

4-АЛКОКСИБЕНЗИЛИЗОТИОЦИАНАТЫ И НЕКОТОРЫЕ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

А. А. АРОЯН, Т. Р. ОВСЕПЯН и П. Р. АКОПЯН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 2 VII 1968

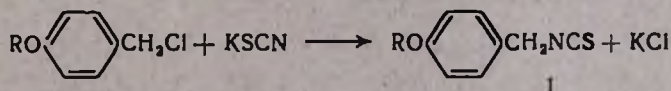
С целью синтеза замещенных гуанидинов разработан метод получения 4-алкоксибензилизотиоцианатов, основанный на взаимодействии 4-алкоксибензилхлоридов с роданистым калием. Для идентификации изотиоцианатов они были переведены в соответствующие производные тиомочевины. Получены также производные тиомочевины, содержащие алифатические и гетероциклические радикалы. Проверена возможность превращения производных тиомочевины в дизамещенные гуанидины десульфированием двуокисью свинца.

Табл. 3, библиограф. ссылок 7.

Продолжая ранее начатое исследование [1] замещенных гуанидинов, мы предприняли разработку нового метода синтеза изотиоцианатов и, в частности, 4-алкоксибензилизотиоцианатов. Изотиоцианаты, помимо того, что представляют самостоятельный интерес для биологических испытаний [2], являются также хорошими промежуточными соединениями при синтезе замещенных гуанидинов и производных тиомочевины.

Общепринятым методом получения изотиоцианатов является взаимодействие первичных аминов с сероуглеродом в присутствии хлоругольного эфира или фосгена. Однако, этот метод имеет недостатки, связанные с токсичностью исходных продуктов, а иногда и с малодоступностью соответствующих первичных аминов. Нами разработан новый способ получения 4-алкоксибензилизотиоцианатов, который устраняет вышеуказанные недостатки и обеспечивает высокие выходы конечных продуктов.

В качестве исходных веществ при этом применяются 4-алкоксибензилхлориды [3] и роданистый калий

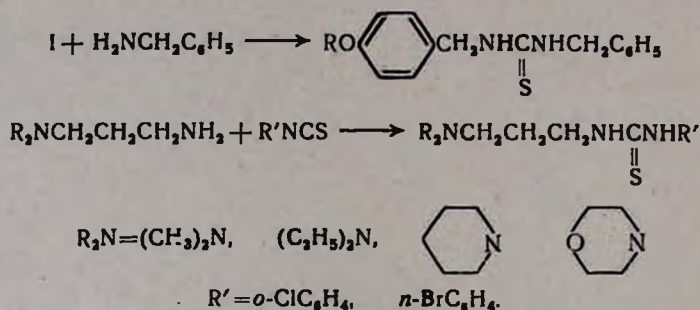


$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{изо-C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{изо-C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{изо-C}_5\text{H}_{11}.$

Реакция проводится в среде диметилформамида при 40—60°. При проведении аналогичной реакции [4] были получены тиоцианаты, которые были переведены в соответствующие изотиоцианаты только

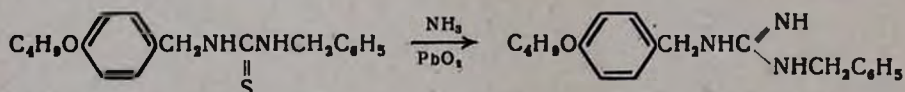
после изомеризации, происходящей при 200°. Проведенные нами опыты показали, что последующее нагревание полученных нами соединений при температуре 200° приводит к высококипящим веществам, которые при перегонке разлагаются. Очевидно, у нас тоже образуются 4-алкоксибензилтиоцианаты, которые изомеризуются уже при температуре 40–60°. Подтверждением наличия группировки $—N=C=S$ являлось превращение полученного 4-метоксибензилизо-тиоцианата действием бензиламина в производное тиомочевины, физико-химические свойства которого хорошо совпадают с литературными данными [5].

Так как производные тиомочевины представляют самостоятельный интерес как противотуберкулезные, антигистаминные и гипогликемические соединения [6], было интересно получить тиомочевины взаимодействием изотиоцианатов с некоторыми алифатическими и гетероциклическими первичными аминами:



С другой стороны, указанные амины были введены в реакцию с ароматическими изотиоцианатами, имеющими в бензольном кольце атом галогена в качестве заместителя.

Нами была проверена также возможность превращения полученных производных тиомочевины в дизамещенные гуанидины де-сульфированием тиомочевины двуокисью свинца в присутствии аммиака



В литературе аналогичная реакция описана в двух работах [7], согласно которым гуанидины получают с достаточно высокими выходами. Проведенные нами опыты не подтвердили эти результаты как на наших соединениях, так и при повторении одной реакции из указанных работ. Опыты проводили как в запаянных трубках в присутствии метанольного раствора аммиака, так и в обычных условиях, при перемешивании с непосредственным пропусканием аммиака. Мы варьировали также длительность нагревания и количество двуокиси свинца. Хроматографическим изучением реакционной смеси и последующим разделением полученного продукта на колонке с окисью алюминия доказано, что производное гуанидина образуется, но с ма-

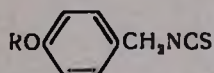
лым выходом. Чистота и индивидуальность полученного гуанидина доказана хроматографией на пластинке с окисью алюминия.

Экспериментальная часть

4-Алкоксибензилизотиоцианаты. Смесь 0,1 моля 4-алкоксибензилхлорида, 100 мл диметилформамида, 9,7 г (0,1 моля) роданистого калия при перемешивании нагревают при 40–60° в течение 4 часов. Затем реакционную смесь охлаждают до –10° и добавляют 50 мл безводного ацетона. Выпавший осадок отфильтровывают и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы полученных 4-алкоксибензилизотиоцианатов приведены в таблице 1.

Таблица 1



R	Выход, %	Т. кип., °C	Молекулярная формула	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		Анализ, %			
						найдено	вычислено	N		S	
								найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	76,8	141–143/1,5	C ₈ H ₉ NOS	1,5872	1,5868	52,04	50,31	7,46	7,82	17,63	17,88
C ₂ H ₅	70,4	151–152/2	C ₁₀ H ₁₁ NOS	1,1280	1,5819	57,19	54,93	7,08	7,25	16,45	16,59
C ₃ H ₇	72,1	163–164/2	C ₁₁ H ₁₃ NOS	1,0967	1,5668	61,73	60,55	6,52	6,76	15,53	15,46
изо-C ₃ H ₇	73,7	158–160/1,5	C ₁₁ H ₁₃ NOS	1,0955	1,5686	61,95	60,55	6,54	6,76	15,21	15,46
C ₄ H ₉	64,5	156–160/1	C ₁₂ H ₁₅ NOS	1,0801	1,5660	66,85	65,16	6,36	6,33	14,32	14,49
изо-C ₄ H ₉	68,0	157–160/1	C ₁₂ H ₁₅ NOS	1,0720	1,5576	66,56	65,16	6,27	6,33	14,27	14,49
C ₅ H ₁₁	67,1	179–181/1,5	C ₁₃ H ₁₇ NOS	1,0697	1,5540	70,57	69,78	6,02	5,95	13,58	13,62
изо-C ₅ H ₁₁	69,2	173–175/1	C ₁₃ H ₁₇ NOS	1,0709	1,5580	70,86	69,78	5,74	5,95	13,28	13,62

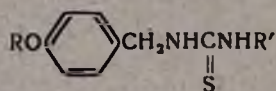
N-(4-Алкоксибензил) - N'-бензилтиомочевины. К теплому раствору 0,01 моля 4-алкоксибензилизотиоцианата в 8 мл этанола добавляют 0,01 моля амина, растворенного в 8 мл этанола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 2 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Выходы, данные элементарного анализа и некоторые физико-химические константы приведены в таблице 2.

N-(*n*-Бромфенил или *o*-хлорфенил)-N'-аминопропилтиомочевина. Получены вышеописанным методом. Выходы, данные элементарного анализа и физико-химические свойства приведены в таблице 3.

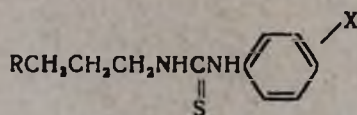
N-(*n*-Бutoксибензил)-N'-бензилгуанидин. В стеклянную трубку помещают 0,82 г (0,0025 моля) N-(*n*-бутоксибензил)-N'-бензилтиомочевины, 1,2 г (0,005 моля) двуокиси свинца, 10 мл насыщенного метанольного раствора аммиака и после запаивания содержимое трубки

Таблица 2



R	R'	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %			
					N		S	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	67,7	105—107	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ OS	9,48	9,78	11,30	11,19
C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	66,8	88—90	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ OS	9,61	9,33	10,87	10,68
C ₃ H ₇	CH ₂ C ₆ H ₅	61,5	75—76	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ OS	9,06	8,91	10,02	10,20
изо-C ₃ H ₇	CH ₂ C ₆ H ₅	67,5	128—130	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ OS	8,96	8,91	10,29	10,20
C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₅	70,0	116—118	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ OS	8,78	8,53	10,02	9,76
изо-C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₅	61,4	85—86	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ OS	8,58	8,53	10,14	9,76
C ₆ H ₁₁	CH ₂ C ₆ H ₅	82,3	115—117	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ OS	8,46	8,18	8,99	9,36
изо-C ₆ H ₁₁	CH ₂ C ₆ H ₅	74,7	76—77	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ OS	7,98	8,18	9,67	9,36
C ₄ H ₉	CH ₃	60,0	84—85	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ OS	11,37	11,11	12,44	12,69
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	57,6	69—70	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ OS	10,46	10,52	11,79	12,03
CH ₃	γ-N-пиперидилпропил	57,4	43—45	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ OS	12,89	13,07	9,59	9,97

Таблица 3



R	X	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %					
					Cl		Br		S	
					найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
(CH ₃) ₂ N—	p-Br	77,1	157—158	C ₁₃ H ₁₈ BrN ₃ S	—	—	24,85	25,26	9,89	10,14
(C ₂ H ₅) ₂ N—	p-Br	70,7	115—116	C ₁₄ H ₂₂ BrN ₃ S	—	—	22,94	23,24	9,10	9,34
N-пиперидил	p-Br	76,0	130—132	C ₁₅ H ₂₂ BrN ₃ S	—	—	22,63	22,43	9,43	8,99
N-морфолил	p-Br	67,4	118—120	C ₁₄ H ₂₀ BrN ₃ OS	—	—	22,76	22,30	8,91	8,95
(CH ₃) ₂ N—	o-Cl	60,5	120—122	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ S	13,36	13,06	—	—	12,08	11,79
(C ₂ H ₅) ₂ N—	o-Cl	63,5	83—85	C ₁₄ H ₂₂ ClN ₃ S	12,16	11,84	—	—	10,86	10,69
N-пиперидил	o-Cl	68,5	107—108	C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ S	11,79	11,38	—	—	10,01	10,28
N-морфолил	o-Cl	63,2	—*	C ₁₄ H ₂₀ ClN ₃ OS	10,49	10,67	—	—	10,09	10,21

* Маслообразное соединение.

нагревают на водяной бане в течение 12 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и хроматографируют на колонке с окисью алюминия; элюируют системой эфир—петролейный эфир (3:1). Выход

20,00%; т. пл. 115—117°. R_f 0,57, хроматограммы на пластинке с окисью алюминия II.

4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼԻԶՈՅԻՈՑԻԱՆԱՏՆԵՐ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՄԻ ՔԱՆԻ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Հ. Ա. ՀԱՐՈՑԱՆ, Բ. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ և Պ. Ռ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ

Ա. մ փ ո փ ո լ մ

Տեղակալված նոր գուանիդիններ ստանալու նպատակով մշակված է իզոթիոցիանատների սինթեզի տարբերակ՝ 4-ալկօքսիբենզիլքլորիդների և կալիումի ռոդանատի փոխազդմամբ, Այս եղանակը բացառում է ալիպիսի թունավոր նյութերի կիրառումը, ինչպիսիք են՝ ֆոսգենը, ծծմբածխածինը, քլորկարբոնաթթվի էսթերը և ապահովում է ռեակցիայի պրոդուկտի բարձր ելքեր, Ստացված 4-ալկօքսիբենզիլիզոթիոցիանատները նուրբակաճանցելու նպատակով նրանցից՝ բենզիլամինի հետ փոխազդելու ճանապարհով ստացված են թիոմիդանյութի համապատասխան ածանցյալներ, Դանի որ վերջիններս ինքնուրույն կենսաբանական հետաքրքրություն են ներկայացնում, ուստի ստացված են նաև հետերոցիկլիկ և տեղակալված թիոմիդանյութեր:

Ստացված թիոմիդանյութերի ածանցյալներից մեկի վրա ստուգված է կապարի օքսիդի ներկայությամբ ծծմբազրկելու ճանապարհով նրանց՝ երկտեղակալված գուանիդինի փոխարկելու հնարավորությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Арм. хим. ж., 21, 696 (1968). Т. Р. Овсепян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 21, 858 (1968).
2. Патент ФРГ, 1,148,540 (1963); [С. А.; 60, 2825Д (1954)].
3. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Научные труды, ЕГУ (хим. серия), 36, 21 (1952); А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Изв. АН АрмССР, ХН, 13, 275 (1960).
4. E. Cherbiller, G. Weber, G. Wyss, J. Rablnowitz, Helv. Chim. Acta, 48, 1031 (1965).
5. A. Kjaer, R. Gmelin, R. B. Jensen, Acta Chem. Scand., 10, 26 (1956).
6. P. C. Elsmann, E. A. Konopka, R. L. Mayer, Am. Rev. Tuberc., 70, 121 (1954); [С. А., 49, 6456g (1955)]; С. Г. Фрудман, ЖОХ, 23, 278 (1953); S. S. Tluort, A. Swaroop, J. Ind. Chem. Soc., 38, 245 (1941); [С. А., 55, 21135c (1961)].
7. P. N. Bhargavo, P. Ram, Ind. J. Chem., 4, 95 (1966); [С. А., 64, 17567g (1966)]; Английский патент, 1,040,542 (1966); [С. А., 66, 237 (1967), 2358n].