

Tabelul 1

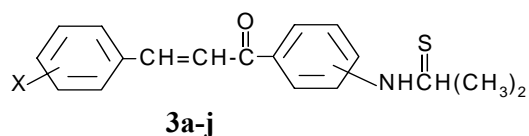
**Condițiile de interacțiune a 4-aminoacetofenonei (AAF) cu
disulfura de tetramiltiuram (DTMT) și randamentul reacției**

Nr. crt.	Raportul reagenților, moli			Timpul reacției, ore	Temperatura reacției, °C	Solventul	Rdt, %
	AAF	DTMT	CS ₂				
1	1	1	-	384	45	DMF	49
2	1	1	1	384	45	DMF	56
3	1	0,5	-	18	80	DMF	50
4	1	0,5*	-	18	80	DMF	85
5	1	0,5*	-	25	80	Dioxan	70
6	1	0,5*	-	7	90	Dioxan	72
7	1	0,5*	0,5	7	90	DMF	88
8	1	0,6*	0,5	7	90	DMF	92
9	1	0,7*	0,5	6	90	DMF	91
10	1	0,6*	0,5	10	90	Dioxan	77

* DTMT se adaugă în rate mici

Tabelul 2

Sinteza N,N-dimetiltioureidochalconelor (3a-j) la temperatura 5-20°C



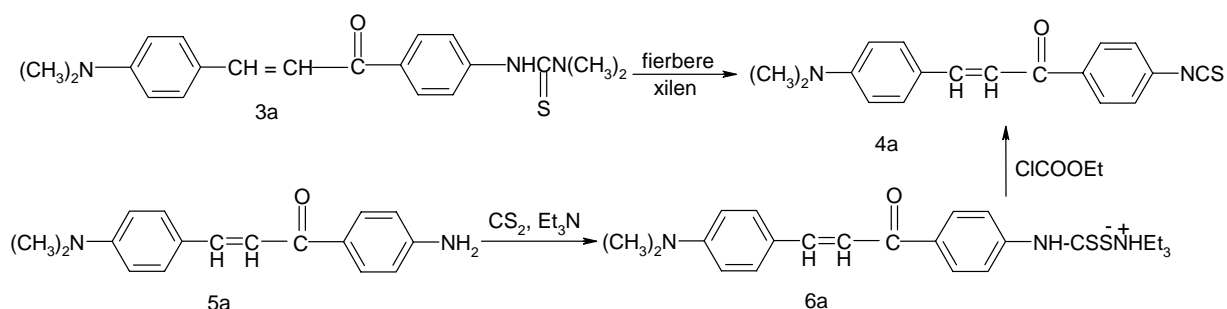
Index	Substituenți		Timpul reacției, ore	P, top., °C (cu descompunere)	Rf Benzen: acetona 2:1	Rdt, %
	X	-NH-C(=S) N(CH ₃) ₂				
3a	4- N(CH ₃) ₂	4'-	1	165-167	0,53	95
3b	4-OCH ₃	4'-	4	160-161	0,55	80
3c	H	4'-	3	168-170	0,57	91
3d	3-Cl	4'-	14	146-150	0,63	99
3e	4-Br	4'-	12	188-190	0,60	88
3f	3-NO ₂	4'-	5	172-174	0,55	90
3g	4-NO ₂	4'-	4	186-189	0,56	98
3h	H	3'-	8	185-188	0,60	66
3I	4-Br	3'-	10	178.180	0,64	97
3k	4-NO ₂	3'-	5	185-188	0,56	90

Caracteristicile chalconelor 3a-j obținute prin neutralizarea mediului reactant și recristalizarea lor din dimetilformamidă (sau amestec de DMF și etanol) sunt incluse în Tabelul 3.

Izotiocianatochalconele 4a-j au fost obținute cu randamente bune la tratarea chalconelor 3a-j cu diferiți reagenți cu caracter acid. Eliminarea dimetilaminei din molecula de chalconă 3a se realizează cu succes la fierberea cu anhidridă acetică în benzen, iar dezaminarea chalconelor 3b-f decurge mai eficient la încălzire în dioxan în prezență de acid sulfuric la un raport molar al reagenților 1:1. Caracteristica chalconelor 4a-j este redată în Tabelul 4.

Rezultate bune se obțin, de asemenea, la condensarea directă a 4-dimetilaminobenzaldehydei cu 4-izotiocianatoacetofenonă în cataliză acidă (HCl) la un raport molar al reagenților 1:1:2. Randamentul chalconei 4a constituie 91%.

Pentru 4-N,N-dimetiltioureido-4'-izotiocianatochalcona 4a au fost întreprinse încercări de obținere și în alte moduri, conform schemei:

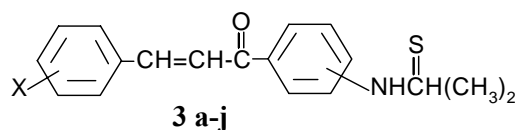


Pentru N-ariltiureele N,N-dialchilate este caracteristică reacția de dezaminare termică [14]. Cercetările noastre au demonstrat că chalcona 3a la încălzire în xilen elimină dimetilamină, dar randamentul izotiocianatochalconei 4a nu depășește 40%.

Metoda clasică [15] de transformare a aminochalconei 5a în izotiocianatochalconă 4a cu utilizare de sulfură de carbon și trietilamină dă rezultate insuficiente; la temperatura de 5-20°C, timp de 48 ore conținutul chalconei 6a este mic, iar la tratarea amestecului reactant cu clorformiat de etil se obțin numai urme de izotiocianatochalconă 4a.

Tabelul 3

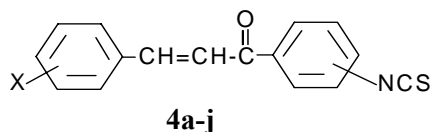
Analiza elementală și spectrală a N,N-dimetiltioureidochalconelor:



Index	Substituenți		Formula	Găsit/Calculat, %			Spectre H-RMN, δ , ppm (DMSO)		
	X	-NH-C=S N(CH ₃) ₂		C	H	N	N(CH ₃) ₂ 6H, s	NH 1H, s	Chal- CH 10 H, m
3a	4-N(CH ₃) ₂	4'-	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ OS	$\frac{67,90}{67,99}$	$\frac{6,48}{6,52}$	$\frac{11,98}{11,90}$	3,47	9,28	6,68 - 8,12
3b	4-OCH ₃	4'-	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	$\frac{67,14}{67,06}$	$\frac{5,94}{5,88}$	$\frac{8,37}{8,23}$	3,32	9,29	6,95 - 8,15
3c	H	4'-	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ OS	$\frac{69,52}{69,68}$	$\frac{5,88}{5,81}$	$\frac{9,04}{9,03}$	3,30	9,31	7,16 - 8,24
3d	3-Cl	4'-	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ OS	$\frac{62,82}{62,70}$	$\frac{4,92}{4,93}$	$\frac{9,81}{9,65}$	3,29	9,36	7,35 - 8,15
3e	4-Br	4'-	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₂ OS	$\frac{55,60}{55,53}$	$\frac{4,49}{4,37}$	$\frac{7,18}{7,20}$	3,32	9,29	7,53 - 8,16
3f	3-NO ₂	4'-	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	$\frac{60,75}{60,84}$	$\frac{4,86}{4,79}$	$\frac{71,96}{11,83}$	3,30	9,34	7,38 - 8,22
3g	4-NO ₂	4'-	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	$\frac{60,82}{60,84}$	$\frac{4,82}{4,79}$	$\frac{11,86}{11,83}$	3,32	9,29	7,55 - 8,32
3h	H	3'-	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ OS	$\frac{69,56}{69,68}$	$\frac{5,83}{5,81}$	$\frac{9,19}{9,03}$	3,41	9,33	7,41 - 8,18
3i	4-Br	3'-	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₂ OS	$\frac{55,81}{55,53}$	$\frac{4,32}{4,37}$	$\frac{7,32}{7,20}$	3,31	9,32	7,52 - 8,18
3j	4-NO ₂	3'-	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	$\frac{60,95}{60,84}$	$\frac{4,87}{4,79}$	$\frac{11,77}{11,83}$	3,32	9,35	7,54 - 8,36

Tabelul 4

Caracteristica izotiocianatocalconelor:



Index	Substituenți		P.t., °C	Rf (benzen)	Formula	Găsit / Calculat, %	Spectre IR, cm ⁻¹		Rdt, %
	X	NCS					Y _{C=O}	Y _{NCS}	
4a	4-N(CH ₃) ₂	4'-	136-138	0,18	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ OS	9,12 / 9,09	1620	2085	92
4b	4-OCH ₃	4'-	139-140	0,35	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂ S	4,80 / 4,75	1626	2090	72
4c	4 H	4'-	124-125	0,47	C ₁₆ H ₁₁ NOS	5,35 / 5,28	1626	2095	95
4d	3-Cl	4'-	139-141	0,63	C ₁₆ H ₁₀ ClNOS	4,58 / 4,67	1630	2100	80
4e	4-Br	4'-	138-140	0,63	C ₁₆ H ₁₀ BrNOS	4,02 / 4,07	1650	2120	79
4f	3-NO ₂	4'-	157-160	0,32	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	9,16 / 9,03	1630	2105	87
4g	4-NO ₂	4'-	135-136	0,30	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	9,24 / 9,03	1660	2140	95
4h	H	3'-	167-108	0,58	C ₁₆ H ₁₁ NOS	5,37 / 5,28	1624	2100	65
4i	4-Br	3'-	124-126	0,44	C ₁₆ H ₁₀ BrNOS	4,12 / 4,07	1630	2110	95
4j	4-NO ₂	3'-	164-165	0,63	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	9,16 / 9,03	1650	2120	83

3a, X = N(CH₃)₂, δ, ppm, 2,99, 6Hs; 3b, X = OCH₃, δ, ppm, 3,45, 3Hs;

Partea experimentală

1,1-Dimetil-3-(4-acetilfenil)tiourea 2a. Într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent se încălzește la 95°C amestecul format din 1,68 g (0,012 mol) 4-aminoacetofenonă, 0,46 g (0,006 mol) sulfură de carbon și 7 ml dimetilformamidă, la care se adaugă 2 g (0,0083 mol) disulfură de tetrametiluram (DTMT) în rate a câte 0,5 g timp de 4 ore. Încălzirea continuă încă 2-3 ore, până când placa cromatografică indică consumul total de DTMT. Amestecul reactant se lasă peste noapte la rece, apoi sedimentul se filtrează, iar solventul se distilează la presiune redusă la 80-85°C. Astfel, se obține un amestec de tiouree 2a și sulf. Sulful se extrage cu benzen (3×3 ml) la 80°C, iar tiourea puțin solubilă se filtrează. Din filtrat se distilează benzenul, iar produsul rămas se tratează cu acid clorhidric concentrat, în care se dizolvă tiourea 2a. Sulful insolubil se filtrează, iar soluția acidă se diluează cu apă și se răcește. Se mai obține o cantitate de tiouree 2a cu p.t. 175-177°C (cu descompunere) Rf = 0,50 (benzen : acetona 2:1). Rezultatele obținute în alte condiții sunt incluse în Tabelul 1.

Analogic a fost obținută 1,1-dimetil-3-(3-acetilfenil)tiourea, p.t. 184-186°C (cu descompunere), Rf = 0,52 (benzen : acetona 2:1).

4-Dimetilamino-4'-dimetiltioureidoalcona 3a. Amestecul format din 0,75 g (0,005 mol) 4-dimetilamino-benzaldehidă 1a, 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 la această temperatură 1 oră. Sfârșitul reacției se determină cromatografic după consumul aldehidei 1a. Amestecul reactant se neutralizează cu hidroxid de sodiu, apoi precipitatul se extrage cu cloroform. Se obțin 1,68 g (95%) de chalconă 3a (Tab.1,2).

4-Metoxi-4'-N,N-dimetiltioureidoalcona 3b. 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 (36%), apoi 0,68 g (0,005 mol) aldehidă anisică și amestecul se agită la temperatura camerei 4 ore. Produsul se elimină analog chalconei 3a. Se obțin 1,64 g chalconă 3b (Tab.1,2).

4'-N,N-Dimetiltioureidoalcona 3c. 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 0,53 g (0,005 mol) benzaldehidă, proaspăt distilată, dizolvată în 3 ml etanol. Amestecul se menține la temperatura camerei 3 ore, apoi se neutralizează cu soluție de 5% acid clorhidric și se răcește. Se obțin 1,45 g chalconă 3c. Analogic au fost obținute chalconele 3d-j (Tab.1,2), utilizând aldehidele 1d-j, purificate prin distilare sau recristalizare.

4-Dimetilamino-4'-izotiocianatochalconă 4a. 1) Amestecul format din 1,77 g (0,005 mol) 4-dimetilamino-4-N,N-dimetiltioureidochalconă 3a, 0,52 g (0,005) anhidridă acetică și 6 ml benzen se fierbe 2 ore. Soluția benzenică se spală cu soluție apoasă de hidrogenocarbonat de sodiu și se usucă cu Na₂SO₄. Se distilează o parte din benzen, se adaugă hexan (1:1) și soluția se cromatografiază pe silicagel (eluent–hexan). Se obțin 1,42 g izotiocianatochalconă 4a; p.t. 136-138°C coincide cu cel din literatură [10].

2) Amestecul format din 0,75 g (0,005 mol) 4-dimetilaminobenzaldehidă, 0,89 (0,005 mol) 4-izotiocianatoacetofenonă, 2 ml cloroform și 1 ml acid clorhidric concentrat se agită la temperatura de 45°C timp de 2 ore. După neutralizare, separare și uscare din stratul organic se distilează solventul, apoi produsul se purifică cromatografic. Se obțin 1,46 g (91%) chalconă 4a.

3) Amestecul de 1,45 g (0,004 mol) chalconă 3a și 20 ml xilen se fierbe 20 minute, apoi se distilează 15 ml de solvent timp de 40 minute. Chalcona 4a se purifică cromatografic pe silicagel. Se obțin 0,51 g (40%) izotiocianatochalconă 4a.

Referințe:

1. Tarabașanu C., Hinescu L., Tarabașanu Mihaila T., Boscornea C. Polyphtalocyanines and derivatives, biological and medical applications, vol. XXIV ARA Congress–Quality of Life, Liege, 1999.
2. Boscornea C., Tomas St., Hinescu L.G., Tărăbașanu C. Semiconducting Polymers based on Tetraizindole, Congr. AMPT' 99. Dublin, 1999.
3. Gorduza V., Tarabașanu C., Athanasiu A., Pop C. Coloranți organici. Aplicații neconvenționale. - București: Uni-Press C-68, 2000, p.164-190.
4. Udipi R.H., Bhat A.R., Jacob J. Synthesis and biological evaluation of new biphenyl ether thiazine derivatives // Indian Journal of Heterocyclic chemistry. -2005. - No15(1). - P.89-90.
5. Singh D.V., Mishra A.R., Pandey A.K., Singh C.R., Dwivedi A.K. Synthesis and fungicidal activity of benzofuran incorporated substituted pyrimidines // Indian Journal of Heterocyclic Chemistry. - 2005. - No14(4). - P.319-322.
6. Ringshi Li., Xiaowu Chen and other. *In vitro* Antivity of Chalcones and Their Derivatives // Journal of Medical Chemistry. - 1995. - No38(26). - P.5031-5037.
7. Geyer Jeanne A., Prigge Sean T., Waters Norman C. Targeting malaria with specific CDK inhibitors // Biochimica et Biophysica Acta, Proteins and Proteomics. - 2005. - No1754(1-2). - P.160-170.
8. Cuthbertson Timothy, Groy Thomas L., Rose Seth D. 1,3-Bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-epoxypropanone: an anticancer chalcone epoxide // Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online. - 2005. - NoE61(12). - P.4300-4302.
9. Назаров З.Н., Гарновский А.Д. Конденсация 5-галоидфурфуролов с метилкетонами. II. Конденсация с ацетофеноном и его производными / ЖОХ. - 1960. - Т.30. - С.1182-1187.
10. Andriesh A., Buzurniuc S., Verlan V., Caraman M. I., Robu S., Barbă N. Fluorescent Nanocomposite Organic Luminophore Compound-Polymer, The 5th Conference New Research trends in material science, ARM-5, Proceedings, vol. III, p.642-644.
11. Barbă N., Luchița G., Mirleanu V., Proca E. Sinteza 3-(2-furil)-1-(4-izotiocianatofenil)-2-propen-1-onei și a unor derivați tioureidici // Analele Științifice ale USM. Seria „Științe chimico-biologice”. - 2006. - P.495-497.
12. Barbă N., Lîu Van Boi, Hamdan Al-Ebaisat. Procedeu de obținere a acizilor N,N-dimetiltioureidobenzoici // Brevet de invenție 1956 G2, BOPI, Nr.4/98, 1999.
13. W. Davey, Gwilt J.R. Chalcones and Halogeno – Chalcones // J. Chem. Society. - 1957. - P.1008-1016.
14. Гуцу Я.Е., Мегхеззи А., Петров Г.М., Жунгиету Г.И., Бой Л.В. Синтез арилизоцианатов на основе N,N-диалкил-N'-арилтиомочевин. – В сб.: Синтез, модификация и исследование полимерных и координационных соединений. Вопросы химии и химической технологии. - Кишинев: Штиинца, 1989, с.117-121.
15. Hodgine J., Reeves W. The transformation of aminochalcones // J. Org. Chem. 1964. - Vol.29. - No10. - P.3098.

Prezentat la 18.02.2008