

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

239396
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 161/04

(22) Prihlášené 09 07 84
(21) [PV 5310-84]

(40) Zverejnené **15 05 85**

(45) Vydané 15 06 87

[75]

Autor vynálezu

GONDA JOZEF RNDr.; KRISTIAN PAVOL prof. ing. DrSc., KOŠICE;
ŠIPOŠ JÁN RNDr., MODRA

[54] 2-Acyloxyetylizotiokyanáty a spôsob ich prípravy

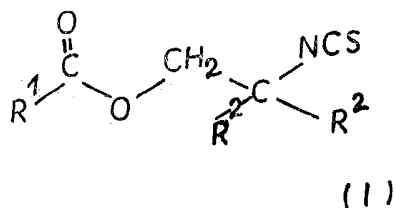
1

2

Vynález opisuje jednostupňovú syntézu 2-acyloxyetylizotiokyanátov reakciou tiofosgénu s Δ^2 -oxazolínmi v prostredí organického voľného sa nemiešajúceho rozpúšťadla v prítomnosti bázičkých činidiel v rozmedzí teplôt 0—30 °C.

Látky sa vyznačujú vysokou účinnosťou voči kvasinkám a pliesňam.

Vynález sa týka 2-acyloxyetylizotiokyanátov obecného vzorca I

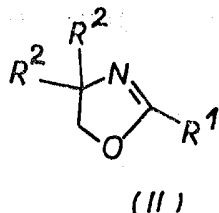


kde

R¹ značí vodík, metyl, etyl, propyl, izopropyl, fenyl alebo benzyl
a R² značí vodík metyl.

Látky a spôsob ich prípravy podľa vynálezu nie sú doteraz v literatúre opísané.

Podstata spôsobu prípravy látok podľa vynálezu spočíva v tom, že Δ²-oxazolíny obecného vzorca II



kde

R¹ a R² značí to isté ako vo vzorci I reagujú s tiofosgénom v prostredí organického s vodou sa nemiešajúceho rozpúšťadla, výhodne v chloroforme, 1,2-dichlóretáne alebo metylénchloride, za prítomnosti vody a bážických činidiel ako uhličitan vápenatý, uhličitan barnatý, uhličitan sodný v rozmedzí teplôt 0 až 30 °C.

Výhoda spôsobu prípravy látok podľa vynálezu spočíva v tom, že syntézy sú jednoduché a získavajú sa produkty v dobrých výťažkoch a čistote.

V ďalšom je predmetný vynález objasnený v príkladoch prevedenia, hoci sa na tieto vôbec neobmedzuje.

Príklad 1

Príprava 2-benzoyloxyetylizotiokyanátu

K suspenzii 8 g uhličitanu vápenatého v 60 ml vody a 5,75 g tiofosgénu v 50 ml chloroformu sa za intenzívneho miešania prikvapáva 7,35 g 2-fenyl-Δ²-oxazolínu v 30 ml chloroformu pri 0—5 °C v priebehu 15 minút. Po pridaní celého množstva 2-fenyl-Δ²-oxazolínu sa reakčná zmes vyberie z chladiaceho kúpeľa a mieša sa ešte 3 h pri laboratórnej teplote. Chloroformová vrstva sa potom oddelí, vysuší síranom horečnatým a chloroform sa oddestiluje. Zvyšok sa čistí frakčnou destiláciou vo vákuu. 2-Benzoyloxyetylizotiokyanát destiluje pri 122—124 °C a tlaku 1,3 kPa.

Príklad 2

Príprava 2-acetyloxyetylizotiokyanátu

K suspenzii 10 g uhličitanu barnatého v 100 ml vody a 11,5 g tiofosgénu v 50 ml dichlórmétanu sa za intenzívneho miešania pri laboratórnej teplote prikvapáva 8,5 g 2-metyl-Δ²-oxazolínu v 50 ml dichlórmétanu v priebehu 30 minút. Po dvoch hodinách miešania sa oddelená chloroformová vrstva vysuší bezvodým chloridom vápenatým a produkt sa získa frakčnou destiláciou pri 59—61 °C/1,3 kPa.

Príklad 3

Príprava 1,1-dimetyl-2-propionyloxyetylizotiokyanátu

K 5,75 g tiofosgénu v 40 ml 1,2-dichlóretánu sa za miešania prikvapáva 6,36 g 2-etyl-4,4-dimetyloxazolínu v 20 ml 1,2-dichlóretánu. Získaný roztok sa v priebehu 10 minút pridá k intenzívne miešanej suspenzii 12 g uhličitanu vápenatého v 80 ml vody pri laboratórnej teplote. Po troch hodinách miešania sa vrstva 1,2-dichlóretánu oddelí, vysuší bezvodým chloridom vápenatým a 1,2-dichlóretán sa oddestiluje. Zvyšok sa prečistí vákuovou destiláciou. 1,1-Dimetyl-2-propionyloxyetylizotiokyanát destiluje pri 62—64 °C/0,2 kPa.

Príklad 4

K 5,75 g tiofosgénu v 30 ml chloroformu sa za miešania prikvapáva 9,46 g 2-benzyl-4,4-dimetyloxazolínu v 30 ml chloroformu. Získaný chloroformový roztok sa v priebehu 15 minút pridá k intenzívne miešanej suspenzii 15 g uhličitanu barnatého v 100 ml vody pri laboratórnej teplote. Po štyroch hodinách miešania sa chloroformová vrstva oddelí, vysuší bezvodým chloridom vápenatým a produkt sa získa frakčnou destiláciou pri 105—110 °C a tlaku 0,2 kPa.

Fyzikálno-chemické vlastnosti a elementárne analýzy látok podľa vynálezu sú uvedené v tabuľke 1.

Hodnoty antimikrobiálnej účinnosti látok vzorca I sú uvedené v tabuľke 2.

Antibakteriálna účinnosť bola posudzovaná na kultúrach *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*. K bakte-

riálnej suspenzii v bujóne ($OD_{575\text{ nm}}^{1\text{ cm}} = 0,25$)

boli pridané roztoky izotiokyanátov v dimetylsulfoxide tak, že výsledná koncentrácia izotiokyanátov kolísala v rozpätí $1 \cdot 10^{-6}$ až $1 \cdot 10^{-3}$ mol dm⁻³. Koncentrácia dimetylsulfoxidu reprezentovala 1 %.

Baktérie boli 48 hodín staticky inkubované pri 37 °C, pričom bol v 12 hodinových intervaloch sledovaný denzitometrický rast.

Na základe spektrofotometrických údajov bola určená minimálna inhibičná koncentrácia MIC, čiže najmenšia koncentrácia inhibítora, ktorá ešte úplne zabrzdila rast.

Protikvasinková účinnosť bola analogicky sledovaná na *Candida albicans* a *Saccharomyces cerevisiae* až na to, že ako kultivačné médium slúžila syntetická pôda Vita [Hroncová M., Drobnica L.: Induction of mycelial type of development in *Candida albicans* by low glucose concentration, *Mycopathologia* **76**, 83—86 (1981)] a rast bol sle-

dovaný pri 28 °C 48 hodín. Inhibítor bol pridávaný k suspenzii kvasiniek o $OD_{575\text{ nm}}^{1\text{ cm}} = 0,15$.

Spôsob charakterizácie antifungálnej účinnosti (*Aspergillus niger*) je opísaný v práci Drobnica L. a kol.: Antifungal activity of isothiocyanates and related compounds., *Appl. Microbiol.* **15**, 701—709 (1967). Kultivácia sa uskutočňovala staticky v Czapek-Doxovom médiu pri 28 °C počas 48 hodín.

Tabuľka 1
Fyzikálno-chemické vlastnosti a elementárne analýzy látok všeobecného vzorca I

R ₁	Zlúčenina R ₂	Výťažok (%)	T. v. [°C, 1,3 kPa] [°C, 0,2 kPa] *	Vzorec (M. h.)	CO ^a NCS	Vypočítané/Zistené			
						% C	% H	% N	% S
C ₆ H ₅	H	50	122—124	C ₁₀ H ₉ NO ₂ S [207,2]	1720	57,59	4,38	6,76	15,44
CH ₃	H	46	59—61	C ₅ H ₇ NO ₂ S [145,1]	1736	58,03	4,37	6,61	15,57
CH ₃	CH ₃	40	52—53*	C ₇ H ₁₁ NO ₂ S [173,2]	2100	41,37	4,86	9,65	22,04
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	30	105—110*	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ S [249,3]	1740	41,33	5,01	9,32	21,87
C ₂ H ₅	CH ₃	69	62—64*	C ₈ H ₁₃ NO ₂ S [187,2]	2060	48,53	6,40	8,09	18,48
n-C ₃ H ₇	CH ₃	55	97—98*	C ₉ H ₁₅ NO ₂ S [201,2]	1735	48,46	6,54	8,11	18,36
izoC ₃ H ₇	CH ₃	68	98—99*	C ₉ H ₁₅ NO ₂ S [201,2]	2070	62,62	6,06	5,62	12,83
H	CH ₃	50	54—55*	C ₆ H ₉ NO ₂ S [159,2]	1740	62,54	6,03	5,66	12,91
					2065	51,31	7,00	7,48	17,08
					2075	53,70	7,51	6,96	15,89
					1730	53,64	7,54	6,93	16,02
					1730	45,27	5,70	8,80	20,09
					2070	45,32	5,64	8,57	19,89

^aHodnoty v cm⁻¹; merané v CHCl₃

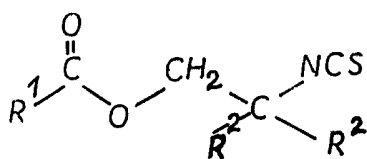
Tabuľka 2
Hodnoty antimikrobiálnej účinnosti látok všeobecného vzorca I

Látka		Baktérie		Plesne a kvasinky	
R ₁	R ₂	Bacillus subtilis	Staphylococcus aureus	Candida albicans	Saccharomyces cerevisiae
C ₆ H ₅	H	3 · 10 ⁻⁴	3 · 10 ⁻⁴	1,9 · 10 ⁻⁵	1,9 · 10 ⁻⁵
CH ₃	H	8,8 · 10 ⁻⁴	8,8 · 10 ⁻⁴	5,5 · 10 ⁻⁵	5,5 · 10 ⁻⁵
CH ₃	CH ₃	>7,4 · 10 ⁻⁴	>7,4 · 10 ⁻⁴	7,4 · 10 ⁻⁴	7,4 · 10 ⁻⁴
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	>5,1 · 10 ⁻⁴	>5,1 · 10 ⁻⁴	5,1 · 10 ⁻⁴	5,1 · 10 ⁻⁴
C ₂ H ₅	CH ₃	6,8 · 10 ⁻⁴	6,8 · 10 ⁻⁴	6,8 · 10 ⁻⁴	6,8 · 10 ⁻⁴
n-C ₃ H ₇	CH ₃	6,3 · 10 ⁻⁴	6,3 · 10 ⁻⁴	6,3 · 10 ⁻⁴	6,3 · 10 ⁻⁴
izoC ₃ H ₇	CH ₃	6,3 · 10 ⁻⁴	6,3 · 10 ⁻⁴	6,3 · 10 ⁻⁴	6,3 · 10 ⁻⁴
H	CH ₃	>8 · 10 ⁻⁴	>8 · 10 ⁻⁴	8 · 10 ⁻⁴	8 · 10 ⁻⁴

Hodnoty MIC sú uvádzané v mol · dm⁻³

PREDMET VYNÁLEZU

1. 2-Acyloxyetylizotiokyanáty všeobecného vzorca I



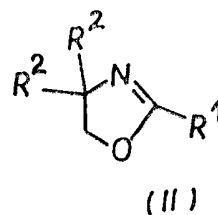
(I)

kde

R¹ znamená vodík, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, fenyl alebo benzyl a

R² znamená vodík, metyl.

2. Spôsob prípravy látok podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa Δ²-oxazolíny obecného vzorca II



(II)

kde R¹ a R² znamená to isté ako vo vzorci I, reagujú s tiofosgénom v prostredí organického s vodou sa nemiešajúceho rozpúšťadla, výhodne v chloroforme, 1,2-dichlóretáne alebo metylénchloride, za prítomnosti vody a bázičkých činidiel ako uhličitan vápenatý, uhličitan barnatý, uhličitan sodný v rozmedzí teplôt 0 až 30 °C.