

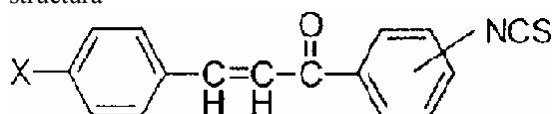
Invenția se refera la un nou procedeu de obținere a izotiocianatochalconelor, care servesc ca materie prima la sinteza unor noi chalcone de uz medicinal, cosmetic etc. La chalcone au fost depistate proprietăți antibacteriale, anticanceroase, antivirale, sint active contra malariei, contra unor fungi etc.

Izotiocianatochalconele pot fi grefate prin grupa izotiocian pe substraturi polimerice ce contin grupe amino libere (substraturi cheratinoase, copolimeri cu verigi de vinilamina, aminostiren ș.a.). Legându-se covalent de substrat, ele comunica materialului nu numai culoare, proprietăți antibacteriale, dar și o deosebită rezistență la tratamente umede.

Este cunoscut procedeu de obținere a chalconelor prin condensarea aldehydelor aromatice cu acetofenona și derivații ei în prezență de baze alcaline. Condensarea se realizează în dizolvanți organici, mai frecvent în etanol, la temperatura de 10-25°C. Randamentul chalconelor depinde mult de natura substituienților și poziția lor în nucleele aromatice și constituie 10-98%. Acesta este mai ridicat în cazul substituienților electronoacceptori (halogen, nitro), iar în cazul substituienților electronodonori (NH₂, N(CH₃)₂, OCH₃) nu depășește 60% [1].

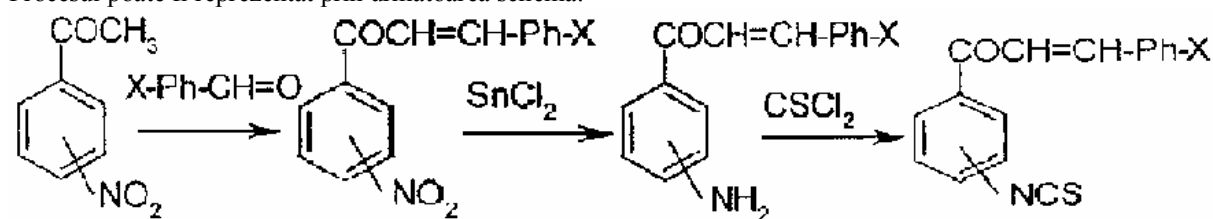
Dezavantajul acestui procedeu constă în faptul că el nu poate fi aplicat la sinteza izotiocianatochalconelor prin condensarea directă a aldehydelor aromatice cu izotiocianatoacetofenonele. Grupa izotiocian, posedând o reactivitate deosebită, se modifică ireversibil în condițiile de reacție.

Mai apropiat după esența tehnică și rezultatul obținut este procedeu de obținere a izotiocianatochalconelor (prototip) cu structura



unde X=N(CH₃)₂, CH₃O, CH₃, H, F, Cl, Br, CN, NO₂ [2]. Aldehidele aromatice se condensează cu 3-nitro sau 4-nitroacetofenone în soluție alcoolică de hidroxid de sodiu (10%) la un raport molar al reagenților 1:1:1. Randamentul nitrochalconelor constituie 76-97%. Acestea se reduc cu SnCl₂ în amino-chalcone (62-82%), care se tratează în soluție de clorofom sau dicloretan cu exces de tiofosgen. Se obțin izotiocianatochalcone cu un randament de 64-85%.

Procesul poate fi reprezentat prin următoarea schema:



Dezavantajele acestui procedeu sint urmatoarele:

a) sinteza dificilă a 4-nitroacetofenonei inițiale care se obține din stiren [3] în patru etape, cu un randament ce nu depășește 40%; randamentul mic este cauzat de etapa de nitrare, când se formează izomerii orto, meta și para greu izoloabili.

b) utilizarea tiofosgenului toxic complica tehnologia și conduce la cheltuieli suplimentare.

Problema pe care o rezolva prezența invenției constă în elaborarea unui procedeu de obținere a izotiocianatochalconelor ce asigură o creștere a randamentului și simplifică procesul tehnologic fără utilizarea de tiofosgen.

Esența invenției constă în elaborarea unui procedeu de obținere a izotiocianatochalconelor prin tiocarbonilarea amino-chalconelor cu tiofosgen, caracterizat prin aceea că în calitate de agenți de tiocarbonilare se utilizează 1,1-dimetil-3-(3- și 4-acetilfenil)tioureele, care prin condensare cu aldehidele aromatice formează intermediari N,N-dimetiltioureido-chalcone, de la care se elimină dimetilamina prin încălzire cu reagenți de dezaminare: acizi minerali (H₂SO₄, HCl în dioxan) sau anhidridă acetică pentru substraturi cu substituenți N,N-dialchilamino (în benzen, toluen), la un raport molar al reagenților 1:1.

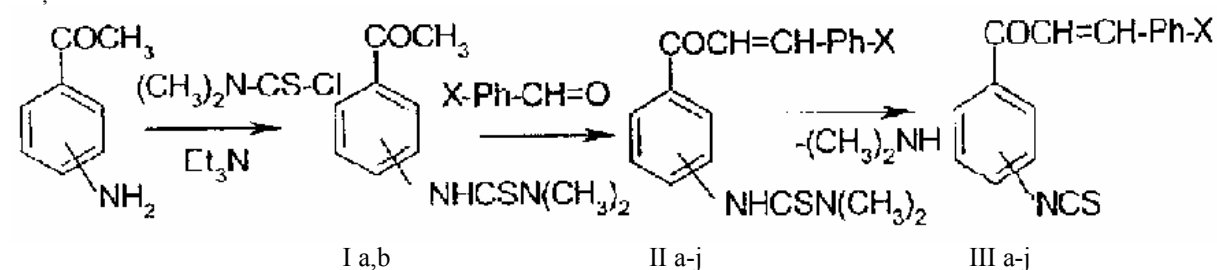
Rezultatul tehnic obținut constă în simplificarea procesului tehnologic prin excluderea tiofosgenului nociv și mărirea randamentului de 1,2-3 ori.

Rezultatul tehnic este condiționat de schimbarea agentului de tiocarbonilare și succesiunii etapelor de sinteză a intermediarilor, inclusiv a etapei de tiocarbonilare a aminoacetofenonelor.

Conform invenției dezavantajele menționate ale prototipului se înlătură prin utilizarea unor agenți de tiocarbonilare mai accesibili, care sporesc randamentul meta-izotiocianatochalconelor de ~1,2 ori, iar a izomerilor-para de 2-3 ori.

Descrierea procedurii

Obținerea izotiocianatochalconelor se efectuează conform schemei:



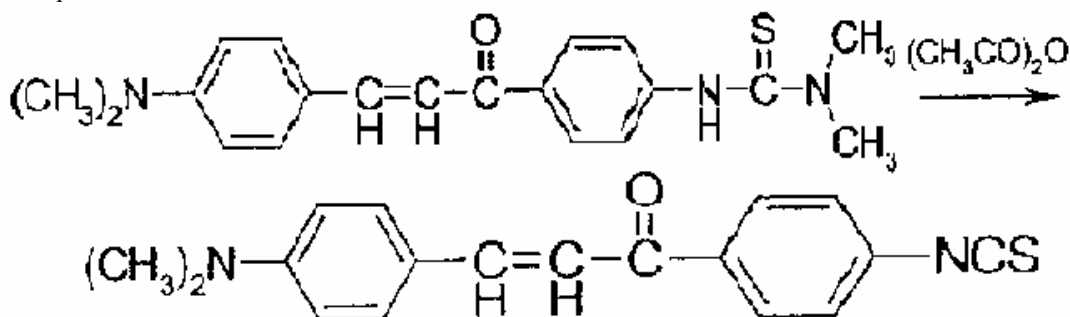
Sinteza 4-aminoacetofenonei decurge în două etape: acetilarea acetanilidei, care este un produs industrial, ieftin și hidroliza 4-acetilaminoacetofenonei. Randamentele acestor intermediari constituie 90-95%.

N,N-Dimetiltiocardonilarea 3- și 4-aminoacetofenonelor deasemenea se realizează ușor, în condiții blinde după un procedeu cunoscut, când randamentele 1,1-dimetil-3-(3- și 4-acetilfenil)tioureele (I) depășesc 90%.

Condensarea acetofenonelor Ia,b cu aldehidele aromatice ce conțin substituieți ($X=C1, Br, NO_2$) decurge normal cu randamente mari în mediu bazic (NaOH, KOH) la un raport molar al reagenților 1:1:1.1-1.3. Rezultate mai bune se obțin atunci, cind la acetofenonele Ia,b dizolvate într-o cantitate minimă de dimetilformamidă se adaugă soluția alcoolică de bază alcalină, apoi aldehidele la temperatura de 5-10°C. Amestecul reactant se lasă la temperatura camerei 24-36 ore. Neutralizarea bazei se face cu acid clorhidric -5%, iar N,N-dimetiltioureidochalconele Iia-j cazute după filtrare, spalare cu apă și uscare, se tratează în dioxan cu acid sulfuric concentrat la un raport molar 1:1. La încălzire (2-3 ore) chalconele Iia-j elimină dimetilamina, care se depune sub forma de clorură de dimetilamoniu. În continuare se regenerează dioxanul, aplicând presiune redusă, iar izotiocianatochalconele IIIa-j se extrag cu benzen și se purifică prin recristalizare sau cromatografiere pe silicagel.

Condensarea acetofenonelor Ia,b cu 4-N,N-dimetilamino- și 4-metoxibenzaldehidele catalizată de baze decurge insuficient cu formare de compuși secundari. Rezultate bune se obțin la condensarea acestor aldehide cu acetofenonele Ia,b la un raport molar 1:1 în acid clorhidric concentrat, când temperatura se ridică treptat de la 20°C la 60°C. Sfirșitul reacției se determină cromatografic pe silufole după consumul aldehidelor. După neutralizarea acidului cu hidroxid de sodiu, chalconele Iia-b se filtrează, se spală cu apă și se usucă. În stare brută sînt utilizate la obținerea izotiocianatochalconelor respective.

Transformarea chalconelor Iib-j în izotiocianatochalcone IIIb-j se realizează cu acid sulfuric în dioxan cum a fost descris deja, iar eliminarea dimetilaminei de la chalcona Iia se realizează la încălzire în benzen cu anhidrida acetică la un raport molar 1:1:



Sfirșitul reacției se determină cromatografic pe silufole după consumul N,N-dimetiltioureidochalconei Iia care are un Rf mai mic (eluent: benzen-hexan 1:1) decît izotiocianatochalcona III a respectivă.

Caracteristicile N,N-dimetiltioureidochalconelor Iia-j sînt incluse în tabelul nr. 1, iar a izotiocianatochalconelor IIIa-j în tabelul nr.2.

Exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1

a) Se amestecă 1.11 g (0.005 mol) 1,1-dimetil-3-(4-acetilfenil)tiouree în 3 ml dimetilformamidă cu 0.34 g (0.006 mol) hidroxid de potasiu în 4 ml etanol. La soluția racită la 5°C se adaugă sub agitare soluția de 0.7 g (0.005 mol) 3-clorbenzaldehydă dizolvată în 3 ml etanol. Temperatura se urcă treptat pînă la 15°C. Amestecul reactant se lasă la temperatura camerei timp de ~24 ore, iar sfirșitul reacției se determină cromatografic în strat subțire, ce demonstrează dispariția aldehidei (silufole, eluent - benzen). Amestecul se neutralizează pînă la pH=7 cu soluție de 5% acid clorhidric și se răcește. După filtrare și uscare se obțin 1.7 g 3-clor-4'-N,N-dimetiltioureidochalcona brută, care se folosește la următoarea etapa.

b) La produsul obținut (1.7 g) se adaugă soluția formată din 0.27 ml acid sulfuric concentrat ($\rho=1.84 \text{ g/cm}^3$) și 4 ml dioxan. Amestecul se încălzește la 80-85°C timp de -1.5 ore, iar sfirșitul reacției se determină cromatografic, urmărind dispariția chalconei (silufole, eluent - benzen). În timpul reacției se observă precipitarea sulfatului de dimetilamoniu, insolubil în dioxan. Dizolvantul se distilă la baia de apă sub presiune redusă. 3-cloro-4'-izotiocianatochalcona se extrage de citeva ori cu benzen la încălzire, pînă cînd extractul devine incolor. Extractele se unesc, soluția se concentrează, se filtrează printr-un strat de silicagel, care se spală cu benzen, apoi se distilă solventul. Se obțin 1.2 g (80% față de aldehidă) 3-cloro-4'-izotiocianatochalcona III d.

Exemplul 2

a) Se amestecă 1.11 g (0.005 mol) 1,1-dimetil-3-(3-acetilfenil)tiouree în 3 ml dimetilformamidă cu 0.34 g (0.006 mol) hidroxid de potasiu în 4 ml etanol. Se adaugă 0.76 (0.005 mol) 4-nitrobenzaldehydă în 6 ml etanol și se efectuează sinteza conform ex.1. Se obțin 1.75 g 4-nitro-3'-N,N-dimetiltioureidochalcona, care în continuare se transformă în izotiocianatochalcona respectivă III j.

b) La produsul obținut (1.75 g) se adaugă soluția formată din 0.27 ml acid sulfuric concentrat ($\rho=1.84 \text{ g/cm}^3$) și 4 ml dioxan. Amestecul se încălzește -1.5 ore, iar produsul de reacție se elimină și se purifică conform ex.1. Se obțin 1.53 g (95% față de aldehidă) 4-nitro-3'-izotiocianatochalcona III j.

Exemplul 3

a) Amestecul format din 0.75 (0.005 mol) 4-N,N-dimetilaminobenzaldehidă, 1.11 g (0.005 mol) 1,1-dimetil-3-(4-acetilfenil)tiouree și 3 ml acid clorhidric concentrat (36%) se încălzește lent pînă la temperatura de 60°C, apoi se menține această temperatură -0.5 ore, pînă se dizolvă tot precipitatul. Sfîrșitul reacției se determină cromatografic după neutralizarea probei și extragerea ei cu benzen (silufol, eluent: benzen-hexan).

Amestecul reactant se neutralizează la început cu hidroxid de sodiu, spre sfîrșit cu soluție concentrată de hidrogenocarbonat de sodiu, apoi precipitatul se extrage cu cloroform. Soluția se usuca cu sulfat de sodiu anhidru, se filtrează, se spala sulfatul cu cloroform și se distilă dizolvantul. Se obțin 1.75 g 4-N,N-dimetilamino-4'-N,N-dimetiltioureidochalcona (IIa) brută care în etapa următoare este transformată în izotiocianatocalcona (IIIa) respectivă.

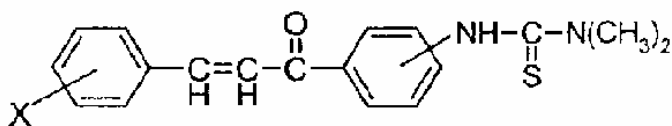
b) Produsul obținut (1.75 g) se dizolvă în 6 ml benzen, se adaugă 0.51 g anhidrida acetică și amestecul se fierbe 2 ore. Soluția benzenică se spală cu apă, apoi cu soluție apoasă de hidrogenocarbonat de sodiu și se usucă cu sulfat de sodiu anhidru. Se distilă o parte din benzen, se adaugă hexan (1:1) și soluția se filtrează printr-un strat de silicagel și se spală adsorbentul cu hexan. Se obțin 1.4 g (92% față de alchida inițială).

Exemplul 4

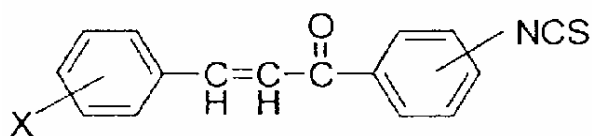
a) La soluția ce conține 1.11 g (0.005 mol) 1,1-dimetil-3-(4-acetilfenil)tiouree în 4 ml dimetilformamidă se adaugă 0.5 ml acid clorhidric concentrat de 36%.

Tabelul 1 Caracteristica N,N-dimetiltioureidochalconelor cu formula generală: II a-j

Tabelul 2 Caracteristica izotiocianatocalconelor cu formula generală: III a-j



Index	Substituenți		p.t., °C	Rf	Spectre ¹ H-RMN 5, ppm (DMSO)				Randament (brut), %
	X	NHCSN(CH ₃) ₂			Benzen: Acetonă	(N(CH ₃) ₂)	NH IH,s	Chal-CH 10H m	
IIa	4-	4'	165-167	0.53	3.47	9.28	6.68-8.12	2.99 6H,s	95
IIb	4-OCH ₃	4'	160-161	0.55	3.32	9.29	6.95-8.15	3.45 3H,s	80
IIc	H	4'	168-170	0.57	3.30	9.31	7.16-8.24		91
IId	3-Cl	4'	146-150	0.63	3.29	9.36	7.35-8.15		99
IIE	4-Br	4'	188-190	0.60	3.32	9.29	7.53-8.16		88
IIf	3-NO ₂	4'	172-174	0.55	3.30	9.34	7.38-8.22		90
IIg	4-NO ₂	4'	186-190	0.56	3.32	9.29	7.55-8.32		98
IIh	H	3'	185-190	0.60	3.41	9.33	7.41-8.18		66
IIi	4-Br	3'	178-180	0.64	3.31	9.32	7.52-8.18		97
IIj	4-NO ₂	3'	185-188	0.56	3.32	9.35	7.54-8.36		90



Index	Substituenți		p.t., °C	Rf	Spectre IR, cm ⁻¹		Randament %
	X	NCS			vc=o	VNCS	
IIIa	4-N(CH ₃) ₂	4'	134-136	0.18	1620	2085	92
IIIb	4-OCH ₃	4'	137-138	0.35	1626	2090	72
IIIc	H	4'	124-125	0.47	1626	2095	95
IIId	3-Cl	4'	138-141	0.65	1630	2100	80
IIIe	4-Br	4'	135-138	0.63	1650	2120	79
IIIf	3-NO ₂	4'	157-160	0.32	1630	2105	87
IIIg	4-NO ₂	4'	135-136	0.30	1660	2140	95
IIIh	H	3'	107-108	0.58	1624	2100	65
IIIi	4-Br	3'	148-150	0.44	1630	2110	95
IIIj	4-NO ₂	3'	164-165	0.63	1650	2120	83

La amestecul format se picură prin agitare 0.68 g (0.005 mol) aldehydă anisică și se menține la temperatura camerei 4 ore. Sfirșitul reacției se determină cromatografic pe silufole, urmărind consumul aldehydei anisice. Acidul se neutralizează cu soluție de hidrogenocarbonat de sodiu, amestecul se racește, iar produsul solid se filtrează și se usucă. Se obțin 1.64 g 4-metoxi-4'-N,N-dimetiltioureidochalcona IIb care prin eliminarea dimetilaminei este transformată în 4-metoxi-4'-izotiocianatochalcona IIIb.

c) La produsul obținut (1.64 g) se adaugă soluția formată din 0.25 ml acid sulfuric concentrat în 4 ml dioxan. Amestecul se încălzește la 80-85°C, iar produsul de reacție se elimină și se purifică conform ex.1. Se obțin 1,0 g (72% față de aldehyda) 4-metoxi-4'-izotiocianatochalcona IIIb.

În mod analog se obțin și alte N,N-dimetiltioureidochalcone IIa-j și izotiocianatochalcone IIIa-j (tabelul nr.1, nr.2). Atât chalconele IIa-j, cât și chalconele IIIa-j prezintă substanțe cristaline, colorate de la galben deschis până la galben-oranj. N,N-dimetiltioureidochalconele pot fi recristalizate din alcool sau amestec de alcool și dimetilformamidă. Structura lor este confirmată prin sinteza respectivă și de spectrele ¹H-RMN (tabelul nr.1).

Chalconele IIIa-j sînt mai puțin polare și se recristalizează din hexan, amestec de hexan și benzen, iar cele cu grupa nitro - din acetonă. Punctele de topire ale izotiocianatochalconelor obținute conform procedurii propuse (tabelul nr.2) coincid cu punctele de topire menționate în prototip [3]. Benzile de absorbție care apar în spectrele IR în diapazonul 2085-2140 cm⁻¹ (ν ncs) după eliminarea dimetilaminei deasemenea confirmă trecerea structurilor IIa-j în IIIa-j.