

ÜBER EINIGE DERIVATE VON α BZW β BZW γ THIOPYRIDINOYLCYCLOHEXYLAMIDE

V. Prisaganeć-Aleksić, K. Risteska und F. Anastasova

Chemisches Fakultät — Universität „Kiril und Metodij“ — Skopje

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, Vertreter einer bisher völlig unerforschten Klasse von Thioamiden, der Acetyl bzw. Thiazolderivate von α bzw. β bzw. γ -Thiopyridinoylcyclohexylamide, die als Analoge der Thiopyridinoylamide von chemischem und biologischem Interesse sind.

Bei Anwendung der gleichen Methode konnten wir zur Schmelzpunktbestimmung der entsprechenden Amide (Tabelle I) mit Phosphor(x)sulfid in trockenen Lösungsmitteln feststellen, dass α bzw. β bzw. γ -Pyridinoylcyclohexylamide im Vergleich zu anderen Pyridinolamiden schwerer aktiv sind. Sie verlangen besonderer Arbeitsbedingungen (langes Erwärmen, grössere Menge Lösungsmittel und Phosphor(x)sulfid). Die Thioamide (Tabelle II) konnten in kleinerer Ausbeute (40—45%) Rohprodukt dargestellt werden. Sie sind in reinem Zustand gut kristallisierende Substanzen, die im Wasser unlöslich, jedoch in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln allgemein gut löslich sind.

Nach der Reaktion mit Essigsäureanhydrid bzw. Acetylchlorid 8, 9 wurden die α bzw. β bzw. γ -Thiopyridinoylcyclohexylamide in N-Acetylderivate (Tabelle III) dargestellt.

Durch Erwärmen mit verdünnter wässriger Natriumhydroxid und 20% Kaliumcyanid (III) wurden die α bzw. β bzw. γ -Thiopyridinoylcyclohexylamide in entsprechende Thiazolderivate (Tabelle IV) dargestellt.

EXPERIMENTALLER TEIL

(Die Schmelzpunkte (S_{imp}) sind nicht korrigiert)

α bzw. β bzw. γ -Pyridinoylcyclohexylamide

In eine Pyridin-Lösung von 2,84 g (0,025 Mol) Cyclohexylamin wurde im Laufe von 45—50 Minuten tropfenweise 3,54 g (0,025 Mol) α bzw. β bzw.

γ -Pyridinoylchlorid 11—13 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde, nach Beendigung der Reaktion, ins Eiswasser gegossen. Das ausgeschiedene rohe Produkt wurde nach Filtrieren und Trocknen aus einem geeigneten Lösungsmittel gereinigt.

α bzw β bzw γ -Thiopyridinoylcyclohexylamide

In der warmen Lösung von α bzw β bzw γ -Pyridinoylcyclohexylamide in trockenem Pyridin bzw Dioxan wurde gepulvertes Phosphor(x)sulfid portionsweise zugefügt und das Gemisch 50—70 Minuten unter Rückfluss gekocht. Danach wurde 6 bis 8 fache Menge Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Rohprodukt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Wenn sich das Rohprodukt als nicht kristallisationsfähig erweist, wurde es mehrmals mit Benzol ausgezogen. Den vereinigten Benzolextrakten wurden kleine Menge Petroläther zugegeben. Das gebildete Produkt wurde abgesaugt und getrocknet.

N-acetyl- α bzw β bzw γ -thiopyridinoylcyclohexylamide

In eine Pyridinlösung von 0,001 Mol α bzw β bzw γ -Thiopyridinoylcyclohexylamid wurde tropfenweise 0,01 Mol Essigsäureanhydrid bzw Acetylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann ins Eiswasser gegossen. Das Rohprodukt wurde filtriert mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Die Reinigung konnte durchs Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt werden.

β - α -bzw- β -bzw- γ -bzw-Pyridinoyl)-cyclohexyl-thiazol

In eine Natronlaugeung von 0,2 bis 0,3 Mol α bzw β bzw γ -thiopyridinoylcyclohexylamide wurden durch Erwärmen 70 ml 207 Kaliumeisen (III)cyanid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Der erhaltene Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

Tabelle I.

 α , bzw β bzw γ — Pyridinoyl — cyclohexylamide



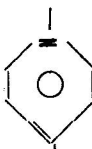
No	R	Ausbeute (Rohprodukt)	Farbe kristallform	Schmp C	Summen Formel	Anal. %C	Ber/Get %H	%N	IR — Spektren V (NH cm) V CO
1.		75	drappe Nadeln	107—108	$C_{12}H_{16}N_2O$	70,65 70,70	7,91 7,94	13,73 13,70	3250 1635
2.		82	tarbloße Platten	130—131	$C_{12}H_{16}N_2O$	70,65 70,62	7,91 7,88	13,73 13,75	3280 1640
3.		81	drappe kristalle	141—142	$C_{12}H_{16}N_2O$	70,65 70,69	7,91 7,91	13,73 13,76	3280 1650

Tabelle II

 α bzw β bzw γ — Thiopyridinoyl — cyclohexylamide

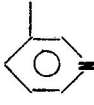
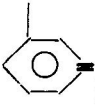
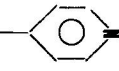
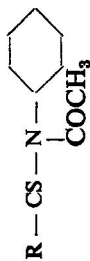

N	R	Ausbeute % (Rohprodukt)	Farbe kristallform	Schmp C	Anal	Ber % C	Get %H	%N	IR %N	Spektren V(-NH)cm
4.		40	gelbe Kristalle	138—139	$C_{12}H_{16}N_2S$	65,51 56,55	7,33 7,09	12,73 12,75	3150	685
5.		43	gelbe Nadeln	175—176	$C_{12}H_{16}N_2S$	65,51 65,58	7,33 7,30	12,73 12,69	3180	685
6.		49	gelbe Nadeln	167—168	$C_{12}H_{16}N_2S$	65,51 65,50	7,33 7,34	12,73 12,80	3200	700

Tabelle III

 α bzw β bzw γ -N-Acetyl - thiopyridinoyl - cyclohexylamide




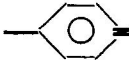
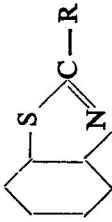
N	R	Ausbeute % (Rohprodukt)	Farbe kristallform	Schmp. C	Summen Formel	Anal %C	Ber/Get H%	%N
7.		85	orange Prismen	123—124	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$	64,18 64,21	6,93 6,95	10,69 10,66
8.		87	rot e Nadeln	152—153	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$	64,18 64,15	6,93 6,90	10,69 10,71
9.		92	dunkel rote Platten	157—158	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$	64,18 64,17	6,93 6,96	10,69 10,63

Tabelle IV

2 — (α bzw β bzw γ — Pyridinoyl) — cyclohexyl — thiazol

N	R	Ausbeute % (Rohprodukt)	Farbe kristallform	Schmp C	Summen Formel	Anal %C	Ber/Get. %H	N% N%
11.		89	farblose kristalle	115—116	$C_{12}H_{14}N_2S$	66,11 66,07	6,47 6,50	12,85 12,80
12.		95,4	drappe Platten	164—165	$C_{12}H_{14}N_2S$	66,11 66,19	6,47 6,42	12,85 12,78
13.		96	lange drappe Nadeln	148—149	$C_{12}H_{14}N_2S$	66,11 66,14	6,47 6,51	12,85 12,81

LITERATUR

1. H. Weber, W. Aumüller, R. Weyer and K. Muth, S. African Pat., 6, 706, 091 (1968); Chem. Abstr. 70,57462 (1969).
2. E. M. Bavin, D. J. Drain, M. Seiler and D. RE. Seymonr. J. Pharm. Pharmacol, 4,844 (1952).
3. T. S. Gardner, E. Wenis and J. Lee, J. Org. Chem., 19, 753 (1954).
4. R. I. Meltzer, A. D. Lewis and J. A. King, J. Am. Chem. Soc., 77, 4062 (1955)..
5. J. Scydel, Chemotherapia, 5, 46 (1962).
6. E. Klingsberg and Pappa, J. Am. Chem. Soc., 76, 127 (1951).
7. V. Aleksić und M. Mikoloska, Prilozi, X2, na MANU 37 (1978).
8. M. Jančevska und V. Prisaganec, God. zbornik na PMF, 24, 73 (1974).
9. M. Jančevska und V. Prisaganec, God. zbornik na PMF, 21, 59 (1971).
10. P. Jacobson, Ber., 19, 1067 (1886).
11. E. Späth und H. Spitzer, Ber., 59, 1481 (1926).
12. E. Späth und H. Spitzer, Ber., 59, 1474 (1926).
13. E. Späth und H. Spitzer, Ber., 59, 1479, 1484 (1926).

Некои деривати на α односно β односно γ -тиопиридиноил-циклохексил-ламмидите

В. Присаѓанец-Алексиќ, К. Ристеска и Ф. Анастасова

Хемиски факултет Универзитет „Кирил и Методиј“ — Скопје

Резиме

Целта на оваа работа беше да се синтетизираат ацетилни и тиазолни деривати на α односно β односно γ -тиопиридиноиламидите, кои како аналози на типиридиноиламидите се хемиски и физиолошки активни супстанции.

Од соодветни пиридиноил хлориди и циклохексилламин добиени се α односно β односно γ -пиридиноилциклохексиланилиди (Табела I).

Во реакција со фосфор (X) сулфид во присуство на сув органски растворувач (диоксан или пиридин) пиридиноилциклохексиланилидите минуваат во соодветни α односно β односно γ -тиопиридиноилциклохексиланилиди (Табела II).

Со ацетирање на α односно β односно γ -тиопиридиноилциклохексиланилидите со анхидрид на оцетна киселина односно ацетил хлорид се добиваат соодветни N-ацетилтиодеривати (Табела III).

При дејство на воденоалкален раствор од калиевферицијанид се добиваат соодветни тиазол деривати (Табела IV).