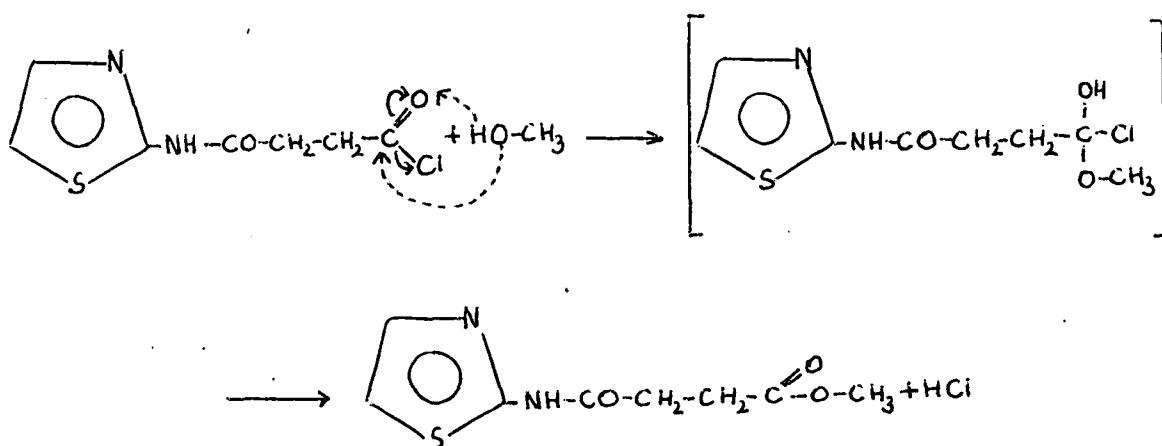
A reakciók értelmezése:

A savval katalizált észteresítésnél első lépésként a proton megkötődik a karboxilcsoport valamelyik oxigénjén. Ezután az alkohol nukleofil oxigénatomja támadja a sav elektrofil szénatomját. A keletkezett addíciós átmeneti termék előbb vizet, majd protont veszít /46/:



A reakció az észterek savas közegben végbemenő hidrolizisének a fordítottja. A reakció bimolekulás. Jelölése: $A_{AC}2./A$ -cíl-O-hasadás./

A savklorid reakciója metanollal értelmezhető mint közvetlen bimolekulás nukleofil szubsztitúció, de fennáll annak a lehetősége is, hogy a reakció egy közbúlsó addíciós terméken át valósuljon meg. Ez utóbbi esetben a folyamat lényege a következő:



3.2.2. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészter előállítása gyűrűzárással

Tekintettel arra, hogy az N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészter leírását az irodalomban nem találtam meg, az anyag azonosítása érdekében szükségesnek tartottam annak előállítását gyűrűzárás útján is.

A reakciót két lépésben valósítottam meg. Először a borostyánkősav-metilészter-monotiokarbamidot állítottam elő a borostyánkősav-monotiokarbamidból, majd az így nyert anyagot reagáltattam klóracetaldehiddel.

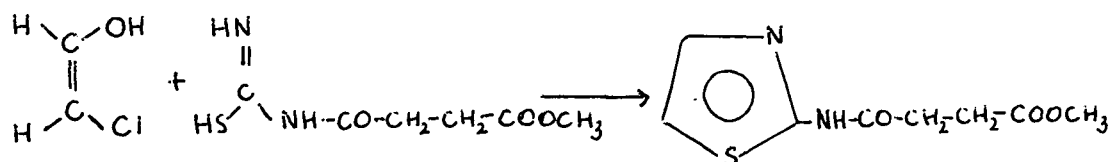
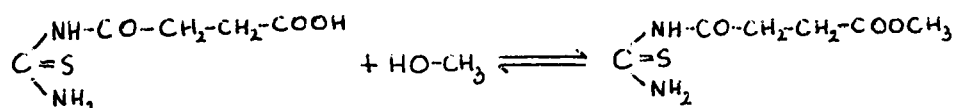
Felhasznált anyagok:

Borostyánkősav-monotiokarbamid. Saját készítésű.

Metilalkohol.Reanal gyártmány,a.lt. minőség.

Klóracetaldehid.Fluka AG.Buchs SG gyártmány,pract. minőség,30 %-os vizes oldat.

Megvalósítandó folyamatok:



A borostyánkősav-monotiokarbamid észterezését nagy metanol fölösleggel,cc. kénsav jelenlétében végeztem.A reakció 3,5-4,5 óra alatt játszódott le.A nyers kitermelés 89,4 % volt.A termék sötétsárga színű,igen kellemetlen szagu kristályos anyag.Vizben nem,metanolban jól oldódik.Átkristályosítás után világossárga szagtalan kristályok.

A ciklizáció klóracetaldehiddel a szokásos módon enyhe körülmények között gyorsan bekövetkezett.A kitermelés a nyers terméknek metanolból való átkristályosítása után 49 % volt.

A gyűrűzárás útján előállított észter a közvetlen észterezésel nyert termékkel olvadáspontosökkenést nem mutatott.

A reakciók értelmezése:

A reakciók a savval katalizált direkt észterezésnél,illetve az N-2-tiazolil-szukcinamidsav gyűrűzárás útján való e-

előállításánál leírtakkal megegyező módon értelmezhető.

3.2.3. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészter
ammonolízise és aminolízise

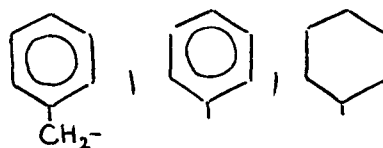
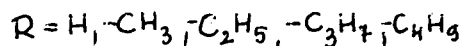
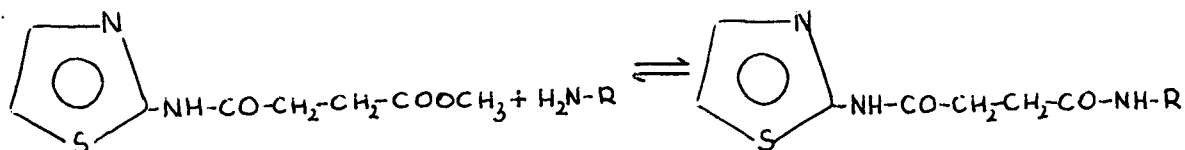
A savamidoknak észterből való előállításával elsősorban az anyagok azonosítása volt a célom.

Felhasznált anyagok:

N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészter. Saját készítésű.

Primer aminok, illetve azok sói, ammóniumhidroxid. /Azonosak a 3.1.4. alatt felsoroltakkal/.

Megvalósítandó folyamat:



A reakció meglehetősen enyhe körülmények között ment végbe, bár a különböző aminok eltérő sebességgel reagáltak az észterrel. Az ammóniát, a metilamint, az etilamint valamint a propilamint vizes oldatban, szobahőmérsékleten vittem reakcióba úgy, hogy az észter és az amin elegyét különböző ideig hagytam állni. Azt tapasztaltam, hogy mintegy 2-4 óra állás a legkedvezőbb. Mind a rövidebb, mind a hosszabb reakcióidő kedvezőtlenül

befolyásolta a kitermelést. Ez nyilván azzal magyarázható, hogy az optimális reakcióidőnél rövidebb ideig való reagáltatásnál nagyobb mennyiségű elreagálatlan anyag marad vissza, túl hosszú reagáltatási időnél viszont a lugos közeg miatt az egyensúlyi elegyben jelenlévő észter elhidrolizál./A reakció ugyanis nyilván egyensúlyra vezető folyamat./

A fentieket egyértelműen igazolja, hogy rövid reagáltatás után jelentősebb mennyiségű elreagálatlan észtert, hosszabb idő után, vagy ha melegítést alkalmaztam, viszont N-2-tiazolil-szukcinamidsavat találtam a reakcióelegyben.

Megjegyzem még, hogy az optimális reakcióidő vizsgálatával nem foglalkoztam, s így a kitermelés értékei nem jelenthetik a maximálisan elérhető mennyiségeket.

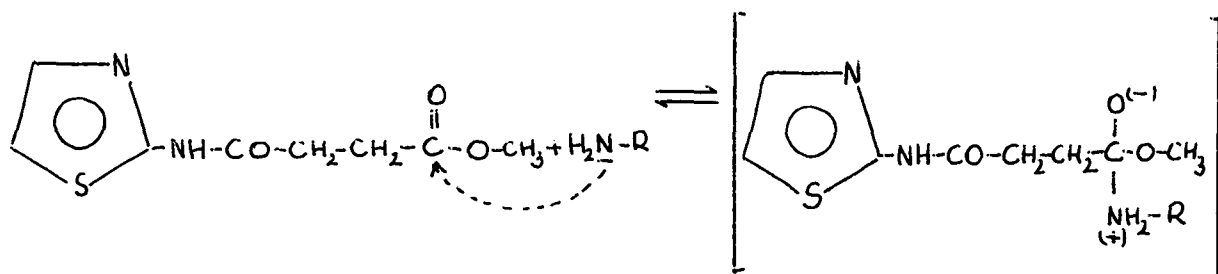
A fel nem sorolt aminokkal az észtert oldószer nélkül reagáltattam melegítés közben. Az anyagok keverékét óvatosan addig melegítettem, míg az észter oldatba ment, majd még 10-15 percig folytattam a melegítést. Egyes esetekben már az utóbbi melegítési idő alatt kezdett kiválni a kristályos amid.

Az észter aminolízisével kapott anyagok - megfelelő tisztítás után - azonosak voltak a savkloridból kapott termékekkel.

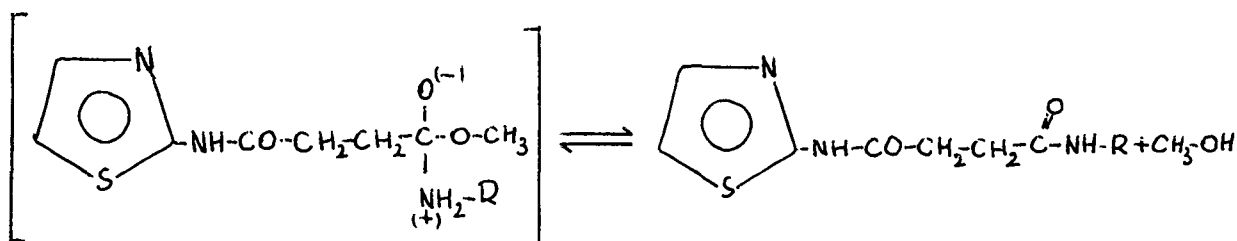
A reakció értelmezése:

A karbonsavészterek ammonolízise, illetve aminolízise bimo-
lekuláris acil-O-hasadás $B_{Ac}2$ /, ami analóg folyamat az ész-
terek - és savamidok - lugos hidrolízisével /16/.

A reakció első lépéseként az aminocsoport nukleofil cent-
ruma támadja az észter karbonilcsoportjának elektrofil szén-
atomját, s egy addíciós átmeneti termék keletkezik:



A második lépésben a keletkezett átmeneti termék gyorsan szét-esik:



4. A kísérletek leírása

4.1. Az N-2-tiazolil-szukecinamidsav előállítása

4.1.1. 2-aminotiazolból és borostyánkősavanhidridből

50 g /0,5 mol/ vizből frissen átkristályosított és szárított 2-aminotiazolt és 50 g /0,5 mol/ borostyánkősavanhidridet dörzsmozsárban együttesen jól eldörzsöltem. A keveréket 1000 ml-es Erlenmeyer lombikban 750 ml hideg benzolban szuszpendáltam, majd állandó keverés közben 10 percig 75-80 C°-os vízfürdőben tartottam. Teljes lehűlés után az anyagot Büchner tölcseken leucacsoltam. A kristálytömeget fellazítottam és a tölcseken kétszer 50 ml benzollal átmostam szivattyúzás közben. A szilárd terméket infra lámpa alatt szárítottam. Fehér - a 2-acetilaminotiazolra emlékeztető - laza kristálytömeget nyertem.

Kitermelés: 91,3 %; op: 188 C°/bomlik/.

A nyers terméket etanolból kristályosítottam át.

Kitermelés: 86,6 %; op: 196C° /bomlik/.

Analizis:	Számított:	Mért:
C :	41,98 %	42,08 %
H :	4,03 %	4,21 %
N :	13,99 %	13,56 %
Molsúly:	200,22	200,18

4.1.2. Gyűrűzárással

4.1.2.1. A borostyánkősav-monotiokarbamid előállítása

20 g /0,2 mol/ borostyánkősavanhidridet és 15,2 g /0,2 mol/ tiokarbamidot dörzsmozsárban elporítottam. A keveréket egy 250 ml-es Erlenmeyer lombikban 140-145 C°-os olajfürdőben tartottam kevergetés közben 20 percig. A keverék előbb megolvadt, majd barnás színű tömeggé dermedt.

Kitermelés: 89,4 %; op: 208 C°.

Forró vizből átkristályosítva világos sárga kristályok.

Kitermelés: 50 %; op: 211 C°.

4.1.2.2. A cikizáció kivitelezése

Egy 30 ml-es gömblombikban 4,4 g /0,025 mol/ borostyánkősav-monotiokarbamid és 10 ml 30 %-os vizes klóracetaldehid elegyét enyhén forraltam visszacsepegés közben 20 percig./10 perc múlva egynemű sárga oldatot kaptam, mely fokozatosan sötétedett/. Ezután a lombik tartalmát 50 ml hideg vízbe öntöttem, s a kivált kristályokat üvegszűrőn lenuccsoltam. Szárítás után laza kristálytömeget nyertem. A kristályok

fehér színűek.

Kitermelés: 65 %; op: 190-191 C° /bomlik/.

Forró etanolból kristályosítottam át az anyagot.

Kitermelés: 60 %; op: 196-197 C° /bomlik/.

Analizis:	Számított:	Mért:
N :	13,99 %	13,54 %
Molsúly :	200,22	199,86

4.2. Az N-2-tiazolil-szukeinamidsavklorid előállítása

Egy 500 ml-es gömblombikba 50 g /0,25 mol/ N-2-tiazolil-szukeinamidsav 150 ml benzollal készült szuszpenzióját mértem be. Ezután a lombikot jeges vízbe állítottam, majd 20 percmulva 27 ml /0,375 mol/ tionilklorid 50 ml benzollal készült és jeges vízben lehűtött oldatát adtam a lombikba kevergetés közben. A hozzáadagolás után a lombikra kalciumkloridos csővel ellátott visszafolyós hűtőt szereltem s hagytam, hogy a lombik tartalma szobahőmérsékletre melegedjen. Ezután a lombikot vízfürdőbe állítottam, s annak hőmérsékletét előbb 30-, majd 35-, 40-, végül 45 C°-ra melegítettem olyan ütemben, hogy a gázfejlődés egyenletes legyen. Miután a gázfejlődés megszűnt a lombikot szobahőmérsékletre hagytam hűlni, majd jeges vízzel mintegy + 5 C°-ra hűtöttem és a terméket előzőleg lehűtött Büchner tölcséren leszivattam. A naccspogácsát fellazítás után kétszer 50 ml kloroformmal átmostam, és infra lámpa alatt óvatosan megszárítottam. Csaknem tiszta fehér kristályokat nyertem.

Kitermelés: 98,7 %; op: 157-160 C°/bomlik/

Analízis:	Számított:	Mért:
C :	38,44 %	35,42 %
H :	3,23 %	3,83 %
N :	12,81 %	14,68 %

Bár az analízis alapján ez az anyag szennyezett, mivel tisztítását megoldanom nem sikerült, nyers állapotban használtam fel a további munkákhoz.

4.3. N-2-tiazolil-N'-szubsztituált szukcinamidok előállítása

N-2-tiazolil-szukcinamidsavkloridból

Általános eljárás:

Egy 150 ml-es Erlenmeyer lombikba 11,0 g /0,05 mol/ N-2-tiazolilszukcinamidsavkloridot mértem be, s a lombikot jeges vízben lehűtöttem. Ezután hűtés és rázogatózás közben óvatosan 0,15 mol primer amin 40 ml éterrel készült, és +5 C° alá hűtött oldatát adagoltam a lombikba. Miután a heves reakció lejtéződött, a lombikot bedugaszoltam, és 10 percig rázogattam. Időnként a dugót meglazítottam a nyomás kiegyenlítése céljából. A lombik tartalmát G 4-es üvegszűrőre vittem, és nuccsoltam. A csapadékot fellazítva előbb kétszer 15 ml éterrel, majd hideg vízzel mostam mindaddig, míg a lecsepegtő szűrlet kloridion mentes lett. A csapadékot infra lámpa alatt szárítottam, majd dimetilformamidból kristályosítottam át.

N-2-tiazolil-szukcinamid:

Az ammónia tömény vizes oldatát adagoltam a savkloridhoz mindaddig, míg a reakció lejátszódását tapasztaltam, majd ezután még 5 ml cc. ammóniumhidroxidot adtam a lombikba. Éteres

mosást nem alkalmaztam.

Kitermelés: 91,8 %; op: 210 C°.

Dimetilformamidból kristályosítva fehér kristályok.

Kitermelés: 78,4 %; op: 226-227 C°.

Analízis:	Számított:	Mért:
C :	42,19 %	41,78 %
H :	4,55 %	4,55 %
N :	21,09 %	20,59 %
Molsúly :	199,24	199,16

N-2-tiazolil-N'-metil-szukeinamid:

A metilamin telített éteres oldatát reagáltattam a savklorid-dal.

Kitermelés: 69,3 %; op: 211-212 C°.

Dimetilformamidból fehér kristályos anyag.

Kitermelés: 69,3 %; op: 219 C°.

Analízis:	Számított:	Mért:
C :	45,05 %	44,55 %
H :	5,19 %	5,24 %
N :	19,70 %	19,22 %
Molsúly :	213,27	211,87

N-2-tiazolil-N'-etil-szukeinamid:

Kitermelés: 75,3 %; op: 193 C°.

Átkristályosítva hosszú fehér kristályos anyag.

Kitermelés: 69,4 %; op: 193 C°.

Analízis:	Számított:	Mért:
C :	47,55 %	47,54 %
H :	5,76 %	5,52 %
N :	18,49 %	18,01 %
Molsúly :	227,29	227,51

N-2-tiazolil-N'-propil-szukeinamid:

Kitermelés: 83,0 %; op: 184 C°.

Átkristályosítás után fehér kristályos anyag.

Kitermelés: 71,5 %; op: 184,5 C°.

Analizis:	Számított:	Mért:
C :	49,76 %	49,70 %
H :	6,26 %	6,04 %
N :	17,41 %	16,94 %
Molsuly :	241,32	241,45

N-2-tiazolil-N'-butil-szukeinamid,

Bár látszólag a nyers termék is tiszta - fehér kristályos anyag, akárcsak a tisztított anyag - olvadáspont alapján eléggé szennyezett volt. A nyers termék adatai:

Kitermelés 87,2 %; op: 169-170 C°.

Dimetilformamidból átkristályosítva:

Kitermelés: 52,6 %; op: 176-177 C°.

Analizis:	Számított:	Mért:
C :	51,73 %	52,14 %
H :	6,70 %	6,70 %
N :	16,46 %	16,26 %
Molsuly :	255,35	255,10

N-2-tiazolil-N'-fenil-szukeinamid:

A nyers termék piszkos fehér kristályos anyag.

Kitermelés: 85,7 %; op: 223-225 C°/bomlik/.

Dimetilformamidból hófehér kristályok.

Kitermelés: 72,7 %; op: 231 C°/bomlik/.

Analizis:	Számított:	Mért:
C :	56,70 %	56,82 %
H :	4,76 %	4,61 %
N :	15,26 %	14,84 %
Molsuly :	275,35	275,85

N-2-tiazolil-N'-benzil-szukcinamid:

A nyers termék csaknem tiszta fehér por.

Kitermelés: 94,8 %; op: 203 C°.

Dimetilformamidból átkristályosítva fehér kristályok.

Kitermelés: 90,2 %; op: 205 C°.

Analizis:	Számított:	Mért:
C :	58,10 %	58,46 %
H :	5,22 %	5,39 %
N :	14,52 %	15,00 %
Molsuly :	289,36	287,93

N-2-tiazolil-N'-ciklohexil-szukcinamid:

Átkristályosítás nélkül enyhén rózsaszínes port kaptam.

Kitermelés: 72,3 %; op: 218-219 C°.

Dimetilformamidból fehér kristályok.

Kitermelés: 66,5 %; op: 223-224 C°.

Analizis:	Számított:	Mért:
C :	55,48 %	55,89 %
H :	6,80 %	6,64 %
N :	14,93 %	14,60 %
Molsuly :	281,38	282,07

4.4. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav metilészter előállítása

4.4.1. N-2-tiazolil-szukcinamidsavból

Egy 30 ml-es gömblombikba bemértem 5 g /0,025 mol/ N-2-tiazolil-szukcinamidsavat, majd hozzáadtam 10 ml /0,25 mol/ metanol és 1 ml cc. kénsav elegyét. A reakcióelegyet 6 órán át refluxáltam enyhe forralás közben. Ezután a lombik tartalmát

25 ml hideg vízbe öntöttem, majd az oldatot telített nátriumkarbonát oldattal $p_H=7$ -re semlegesítettem. A kivált kristályokat lenuccsoltam, s vízzel szulfát mentesre mostam. Metanolból átkristályosítva, és infra lámpa alatt szárítva, fehér kristályokat nyertem.

Kitermelés: 52,3 %; op: 174 C°.

Analízis:	Számított:	Mért:
C :	44,82 %	44,51 %
H :	4,70 %	4,72 %
N :	13,08 %	12,98 %
Molsúly :	214,17	213,79

4.4.2. N-2-tiazolil-szukcinamidsavkloridból

Egy 30 ml-es gömblombikba bemértem 5,5 g /0,025 mol/ N-2-tiazolil-szukcinamidsavkloridot és 10 ml /0,25 mol/ metilalkoholt. Az elegyet 15 percig enyhén forralva refluxáltam, majd a lombik tartalmát 25 ml hideg vízbe öntöttem. Ezután az elegyet telített nátriumkarbonát oldattal $p_H=7$ -re semlegesítettem. A kivált kristályokat lenuccsoltam és hideg vízzel klorid mentesre mostam. Fehér kristályos anyagot nyertem, melyet metilalkoholból kristályosítottam át.

Kitermelés: 74,2 %; op: 174-174,5 C°.

Analízis:	Számított:	Mért:
N :	13,08 %	13,00 %
Molsúly :	214,17	214,01

4.4.3. Gyűrűzárással

4.4.3.1. A borostyánkősav-metilészter-tiokarbamid előállítás

Egy 30 ml-es gömblombikba bemértem 4,4 g /0,025 mol/ bo-

rostyánkősav-monotiokarbamidot, majd hozzáadtam 10 ml /0,25 mol/ metilalkohol és 1 ml cc. kénsav elegyét. A lombikra kalciumkloridos csővel ellátott visszacszepegős hűtőt szereltem, s annak tartalmát vízfürdőben refluxáltam 3,5 órán át. Ezután mintegy 6 ml metanolt ledesztilláltam, majd a maradékot 25 ml hideg vízbe öntöttem. Az oldatot telített nátriumkarbonát oldattal $p_H=7$ -re semlegesítettem, és a szilárd észtert lenuccsoltam. A kristályokat hideg vízzel szulfát mentesre mostam, majd metanolból átkristályosítottam. Világos sárga kristályokat kaptam.

Kitermelés: 79,7 %; op: 187 °C.

4.4.3.2. A ciklizáció kivitelezése

Egy 30 ml-es gömblombikban 4,75 g /0,025 mol/ borostyánkősav-metilészter-tiokarbamid és 10 ml 30 %-os vizes klóracetaldehid keverékét enyhén melegítettem mindaddig, amíg az észter feloldódott. A lombik tartalmát ezután 50 ml hideg vízbe öntöttem, majd az anyagot telített nátriumkarbonát oldattal $p_H=7$ -re semlegesítettem. A kivált kristályokat leszivattam, s szivatas közben hideg vízzel klorid mentesre mostam. A sárgás színű kristályokat metanolból aktív szénes derítés után átkristályosítottam. Fehér kristályokat nyertem.

Kitermelés: 49,1 %; op: 174 °C.

Analízis:	Számított:	Mért:
N :	13,08 %	12,96 %
Molsúly :	214,17	214,23

4.5. Az N-2-tiazolil-N'-szubsztituált szukcinamidok előállítása N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészterből

Általános eljárás

Egy 30 ml-es gömblombikba bemértem 5,3 g /0,025 mol/ N-2-

tiazolil-szukcinamidsav-metilésztert és 0,05 mol primer amint. A reakcióelegyet óvatosan addig melegítettem visszacsépegő hűtő alkalmazásával, míg a szilárd észter oldatba ment. A melegítést ezután még 10 percig folytattam, majd a lombik tartalmát 25 ml hideg vízbe öntöttem, és híg sósavval $p_H = 6,5-7$ -re semlegesítettem. A kivált kristályokat üvegszűrőn leszivattam, hideg vízzel klorid mentesre mostam és szárítottam. Az átkristályosítást dimetilformamidból végeztem.

N-2-tiazolil-szukcinamid:

A reakciót hidegen valósítottam meg úgy, hogy az észter és az ammónia tömény vizes oldatát egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagytam. Átkristályosítás nélkül is hófehér kristályokat nyertem.

Kitermelés: 36,1 %; op: 226-227 °C.

Analízis:	Számított:	Mért:
N :	21,09 %	21,48 %
Molsúly :	199,24	198,98

N-2-tiazolil-N'-metil-szukcinamid:

Az észter és a metilamin vizes oldatát szobahőmérsékleten hagytam állni 4 órán át./Időnként összeráztam./Dimetilformamidból fehér kristályokban kristályosodott ki.

Kitermelés: 43,4 %; op: 218-219 °C.

Analízis:	Számított:	Mért:
N :	19,70 %	19,33 %
Molsúly :	213,27	212,00

N-2-tiazolil-N'-etil-szukcinamid:

Az észter és az etilamin vizes oldatának elegye szobahő-

mérsékleten állt 4 órán át. Dimetilformamidból fehér kristályok,

Kitermelés: 35,6 %; op: 193-194 C°.

Analizis:	Számított:	Mért:
N :	18,49 %	18,35 %
Molsuly :	227,29	226,98

N-2-tiazolil-N'-propil-szukcinamid:

Az észter és a propilamin vizes oldatát hidegen reagáltattam 3,5 órán át. Ekkor az elegy kezdett megpirosodni. Dimetilformamidból a termék fehér kristályos anyag.

Kitermelés: 66,6 %; op: 184 C°.

Analizis :	Számított:	Mért:
N :	17,41 %	17,01 %
Molsuly :	241,35	241,63

N-2-tiazolil-N'-butil-szukcinamid:

Az észter feloldódása után 5 perccel - még a melegítés alatt - kristálytömeg kiválást tapasztaltam. A feldolgozás során ezt a tényt figyelmen kívül hagytam. Átkristályosítás után fehér kristályokat kaptam.

Kitermelés: 59,6 %; op: 176-177 C°.

Analizis:	Számított:	Mért:
N :	16,46 %	16,53 %
Molsuly :	255,35	254,91

N-2-tiazolil-N'-fenil-szukcinamid:

A savanyítás alkalmával a kivált termék az anilin főlősleg-

től olajos massa alakjában vált ki. Csak alapos eldörzsölés után ment az anilin oldatba. Átkristályosításnál aktív szénes derítést kellett alkalmazni, mert csak így nyertem fehér kristályokat.

Kitermelés: 59,5 %; op: 230 C°/bomlik/.

Analízis:	Számított:	Mért:
N :	15,26 %	15,03
Molsúly :	275,35	275,11

N-2-tiazolil-N'-benzil-szukecinamid:

A refluxálás alatt az észter oldódása után hamarosan kristálykiválás indult meg. A nyers termék sárgára szennyezett kristályokból állt. Átkristályosítás után - aktív szénes derítést alkalmazva - fehér kristályok.

Kitermelés: 64,5 %; op: 205 C°.

Analízis:	Számított:	Mért:
N :	14,52 %	14,08 %
Molsúly :	289,36	288,07

N-2-tiazolil-N'-ciklohexil-szukecinamid:

A nyers termék enyhén rózsaszínű kristályos anyag. Átkristályosítva és aktív szénnel derítve, fehér kristályokat nyertem.

Kitermelés: 64,8 %; op: 223 C°.

Analízis:	Számított:	Mért:
N :	14,93 %	14,56 %
Molsúly :	281,38	282,00

5.A vegyületek azonosítása

Előállított vegyületeim azonosítására a következőket hasz-

náltam fel:

1. Az elemanalízis eredményei.
2. Olvadáspont és keverék-olvadáspont mérés.
3. Molekulasúly meghatározás.
4. Papirkromatográfiás vizsgálatok.
5. Infravörös spektroszkópia.

A fenti vizsgálatokat - az infravörös spektroszkópia kivételével - mind a savkloridból, mind a gyűrűzárás útján előállított észterből nyert savamidokkal elvégeztem azzal a megszorítással, hogy az észter ammonolízise, illetve aminolízise útján kapott amidoknak csak a nitrogén tartalmát mértem.

Az analízisre, az olvadáspontra és molekulasúlyra kapott értékeket az egyes vegyületeknél már leírtam. Ezeket az eredményeket a jobb áttekinthetőség kedvéért egy-egy táblázatban is összefoglaltam.

5.1. Az elemanalízis eredményei

Az analízis eredményeit az 1.sz. táblázat tartalmazza. A táblázatban a "2-aminotiazolból" oszlopban a 2-aminotiazol → N-2-tiazolil-szukcinamidsav → N-2-tiazolil-szukcinamidsav-klorid → N-2-tiazolil-N'-szubsztituált-szukcinamid uton nyert anyagok adatait, míg a "Gyűrűzárás útján" oszlopban a tiokarbamid → Borostyánkősav-monotiókarbamid → N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészter → N-2-tiazolil-N'-szubsztituált-szukcinamid uton előállított termékek adatait tüntettem fel.

A táblázatból látható, hogy a különböző módon előállított vegyületekhez tartozó értékek mind egymásközött, mind a számi-

tott értékekkel jól megegyeznek.

5.2. Olvadáspont, keverék-olvadáspont mérés

Az olvadáspont és a keverék-olvadáspont mért értékeit a 2.sz. táblázat tartalmazza. Az egyes oszlopokban felsorolt adatok ugyanazon eredetű anyagokra utalnak mint az elemanalízisnél.

Az olvadáspont értékek összehasonlítása alapján az eltérő módon nyert amidok azonosságára lehet következtetni. A szórások feltehetően mérési hibákból adódnak.

A felsorolt olvadáspontok nem korrigáltak.

Megemlítem még, hogy az N-2-tiazolil-szukcinamidsav olvadáspontja nehezen észlelhető, mivel az olvadáspontján bomló anyagból azonnal, az adott hőmérsékleten szilárd anyag keletkezik. /Az olvadáspont hőmérsékletén feltehetően ciklizáció következik be. Az anyag ugyanis újból csak 257-260 °C-nál olvad. Ha dekarboxileződés következne be, akkor 2-propionil-aminotiazol keletkezne, mely anyagnak az olvadáspontja 154 °C./

5.3. Molekulasúly meghatározás

A molekulasúly meghatározásokat MIKROMOL-lal végeztem. Vonatkoztatási anyagnak az N-2-tiazolil-szukcinamidsavnál és az N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészternél 2-acetilaminotiazolt, oldószernek etilalkoholt használtam. Az amidok esetében a vonatkoztatási anyag acetanilid, az oldószer dimetilformamid volt. A számított és mért molekulasúly értékeket a 3.sz. táblázat tartalmazza. Az egyes oszlopokban felsorolt értékek azonos eredetű anyagokra vonatkoznak mint az 1.sz. és 2.sz. táblázat adatai.

5.4. Papirkromatográfiás vizsgálatok

Az anyagok azonosítására felhasználtam a papirkromatográfiás vizsgálatok lehetőségét is. A kivitelezéshez Whatman 1 papírt használtam. Felszálló technikával dolgoztam, s a kamrát az oldószer gőzeivel telítettem. Sokféle oldószer kipróbálása után a *n*-butanol - 37 %-os sósav - víz = 30:15:15 összetételével sikerült elfogadható eredményt elérni. Előhívószernak I_2 -gőzöket használtam, s az előhívást a papír félszáraz állapotában végeztem. Az *N*-2-tiazolil-szukcinamidsav és az *N*-2-tiazolil-szukcinamid kivételével minden esetben jól látható - bár nem tartós - foltokat kaptam. Az említett két vegyület foltja rendkívül gyorsan eltűnt.

A sok mérés átlagából számított R_f értékeket a 4.sz. táblázat tartalmazza. A biztonság kedvéért elvégeztem a különböző úton előállított, de azonosnak feltételezett anyagok együttes futtatását is. Több foltot ebben az esetben egyetlen anyagnál sem észleltem.

A teljesség kedvéért a táblázat tartalmazza a 2-aminotiazol, a tiokarbamid, a borostyánkősav-monotiókarbamid és a borostyánkősav-monometilészter-tiókarbamid retenciós faktorait is.

5.5. Infravörös spektroszkópiai felvételek

Az előállított amidok szerkezetének bizonyítására infravörös spektroszkópiai felvételeket is készítettem. A felvételek KBr pasztillában készültek. Az értékelést a /47/ alapján végeztem, s az itt ajánlott jelöléseket használtam. A felvételeket az I.-X.sz. szinkép tartalmazza.

Hangsúlyozni kívánom, hogy bár a spektrumokat a szerkezetbizonyítás szükséges feltételének tekintem, munkám célja nem a szinképek elemzése volt, ezért azok részletes vizsgálatával nem foglalkoztam. Az egyes anyagok szinképéről az alábbiakat állapítottam meg:

2-aminotiazol

Az I.sz. szinkép sávjainak hozzárendelése:

1625, 1525, 1490 cm^{-1} : heteroaromás váz-vegyértékrezgések sávjai;
3410 cm^{-1} : $\nu_{\text{as}} \text{NH}_2$ sáv;
3290 cm^{-1} : $\nu_{\text{s}} \text{NH}_2$ sáv.

A váz-vegyértékrezgések az öttagu két - vagy több - heteroatomos aromás gyűrű jelenlétét igazolják, a NH_2 és a NH_2 sávok pedig a primer amin jelleg mellett szólnak. Mivel a vegyület gyári készítményű, a több heteroatom jelenléte a gyűrűben egyértelműen kizárható, s az aminocsoport helye is biztosnak tekinthető.

N-2-tiazolil-szukcinamidsav

A II.sz. szinkép sávjainak hozzárendelése:

1645, 1585, 1500 cm^{-1} : heteroaromás váz-vegyértékrezgések sávjai;
3400-2400 cm^{-1} : νOH sáv, /asszociált intermolekuláris dimer/;
912 cm^{-1} : δOH sáv;
1720 cm^{-1} : $\nu \text{CO/OH/}$ sáv;
1682 cm^{-1} : $\nu \text{CO/NH/}$ sáv;
3190 cm^{-1} : νNH sáv.

A váz-vegyértékrezgések sávjainak megjelenése a tiazol-gyűrű változatlanságát igazolja. A frekvenciák eltolódása a szub-

sztitúció következménye.

A szinképben nem jelent meg a primer aminokra jellemző - és a 2-aminotiazolnál jól azonosítható - $\nu_{as}NH_2$ és ν_sNH_2 sáv, ami az aminocsoporton bekövetkezett szubsztitúciót bizonyítja. Az újonnan megjelenő sávok kétséget kizáróan igazolják a karboxilcsoport jelenlétét, s ugyanakkor a vegyület savamid tulajdonságát. A $3400 - 2400\text{ cm}^{-1}$ közötti diffúz és részmaximumokra tagolt sáv, és a 912 cm^{-1} frekvenciánál jelentkező δOH sáv ciklikus dimer asszociált karbonsavra utal. Az 1720 cm^{-1} -nél fellépő sáv a telített karbonsavakra jellemző. A savamidokra jellemző sávok közül jól azonosítható 1682 cm^{-1} -nél a $\nu CO/NH/$, és a OH-ban részmaximumként megtalálható νNH sáv.

N-2-tiazolil-szukcinamid

A III.sz. szinkép sávjainak hozzárendelése:

$1645, 1575, 1500\text{ cm}^{-1}$: heteroaromás váz-vegyértékrezgések sávjai;
 3390 cm^{-1} : $\nu_{as}NH_2$ sáv;
 3260 cm^{-1} : ν_sNH_2 sáv /váll/;
 3180 cm^{-1} : νNH sáv;
 1698 cm^{-1} : $\nu CO/NH_2/$ sáv;
 1672 cm^{-1} : $\nu CO/NH/$ sáv.

A váz-vegyértékrezgések sávjai egy változatlan és két kissé eltolódott frekvenciánál jelennek meg.

A szinképből hiányoznak a karbonsavakra jellemző sávok, ami - az előidézett reakció alapján - az ammonolízis lejátszódásának közvetett bizonyítéka. Közvetlen bizonyítékként szolgálnak viszont a $\nu_{as}NH_2$, a ν_sNH_2 és a $\nu CO/NH_2/$ rezgések sávjainak a megjelenései. A νNH és a $\nu CO/NH/$ sávok változatlanul megtalálhatók.

N-2-tiazolil-N'-etil-szukecinamid

A IV.sz. szinkép sávjainak hozzárendelése:

1585,1545,1500 cm^{-1} : a heteroaromás gyűrű váz-rezgéseinek sávjai;
3390 cm^{-1} : $\nu_{\text{NH/CH}_3}$ / sáv;
3190 cm^{-1} : $\nu_{\text{NH/COCH}_2}$ / sáv;
2945 cm^{-1} : ν_{asCH_3} sáv;
1432 cm^{-1} : δ_{asCH_3} sáv;
1416 cm^{-1} : δ_{asCH_3} sáv;
1395 cm^{-1} : δ_{sCH_3} sáv;
1685 cm^{-1} : $\nu_{\text{CO/NHCH}_3}$ / sáv,/váll/;
1668 cm^{-1} : $\nu_{\text{CO/NH-Ti}}$ / sáv;

A spektrumban megjelenő új sávok a ν_{asCH_3} , a $\delta_{\text{as/CH}_3}$, a $\delta_{\text{s/CH}_3}$ és a $\nu_{\text{CO/NHCH}_3}$ sávok a feltételezett szerkezet bizonyítékai. A változatlan részek rezgéseinek frekvenciája kis mértékű eltolódást szenvedett a- CH_3 szubsztitúció hatására./Ti = itt és a továbbiakban a tiazol gyűrűre utal./

N-2-tiazolil-N'-etil-szukecinamid

Az V.sz.szinkép sávjainak hozzárendelése:

1645,1562,1500 cm^{-1} : a heteroaromás gyűrű váz-rezgéseinek sávja;
3290 cm^{-1} : $\nu_{\text{NH/C}_2\text{H}_5}$ / sáv;
3180 cm^{-1} : $\nu_{\text{NH/COCH}_2}$ / sáv;
2940 cm^{-1} : ν_{asCH_3} sáv;
1460,1440 cm^{-1} : δ_{asCH_3} sávok;
1392 cm^{-1} : δ_{sCH_3} sáv;
1695 cm^{-1} : $\nu_{\text{CO/NHC}_2\text{H}_5}$ / sáv;
1665 cm^{-1} : $\nu_{\text{CO/NH-Ti}}$ / sáv.

Karakterisztikus új sáv az etil-szubsztitúció következményeként megjelenő $\nu_{\text{NH/C}_2\text{H}_5}$ és a $\nu_{\text{CO/NHC}_2\text{H}_5}$ sáv. E sávok - természetesen a változatlanul megmaradt sávokkal együtt - a feltételezett szerkezet mellett szólnak.

N-2-tiazolil-N'-propil-szukcinamid

A VI.sz. szinkép sávjainak hozzárendelése:

1585/váll/, 1555, 1490 cm^{-1} : a heteroaromás gyűrű vázrezgései;
3315 cm^{-1} : $\nu_{\text{NH/C}_3\text{H}_7}$ sáv;
3170 cm^{-1} : $\nu_{\text{NH/COCH}_2}$ sáv;
1687 cm^{-1} : $\nu_{\text{CO/NHC}_3\text{H}_7}$ sáv;
1645 cm^{-1} : $\nu_{\text{CO/NH-Ti}}$ sáv.

Szerkezetbizonyító új sávok a $\nu_{\text{NH/C}_3\text{H}_7}$ és a $\nu_{\text{CO/NHC}_3\text{H}_7}$ sávok. A változatlan frekvenciájú sávok is a láncvégi szubsztitúciót igazolják.

N-2-tiazolil-N'-butil-szukcinamid

A VII.sz. szinkép sávjainak hozzárendelése:

1585, 1552, 1500 cm^{-1} : a heteroaromás gyűrű váz-rezgéseinek sávja;
3310 cm^{-1} : $\nu_{\text{NH/C}_4\text{H}_9}$ sáv;
3190 cm^{-1} : $\nu_{\text{NH/COCH}_2}$ sáv;
1690 cm^{-1} : $\nu_{\text{CO/NHC}_4\text{H}_9}$ sáv;
1640 cm^{-1} : $\nu_{\text{CO/NH-Ti}}$ sáv.

A láncvégi szénhidrogéncsoport meghosszabbodása - a várakozásnak megfelelően - a jellemző frekvenciákban csak kis mértékű eltolódást idézett elő. A megvalósított reakcióval együtt azonban ez a frekvencia módosulás a feltételezett szerkezetet bizonyítja.

N-2-tiazolil-N'-fenil-szukcinamid

A VIII.sz. szinkép sávjainak hozzárendelése:

1580,1552,1503 cm^{-1} : a heteroaromás gyűrű váz-rezgései;

1450 cm^{-1} : a benzol vázrezgése;

3342 cm^{-1} : ν_{NH} /fenil/ sáv;

3180 cm^{-1} : $\nu_{\text{NH/COCH}_2}$ sáv;

1700 cm^{-1} : $\nu_{\text{CO/NH-fenil}}$ sáv;

1670 cm^{-1} : $\nu_{\text{CO/NH-Ti}}$ sáv;

730 cm^{-1} : $\gamma_{\text{CH/monosubsztituált fenil}}$ sáv;

A fenil csoport beépülése döntő bizonyítékként fogadható el az 1450 cm^{-1} frekvenciánál fellépő benzol váz-rezgés, és a 748 cm^{-1} frekvenciánál megjelenő γ_{CH} sáv, ami a reagáló reakció-partnerek ismeretében a feltételezett szerkezetet is bizonyítja.

N-2-tiazolil-benzil-szukcinamid

A IX.sz. szinkép sávjainak hozzárendelése:

1580,1545,1500 cm^{-1} : a heteroaromás gyűrű váz-rezgései;

1460,1430 cm^{-1} : a benzol váz-rezgései;

3390 cm^{-1} : $\nu_{\text{NH/benzil}}$ sáv;

3180 cm^{-1} : $\nu_{\text{NH/COCH}_2}$ sáv;

1695 cm^{-1} : $\nu_{\text{CO/NH-benzil}}$ sáv;

1670 cm^{-1} : $\nu_{\text{CO/NH-Ti}}$ sáv;

748 cm^{-1} : $\gamma_{\text{CH/monosubsztituált fenil}}$ sáv.

A VIII.sz. szinképhez viszonyítva új karakterisztikus sáv ugyan nem jelenik meg, de a frekvenciák eltolódása az eltérő szubsztituens következménye. Ismerve a szinképnek megfelelő

anyag előállítási körülményeit, a szinkép a feltételezett szerkezethez asszignálható.

N-2-tiazolil-N'-ciklohexil-szukcinamid

A X.sz. szinkép sávjainak hozzárendelése:

1582, 1557, 1500 cm^{-1} : a heteroaromás gyűrű váz-rezgéseinek sávja;
3308 cm^{-1} : ν_{NH} /ciklohexil/ sáv;
3190 cm^{-1} : ν_{NH} /COCH₂/ sáv;
2940, 2925 cm^{-1} : ν_{as} CH₂ sávok;
2860 cm^{-1} : ν_{s} CH₂ sáv;
1455 cm^{-1} : β_{s} CH₂ sáv;
720 cm^{-1} : β_{as} CH₂ sáv;
1702 cm^{-1} : ν_{CO} /NH-ciklohexil/ sáv;
1640 cm^{-1} : ν_{CO} /NH-Ti/ sáv.

Karakterisztikus új sávok a ν_{as} CH₂, ν_{s} CH₂, β_{as} CH₂, β_{s} CH₂ sávok, melyek a ciklohexil-csoport beépülését igazolják. Mivel az amidok sávjai és a heteroaromás váz-rezgések - a szubsztituens csere miatt eltolódott frekvenciákkal - ugyancsak megmaradtak a spektrumban, s mivel az anyag előállítási módja ismert, a szinkép a feltételezett szerkezethez egyértelműen hozzárendelhető.

6. Összefoglalás

Célul tűztem ki az N-2-tiazolil-N'-szubsztituált szukcinamidok előállítását. Munkám során szubsztituensként sikeresen alkalmaztam nyolc primer amin. A különböző aminokkal megvalósított reakciók eredményei arra engednek következtetni, hogy más primer aminokkal is nehézség nélkül megvalósíthatók a re-

akciók.

A két különböző uton - az N-2-tiazolil-szukcinamidsavból, illetve annak kloridjából, és a gyűrűzárással - előállított vegyületek vizsgálata azok azonosságát igazolta.

Az eddig elért, és az értekezésemben leírt eredményeket csak részeredményeknek tekintem. A munkát tovább folytatom, s kísérleteket végzek további származékok előállítására. Mindenekelőtt másodrendű aminok szubsztituensként való felhasználását, valamint az N-2-tiazolil-szukcinamidsav észterei sorozatának előállítását kívánom megvalósítani. Távolabbi célom az előállított új vegyületek farmakológiai vizsgálatának elvégzése.

1.sz. táblázat:

A vegyület:	%	Számi- tott:	2-amino- tiazolból:	Gyűrű- zárás utjánő
N-2-tiazolil- szukcinamidsav	C H N	41,98 4,03 13,99	42,08 4,21 13,56	13,64
N-2-tiazolil- szukcinamid	C H N	42,19 4,55 21,09	41,78 4,55 20,59	21,48
N-2-tiazolil- N'-metil- szukcinamid	C H N	45,05 5,19 19,70	44,55 5,24 19,22	19,33
N-2-tiazolil- N'-etil- szukcinamid	C H N	47,55 5,76 18,49	47,54 5,52 18,01	18,35
N-2-tiazolil- N'-propil- szukcinamid	C H N	49,76 6,26 17,41	49,70 6,04 16,94	17,01
N-2-tiazolil- N'-butil- szukcinamid	C H N	51,73 6,70 16,46	52,14 6,70 16,26	16,53
N-2-tiazolil- N'-fenil- szukcinamid	C H N	56,70 4,76 15,26	56,82 4,61 14,84	15,03
N-2-tiazolil- N'-benzil- szukcinamid	C H N	58,10 5,22 14,52	58,46 5,39 15,00	14,08
N-2-tiazolil- N'-cikohexil- szukcinamid	C H N	55,48 6,80 14,93	55,89 6,64 14,60	14,56
N-2-tiazolil- szukcinamidsav- metilészter	C H N	44,82 4,70 13,08	44,51 4,72 12,98	12,96

2.sz. táblázat:

A vegyület:	op: C ⁰		Keverék op: C ⁰
	2-amino- tiazolból:	Gyűrűzá- rás utján:	
N-2-tiazolil- szukcinamidsav	196 /boml/	196-197 /boml/	196 /boml/
N-2-tiazolil- szukcinamid	226-227	226-227	227
N-2-tiazolil- N'-metil- szukcinamid	219	218-219	217-218
N-2-tiazolil- N'-etil- szukcinamid	193	193-194	194,5
N-2-tiazolil- N'-propil- szukcinamid	184,5	184	184
N-2-tiazolil- N'-butil- szukcinamid	176-177	176-177	176
N-2-tiazolil- N'-fenil- szukcinamid	231 /boml./	230 /boml./	230 /boml./
N-2-tiazolil- N'-benzil- szukcinamid	205	205	205
N-2-tiazolil- N'-ciklohexil- szukcinamid	223-224	223	222,5
N-2-tiazolil- szukcinamidsav- metilészter	174	174	174

3.sz. táblázat:

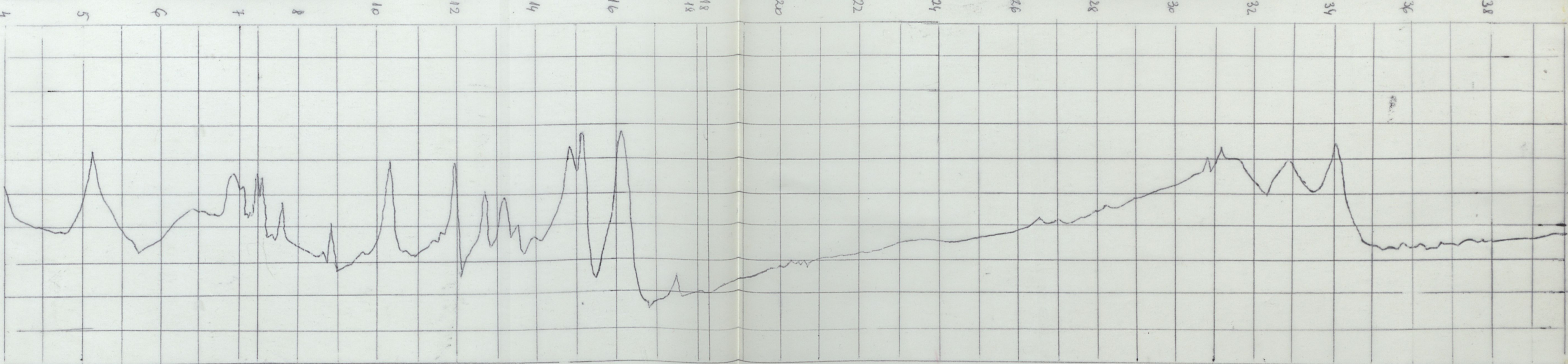
A vegyület:	Molekulasuly:		
	Számított:	2-amino- tiazolból:	Gyűrűzá- rás utján:
N-2-tiazolil- szukcinamidsav	200,22	200,18	199,86
N-2-tiazolil- szukcinamid	199,24	199,16	198,98
N-2-tiazolil- N'-metil- szukcinamid	213,27	211,86	212,00
N-2-tiazolil- N'-etil- szukcinamid	227,29	227,51	226,98
N-2-tiazolil- N'-propil- szukcinamid	241,32	241,45	241,63
N-2-tiazolil- N'-butil- szukcinamid	255,35	255,10	254,91
N-2-tiazolil- N'-fenil- szukcinamid	275,35	275,85	275,11
N-2-tiazolil- N'-benzil- szukcinamid	289,36	287,93	288,07
N-2-tiazolil- N'-ciklohexil- szukcinamid	281,38	282,07	282,00
N-2-tiazolil- szukcinamidsav- metilészter	214,17	213,79	214,23

4.sz. táblázat:

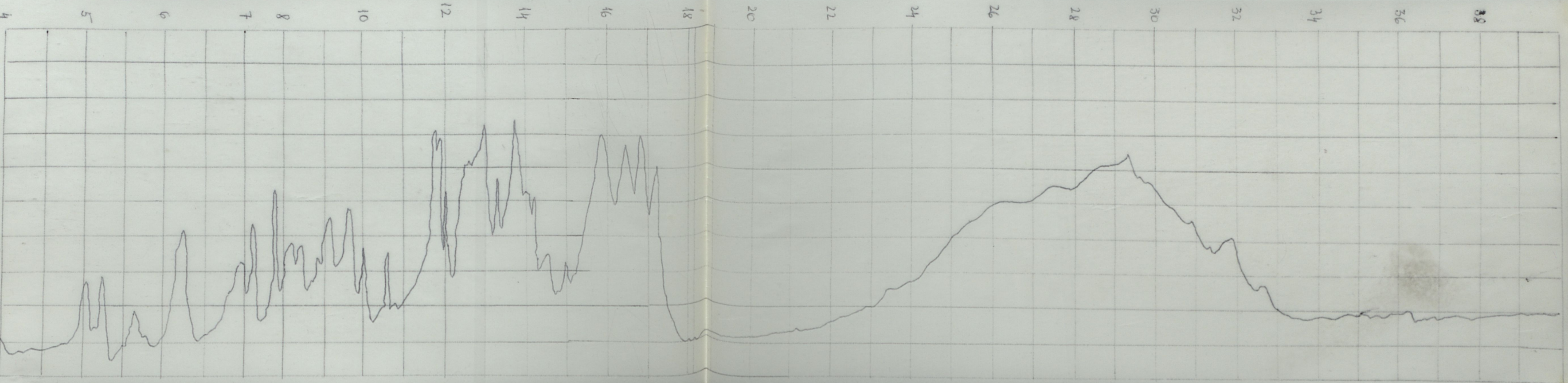
A vegyület	$R_f \cdot 10^3$	$R_F \cdot 10^3$	$R_f \cdot 10^3$
		2-amino- tiazolból:	Gyűrtizá- rás útján:
2-aminotiazol	692		
Tiokarbamid	721		
Borostyánkősav- monotiókarbamid	775		
Borostyánkősav-metilészter monotiókarbamid	893		
N-2-tiazolil- szukcinamidsav		704	694
N-2-tiazolil- szukcinamid		584	586
N-2-tiazolil-N'-metil- szukcinamid		712	716
N-2-tiazolil-N'-etil- szukcinamid		761	760
N-2-tiazolil-N'-propil- szukcinamid		831	839
N-2-tiazolil-N'-butil- szukcinamid		899	898
N-2-tiazolil-N'-fenil- szukcinamid		865	872
N-2-tiazolil-N'-benzil- szukcinamid		864	864
N-2-tiazolil-N'-ciklohexil- szukcinamid		929	935
N-2-tiazolil-szukcinamidsav- metilészter		774	780

I.sz. szinkép:

2-aminothiazol



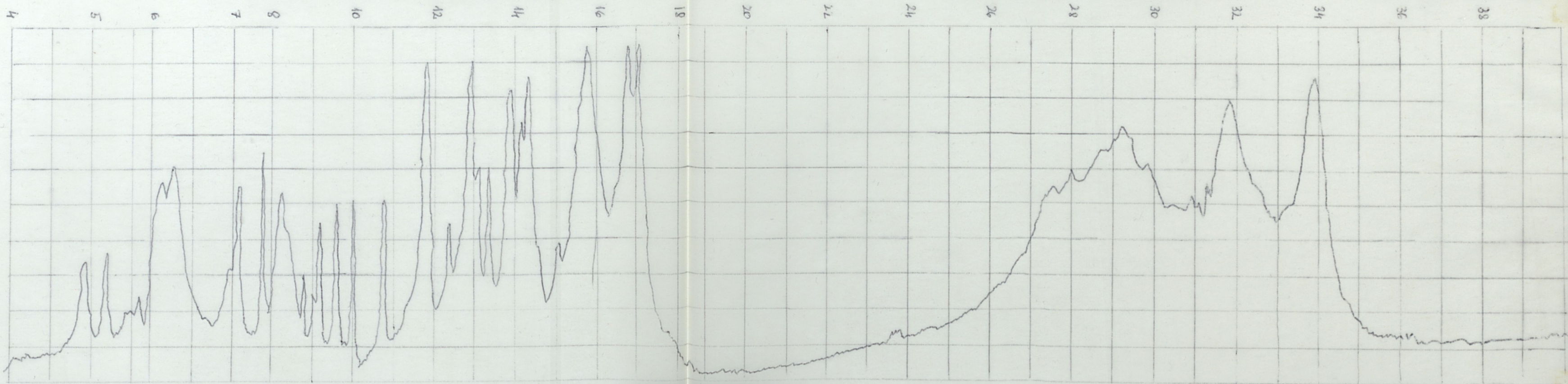
II.sz. szinkép:



N-2-bla zolli-
szukcinamidsav

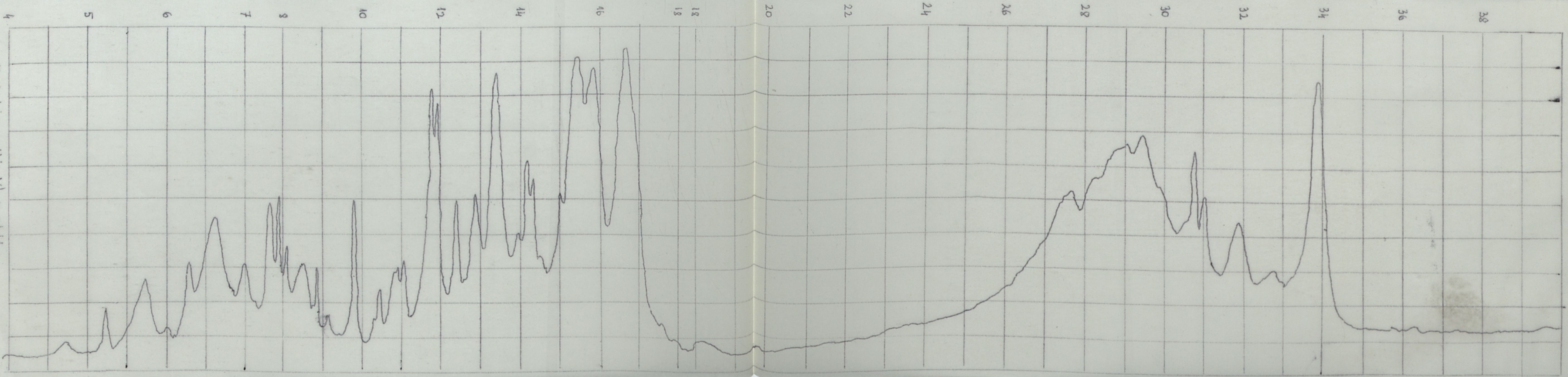
III.sz. szinkép:

N-2-tiazolil-
szakcinamid



IV.sz. szinkép:

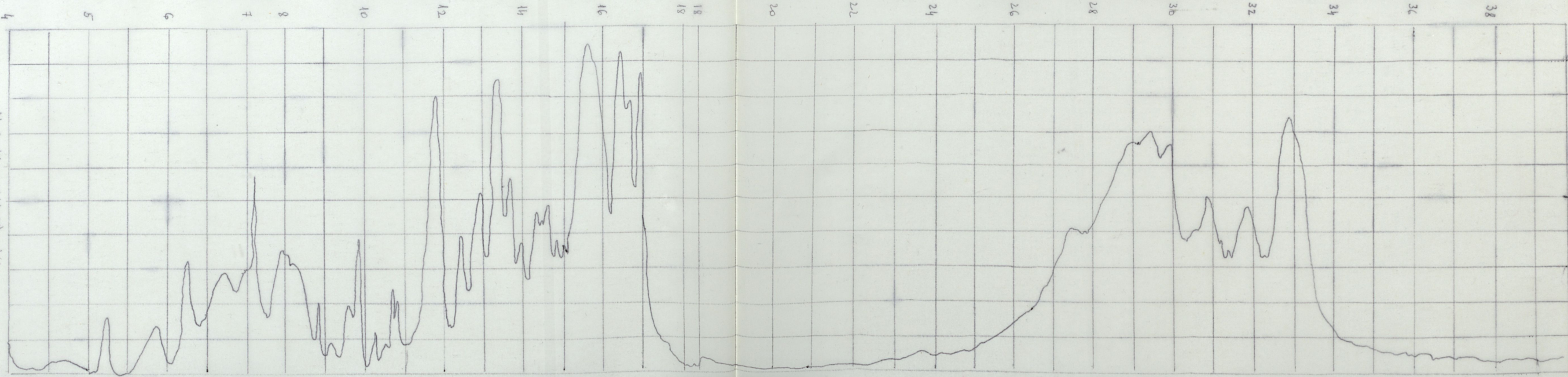
N-2-tiazolil-N'-methyl-
sukcinamid



- 74 -

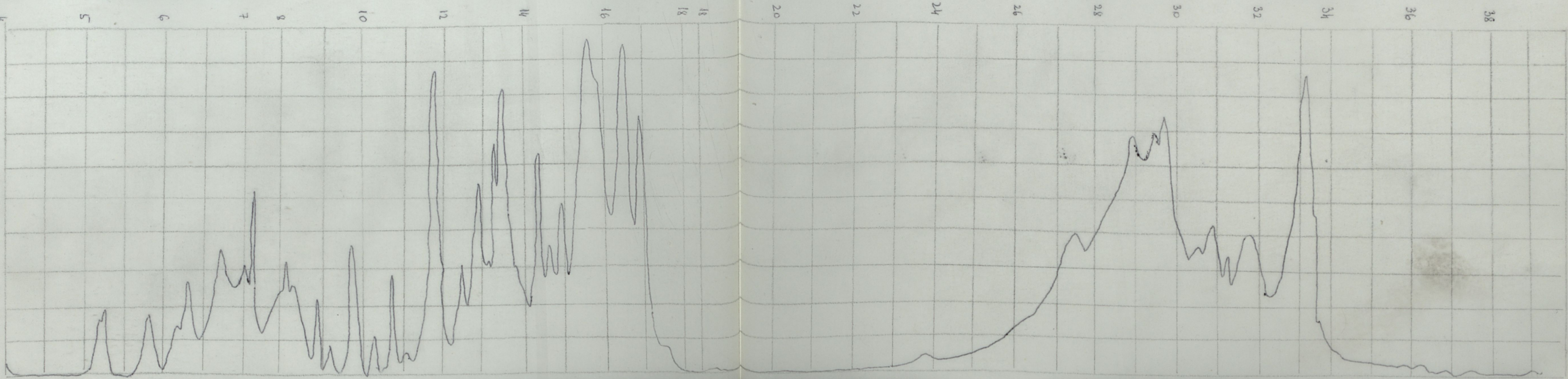
V.sz. szinkép:

N-2-thiazolid-N'-ethyl-
saccharinamid



VI.sz. szinkép:

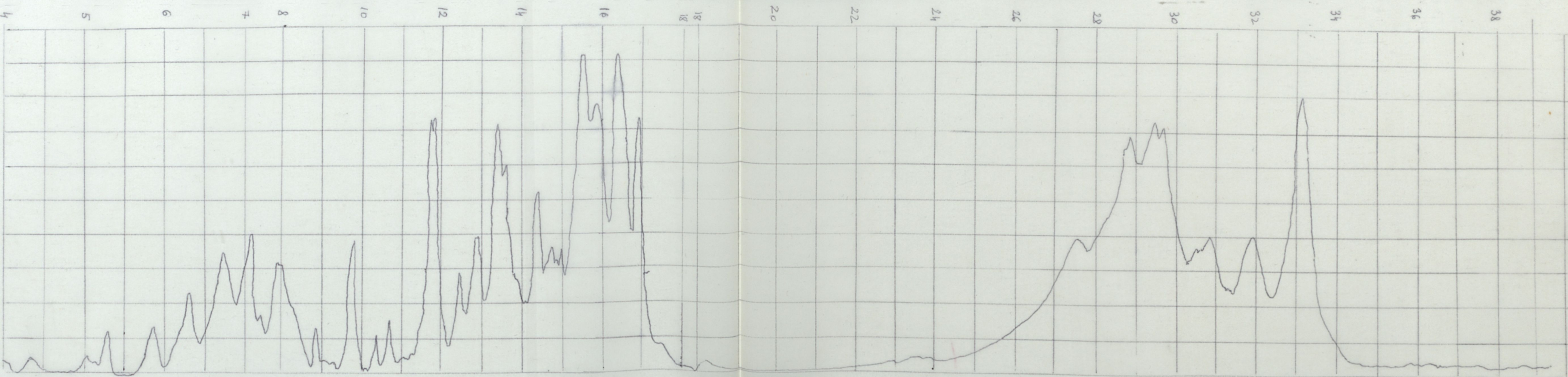
N-2-tiazolyl-N'-propyl-
succinamid



- 73 -

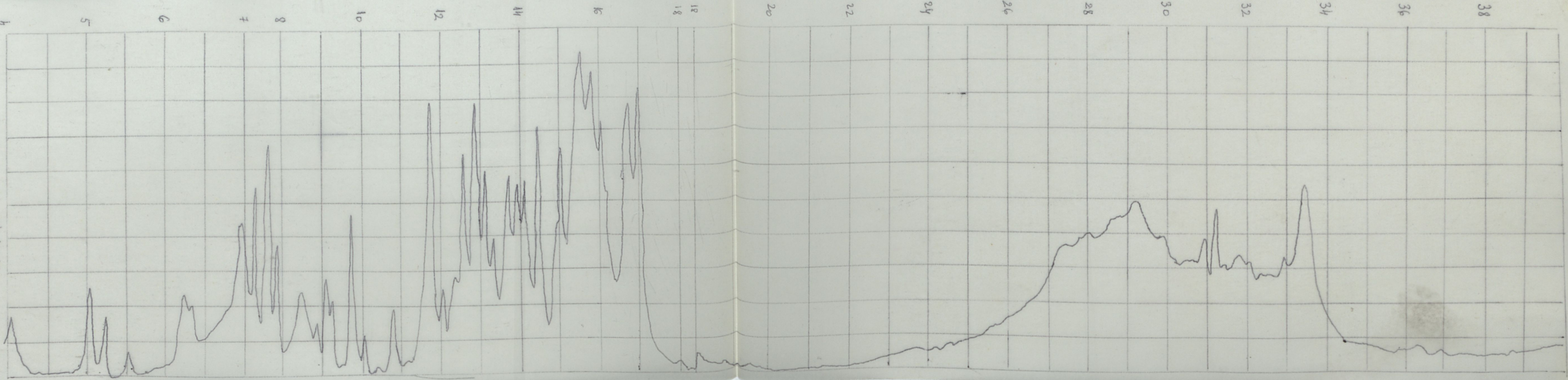
VII.sz. szinkép:

N-2-4iazolil-N'-butil-
5-azacina mid



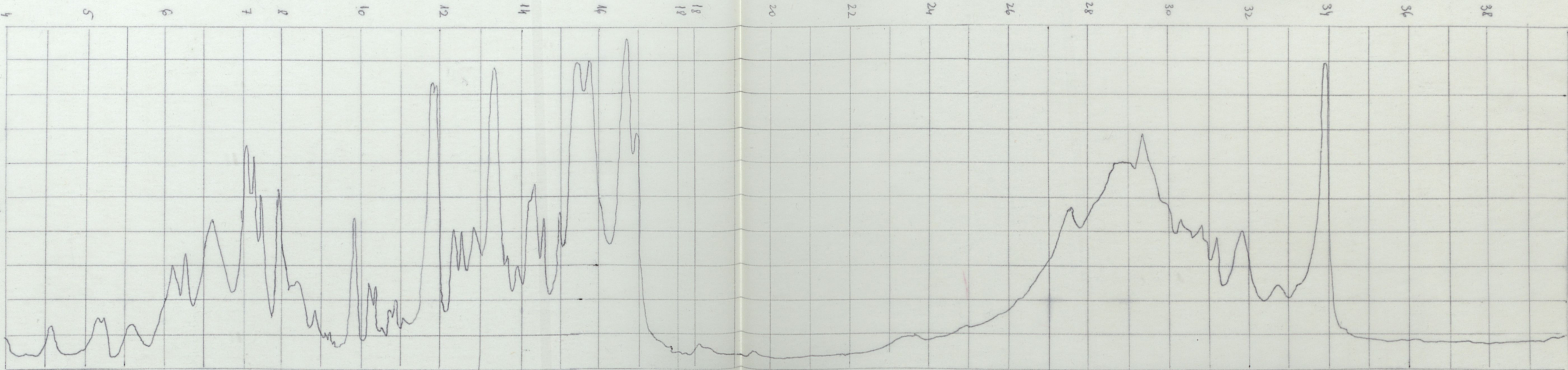
VIII.sz. szinkép:

N-2-tiazolil-N-fenil-
szukcinamid



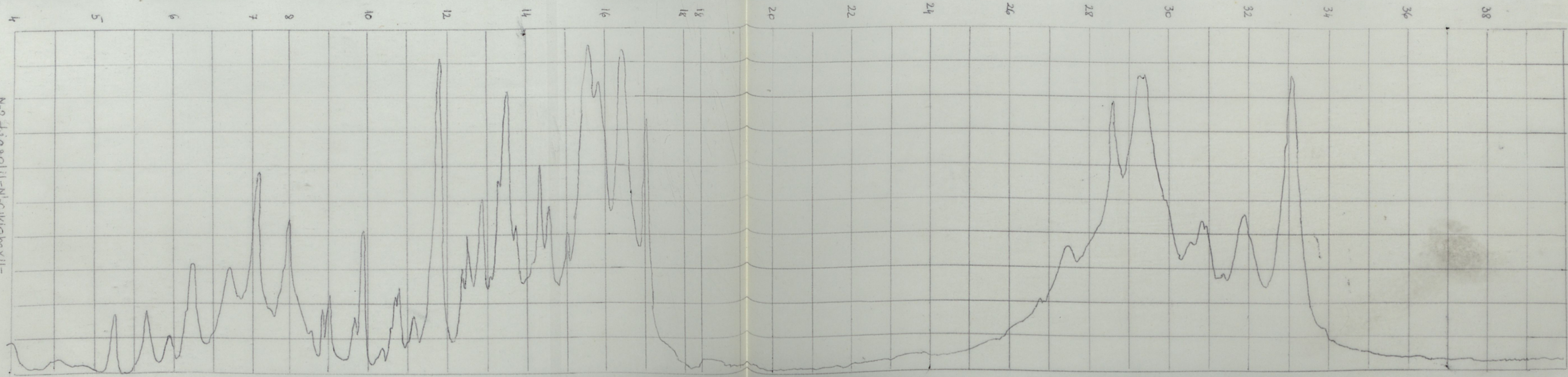
IX.sz. szinkép:

N-2-flazoli-N-benzil-
sukcinamid



X.sz. szinkép:

N-2-thiazolyl-N'-cyclohexyl-
sarcosinamide



9. Irodalom

1. Hantzsch: Liebigs Annalen der Chemie, 249, 1/1888/
2. Traumann: Liebigs Annalen der Chemie, 249, 31/1888/
3. Wibaut, Jansen H.E., Rec. trav. Chim., 53, 77/1934/
4. Pullman A, Netzer J., Bull. soc. chim. France 1948
5. Prijs B., Ostertag J., Erlenmeyer H., Helv. Chim. Acta 30, 1201 /1947/
6. Kaye and Parris, J. Am. Chem. Soc., 74, 2271 /1952/
7. Horrii, J. Pharm. Soc. Japan, 55, 21 /1935/
8. Meyer and Jacobson, Lehrbuch der Organischen Chemie, Band 2, Teil 3, p.8 /1920/
9. Bamberger, Ber., 24, 1758 /1891/
10. Erlenmeyer et al., Helv. Chim. Acta, 20, 204 /1937/
11. Erlenmeyer, Bauman and Sorkin, Helv. Chim. Acta, 31, 1978 /1948/
12. Schomaker and Pauling, J. Am. Chem. Soc. 61, 1769 /1939/
13. Dr. H. Dorn, Prof. Dr. G. Hilgetag und Prof. Dr. A. Rieche:
Konstitution und Bildung der Arylsulonyl Derivate von
Aminoheterocyclen. Angew. Chem. 16 /1961/
14. Bruchner: Szerves kémia III-1./Tankönyvkiadó, Budapest, 1964/
15. Angyal and Angyal, J. Chem. Soc. 1952, 1461, 2911
16. Bruchner: Szerves kémia I-1./Tankönyvkiadó, Budapest, 1961/
17. Bruchner: Szerves kémia II./Tankönyvkiadó, Budapest, 1955/
18. Organikum /Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1967/
19. Jensen K.A., Thorsteinson Th., Dansk, Tids. Farm. 15, 41 /1941/
20. Masters E.J. Bogert M.T., J. Am. Chem. Soc. 64, 7212 /1942/
21. Hoggarth E., J. Chem. Soc. 1947, 110
22. Hyoro Tamijama, Skoji Takemra, and Bompei Jasui, Japan J. Pharm.
E. Chem. 26, 102 /1954/

23. Silvano Rossi, G. Chim. Ital. 85, 898 /1955/
24. B.G. Jasnitski, E.B. Dol'berg and G.I. Kovalenko, Med. Prom. S.S.S.R. 15, No. 6, 42 /1961/
25. Varga, Erdősiné, Péczely, Szűcs, A Pécsi Tanárképző Főisk. Tud. Közl. 1973, Ser. 6.
26. Schmelkes F.C. Rubin M., J. Am. Chem. Soc. 66, 1631 /1944/
27. Amerikanische Patente 2401522. C.A. 40, 5209.
28. L.M. Rice, E.E. Reid and C.H. Grogan, J. Org. Chem. 19, 884 /1954/
29. L.M. Rice, K.R. Scott, C.H. Grogan, J. Med. Chem. 1968, 11/1/183
30. Tsuda et al. J. Pharm. Soc. Japan, 60, 184, 462 /1940/
31. Wagner-Jauregg and Helmert, Ber., 75, 935 /1942/
32. Irving A. Kaye and Chester L. Parris, J. Org. Chem. 17, 737 /1952/
33. Erlenmeyer, Schmid and Kleiber, Helv. Chim. Acta, 25, 375 /1942/
34. Schenkel, Marbet and Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, 27, 1437/1944/
35. Erlenmeyer, Marbet and Schenkel, Helv. Chim. Acta, 28, 924 /1945/
36. Erlenmeyer and Morel, Helv. Chim. Acta, 28, 924 /1945/
37. Boon, J. Chem. Soc. 1945, 601
38. Jones, Robinson and Strachan, J. Chem. Soc. 1946, 87
39. Mory and Schenkel, Helv. Chim. Acta, 33, 405 /1950/
40. Erlenmeyer et al., Helv. Chim. Acta, 31, 1342 /1948/
41. Auwers, Mayer, Liebigs Annalen der Chemie, 309, 326
42. Hjelt, J., 1887, 1530
43. Laurent, Gerhardt, Liebigs Annalen der Chemie, 68, 27
44. Menschutkin, Liebigs Annalen der Chemie, 162, 182
45. Erdőy-Gruz, Schay: Elméleti fizikai kémia I./Tankönyvkiadó, Budapest, 1962/
46. Fodor: Szerves kémia II./Tankönyvkiadó, Budapest, 1960/
47. Holly-Sohár: Infravörös spektroszkópia /Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1968/

Tartalomjegyzék:

	Oldal:
1. Bevezetés	1.
2. Irodalmi áttekintés	3.
2.1. A 2-aminotiazol	3.
2.2. Az aminok acilezhetősége	6.
2.3. A 2-acilaminotiazolok	10.
2.4. A tiazolkarbonsavak amidjai	18.
3. Kísérleti eredményeim	22.
3.1. A vegyületek előállítása savkloridon keresztül	22.
3.1.1. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav előállítása a 2-aminotiazol acilezésével	22.
3.1.2. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav előállítása gyűrűsárással	25.
3.1.3. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav reakciója tionilkloriddal	29.
3.1.4. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsavklorid reak- ciója ammóniával és primer aminokkal	31.
3.2. A vegyületek előállítása N-2-tiazolil-szukcin- amidsav-metilészterből	34.
3.2.1. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészter előállítása N-2-tiazolil-szukcinamidsavból és N-2-tiazolil-szukcinamidsavkloridból	34.
3.2.2. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészter előállítása gyűrűsárással	37.
3.2.3. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészter ammonolízise és aminolízise	39.
4. A kísérletek leírása	41.

	Oldal:
4.1. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav előállítása	41.
4.1.1. 2-aminotiazolból és borostyánkősavanhidridből	41.
4.1.2. Gyűrűzárással	42.
4.2. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsavklorid előállítása	43.
4.3. N-2-tiazolil-N'-szubsztituált szukcinamidok elő- állítás N-2-tiazolil-szukcinamidsavkloridból	44.
4.4. Az N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metilészter előállítása	47.
4.4.1. N-2-tiazolil-szukcinamidsavból	47.
4.4.2. N-2-tiazolil-szukcinamidsavkloridból	48.
4.4.3. Gyűrűzárással	48.
4.5. Az N-2-tiazolil-N'-szubsztituált szukcinamidok előállítása N-2-tiazolil-szukcinamidsav-metil- észterből	49.
5. A vegyületek azonosítása	52.
5.1. Az elemanalízis eredményei	53.
5.2. Olvadáspont, keverékolvadáspont mérés	54.
5.3. Molekulasúly meghatározás	54.
5.4. Papírkromatográfiás vizsgálatok	55.
5.5. Infravörös spektroszkópiai felvételek	55.
6. Összefoglalás	61.
Táblázatok	63.
7. Irodalom	77.
Tartalomjegyzék	79.