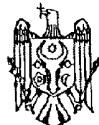




MD 2985 G2 2006.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2985** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) Int. Cl.: *C07C 331/16* (2006.01)
C07C 331/28 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2004 0244 (22) Data depozit: 2004.10.04	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2006.02.28, BOPI nr. 2/2006
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: BARBĂ Nicanor, MD; LUCHIȚA Gheorghe, MD; BARBA Alic, MD; VIERU Roman, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) **Procedeu de obținere a izotiocianatochalconelor**

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la procedeele de obținere a izotiocianatochalconelor, care pot fi utilizate în calitate de precursori pentru sinteza unor chalcone de uz medicinal sau cosmetic.

Procedeul revendicat include condensarea 1,1-dimetil-3-(3- sau 4-acetilfenil)tioureelor cu aldehide aromatice substituie, cu obținerea N,N-dimetiltioureidochalconelor care se dezaminea-

2

ză într-un solvent inert la încălzire cu acizi minerali (H₂SO₄, HCl în dioxan) sau cu anhidridă acetică (în benzen sau toluen), luați, respectiv, în raport echimolar.

Revendicări: 1

5

10

MD 2985 G2 2006.02.28

Descriere:

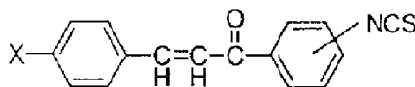
Invenția se referă la un nou procedeu de obținere a izotiocianatochalconelor, care servesc ca materie primă la sinteza unor noi chalcone de uz medicinal, cosmetic etc. La chalcone au fost depistate proprietăți antibacteriene, anticanceroase, antivirale, sunt active contra malariei, contra unor fungi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

Izotiocianatochalconele pot fi grefate prin grupa izotiocian pe substraturi polimerice ce conțin grupe amino libere (substraturi cheratinoase, copolimeri cu verigi de vinilamină, aminostiren ș.a.). Legându-se covalent de substrat, ele comunică materialului nu numai culoare, proprietăți antibacteriene, 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 prezența bazelor alcaline. Condensarea se realizează în dizolvanți organici, mai frecvent în etanol, la temperatura de 10...25°C. Randamentul chalconelor depinde mult de natura substituenților și poziția lor în nucleele aromatice și constituie 10...98%. Acesta este mai ridicat în cazul substituenților electronoacceptori (halogen, nitro), iar în cazul substituenților electronodonori (NH₂, N(CH₃)₂, OCH₃) nu depășește 60% [1].

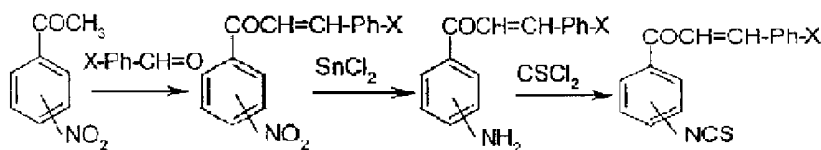
Dezavantajul acestui procedeu constă în faptul că el nu poate fi aplicat la sinteza izotiocianatochalconelor prin condensarea directă a aldehydelor aromatice cu izotiocianatoacetofenonele. Grupa izotiocian, posedând o reactivitate deosebită, se modifică ireversibil în condițiile de reacție.

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



unde X=N(CH₃)₂, CH₃O, CH₃, H, F, Cl, Br, CN, NO₂ [2]. Aldehydele 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 aminochalcone (62...82%), care se tratează în soluție de cloroform sau dicloretan cu exces de tiofosgen. Se obțin izotiocianatochalcone cu un randament de 64...85%.

Procesul poate fi prezentat prin următoarea schemă:



Dezavantajele acestui procedeu sunt următoarele:

- sinteza dificilă a 4-nitroacetofenonei inițiale care se obține din stiren în patru etape, cu un randament ce nu depășește 40% și este cauzat de etapa de nitrare, când se formează izomerii orto-, meta- și para- greu izolabili;
- utilizarea tiofosgenului toxic complică tehnologia și conduce la cheltuieli suplimentare.

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

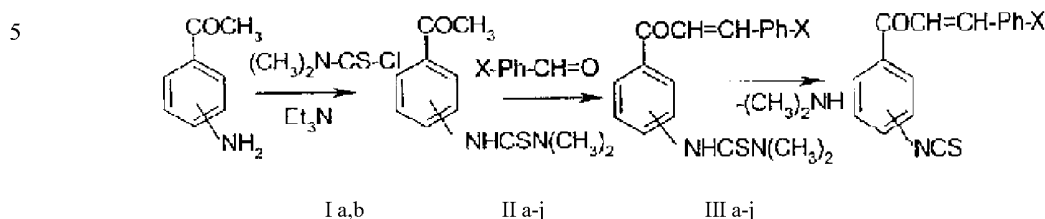
Esena invenției constă aceea că procedeu de obținere a izotiocianatochalconelor include condensarea 1,1-dimetil-3-(3- sau 4-acetilfenil)tioureeleor cu aldehyde aromatice substituie, cu obținerea N,N-dimetiltioureidochalconelor, care se dezaminează într-un solvent inert la încălzire cu acizi minerali (H₂SO₄, HCl în dioxan) sau anhidridă acetică (în benzen sau toluen), luați, respectiv, în raport echimolar.

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

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

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

Obținerea izotiocianatochalconelor se efectuează conform schemei:



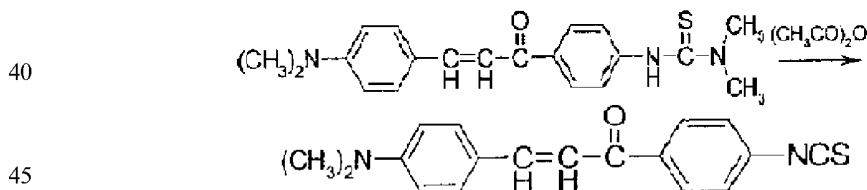
Sinteza 4-aminoacetofenonei decurge în două etape: acetilarea acetanilidei, care este un produs industrial, ieftin și hidroliza 4-acetilaminoacetofenonei. Randamentele acestor intermediari constituie 90...95%.

15 N,N-dimetiltiocarbonilarea 3- și 4-aminoacetofenonelor de asemenea se realizează ușor, în condiții blânde după un procedeu cunoscut, când randamentele 1,1-dimetil-3-(3- și 4-acetilfenil)tioureelor (I) depășesc 90%.

Condensarea acetofenonelor Ia,b cu aldehydele aromatice ce conțin substituenți ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$) 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, când la acetofenonele Ia,b dizolvate într-o cantitate minimă de dimetilformamidă se adaugă soluția alcoolică de bază alcalină, apoi aldehydele la temperatura de 5...10°C. Amestecul reactant se lasă la temperatura camerei timp de 24...36 ore. Neutralizarea bazei se face cu acid clorhidric de aproximativ 5%, iar N,N-dimetiltioureidochalconele IIa-j sedimentate, după filtrare, spălare cu apă și uscare, se tratează în dioxan cu acid sulfuric concentrat la un raport molar de 1:1. La încălzire (2...3 ore) chalconele IIa-j elimină dimetilamina, care se depune sub formă 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.

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

30 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 anhidridă acetică la un raport molar de 1:1:



Sfârșitul reacției se determină cromatografic pe silufol după consumul N,N-dimetiltioureidochalconei IIa, care are un R_f mai mic (eluent : benzen-hexan 1:1) decât izotiocianatochalcona IIIa respectivă.

50 Caracteristicile N,N-dimetiltioureidochalconelor IIa-j sunt incluse în tabelul nr. 1, iar ale izotiocianatochalconelor IIIa-j în tabelul nr. 2.

MD 2985 G2 2006.02.28

5

Exemple de realizare a invenției

5 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 răcită 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 până la 15°C. Amestecul reactant se lasă la temperatura camerei timp de aproximativ 24 ore, iar sfârșitul reacției se determină cromatografic în strat subțire, ce demonstrează dispariția aldehidei (silufol, eluent - benzen). Amestecul se neutralizează până la pH=7 cu soluție de acid clorhidric de 5% și se răcește. După filtrare și uscare se obțin 1,7 g 3-clor-4'-N,N-dimetiltioureidochalconă brută, care se folosește la următoarea etapă.

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 sfârșitul reacției se determină cromatografic, urmărind dispariția chalconei (silufol, eluent - benzen). În timpul reacției se observă precipitarea sulfatului de dimetilamoniu, insolubil în dioxan. Dizolvantul este distilat pe baia de apă sub presiune redusă. 3-cloro-4'-izotiocianatochalcona se extrage de câteva ori cu benzen la încălzire, până când extractul devine incolor.

Extracțele se unesc, soluția se concentrează, se filtrează printr-un strat de silicagel, care se spală cu benzen, apoi se distilează solventul. Se obțin 1,2 g (80% față de aldehidă) 3-cloro-4'-izotiocianatochalcona IIIId.

20 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-dimetiltioureidochalconă, care în continuare se transformă în izotiocianatochalcona respectivă IIIj.

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 aproximativ 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'-izotiocianatochalconă IIIj.

Exemplul 3

a) Amestecul format din 0,75 g (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 până la temperatura de 60°C, apoi se menține această temperatură aproximativ 0,5 ore, până se dizolvă tot precipitatul. Sfârșitul 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 sfârșit cu soluție concentrată de hidrogenocarbonat de sodiu, apoi precipitatul se extrage cu cloroform. Soluția se usucă cu sulfat de sodiu anhidru, se filtrează, se spală sulfatul cu cloroform și se distilează dizolvantul. Se obțin 1,75 g 4-N,N-dimetilamino-4'-N,N-dimetiltioureidochalconă (IIa) brută care în etapa următoare este transformată în izotiocianatochalcona (IIIa) respectivă.

b) Produsul obținut (1,75 g) se dizolvă în 6 ml benzen, se adaugă 0,51 g de anhidridă 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 distilează 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 aldehida 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%. La amestecul format se picură prin agitare 0,68 g (0,005 mol) aldehidă anisică și se menține la temperatura camerei 4 ore. Sfârșitul reacției se determină cromatografic pe silufol, urmărind consumul aldehidei anisice. Acidul se neutralizează cu soluție de hidrogenocarbonat de sodiu, amestecul se răcește, iar produsul solid se filtrează și se usucă. Se obțin 1,64 g 4-metoxi-4'-N,N-dimetiltioureidochalconă IIb, care prin eliminarea dimetilaminei este transformată în 4-metoxi-4'-izotiocianatochalcona IIIb.

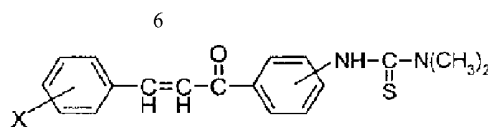
c) La produsul obținut (1,64 g) se adaugă soluția formată din 0,25 ml acid sulfuric concentrat în 4 ml dioxan. Amestecul se încălzește la 80...85°C, iar produsul de reacție se elimină și se purifică conform ex.1. Se obțin 1,0 g (72% față de aldehidă) 4-metoxi-4'-izotiocianatochalconă IIIb.

Tabelul 1. Caracteristica N,N-dimetiltioureidochalconelor cu formula generală:

55

60

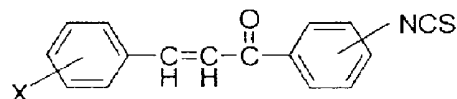
MD 2985 G2 2006.02.28



IIa-j

Index	Substituenți		p.t., °C	R _f Benzen: Acetonă 2:1	Spectre ¹ H-RMNδ, ppm (DMSO)				Randa- ment (brut), %
	X	NHCSN (CH ₃) ₂			N(CH ₃) ₂ 6H,s	NH 1H,s	Chal-CH 10H,m	X	
IIa	4-(CH ₃) ₂	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
IIIf	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

Tabelul 2. Caracteristica izotiocianatochalconelor cu formula generală:



IIIa-j

Index	Substituenți		p.t., °C	R _f Benzen	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

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 sunt 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 propus (tabelul nr. 2) coincid cu punctele de topire menționate în cea mai apropiată soluție. Benzile de absorbție care apar în spectrele IR în diapazonul 2085...2140 cm⁻¹ (ν NCS) după eliminarea dimetilaminei de asemenea confirmă trecerea structurilor IIa-j în IIIa-j.

MD 2985 G2 2006.02.28

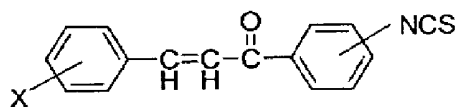
7

(57) Revendicare:

Procedeu de obținere a izotiocianatochalconelor cu formula generală:

5

10



15

unde $X=(CH_3)_2N$, OCH_3 , H , Cl , Br , NO_2 , care include condensarea 1,1-dimetil-3-(3- sau 4-acetil-fenil)tioureelelor cu aldehydă aromatică substituită, cu obținerea N,N-dimetiltioureidochalconei, care se dezaminează într-un solvent inert la încălzire cu acid mineral sau anhidridă acetică, luați, respectiv, în raport echimolar.

(56) Referințe bibliografice:

1. W. Davey, J. R. Gwilt. Chalcones and related compounds. Journal of chemical society. Part 1. 1957, p. 73-78
2. M. Dzurilla, P. Kristian. Isothiocyanates and their syntetic producers. Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 1969, V.35, N2, p. 145-151

Șef secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

CIOCÎRLAN Alexandru

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2004 0244		
(22) Data depozit: 2004.10.04		
(51) ⁸ : Alți indici de clasificare: Titlul : Procedeu de obținere a izotiocianatoalconelor (71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : a) limba română: izotiocianatochalcone, condensare, dezaminare. b) limba engleză. Isothiocyanatochalcones, condensation, dezamination.		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
MD baza de date 1994-2004 EA buletine oficiale SU colecția de certificate de autor 1970-1991 Int. Cl. ⁸		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
	1. W. Davey, J. R. Gwilt. Chalcones and related compounds. Journal of chemical society. Part 1. 1957, 73-78	1
	2. M. Dzurilla, P. Kristian. Isothiocyanates and their syntetic producers. Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 1969, V.35, N 2, p.145-151	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		
Examinatorul		