

**IZOTIOKYANÁTY (II)**  
**PRÍPRAVA NIEKTORÝCH IZOTIOKYANÁTOV ODVODENÝCH**  
**OD KANCEROGÉNOV A CYTOSTATÍK**

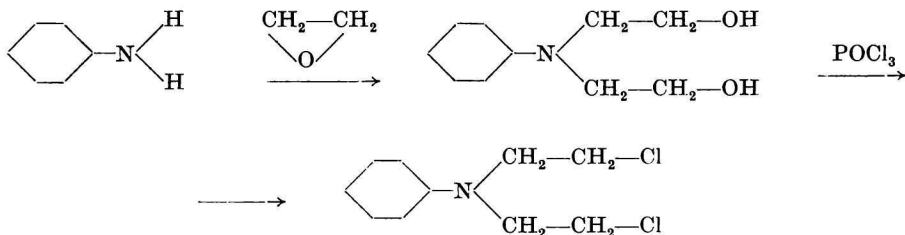
P. KRISTIÁN, A. HULKA, K. ANTOŠ, P. NEMEC, L. DROBNICA

Katedra organickej chémie a Katedra technickej mikrobiológie a biochémie  
 Slovenskej vysokej školy technickej v Bratislave

V predchádzajúcich prácach [1, 2, 3, 4] sme uviedli vplyv štruktúry radikálov na biologické zameranie účinnej izotiokyanatej skupiny. Získané výsledky nás viedli k radu skúmaní, ako sa prejaví účinnosť radikálu vtedy, ak izotiokyanát je odvodený od látky s význačnou biologickou účinnosťou alebo špecifickou afinitou k určitým bunkovým štruktúram.

Fluorény a dusíkaté yperity sú známe ako látky s význačnou afinitou k určitým bunkovým štruktúram i k jadrovej hmote. Vyvolávajú chromozómové aberácie a poruchy mytóz [5, 6]. Predpokladali sme, že toxifikáciou týchto zlúčenín izotiokyanatou skupinou sa dosiahne špecifický účinok na jadrovú hmotu. Analogický predpoklad o význame radikálu sme demonštrovali na výsledkoch získaných zo skúmania  $\beta$ -naftylizotiokyanátu odvodeného od kancerogénneho  $\beta$ -naftylamínu [7], pri ktorom sme preukázali inhibičný vplyv na vývoj a metabolizmus Ehrlichovho ascitického karcinómu [8]. Príslušný  $\beta$ -naftylizotiokyanát sme pripravili metódou J. N. Baxtera a spolupracovníkov [9].

Z hľadiska prehĺbenia rádiomimetického účinku aromatických dusíkatých yperitov [10] pristúpili sme k syntéze týchto zlúčenín v kombinácii s izotiokyanatou skupinou. Dusíkato-yperitové deriváty sme pripravili na základe práce W. J. Rossa [11]. Najjednoduchší z týchto derivátov sa pripravuje takto:



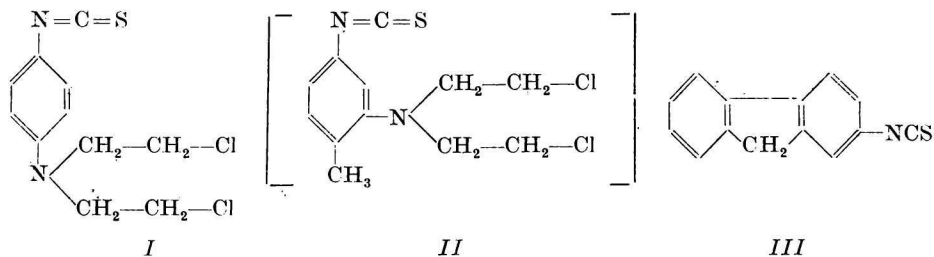
4-[N,N-di-( $\beta$ -chlóretyl)-amino]-fenyliizotiokyanát (*I*) sme pripravili pôsobením tiofosgénu na N,N-di-( $\beta$ -chlóretyl)-*p*-fenyléndiamín, pripravený metódou W. J. Rossa [12] cez *p*-nitrozo-N,N-di-( $\beta$ -chlóretyl)-anilín.

Metódu prípravy dusíkatých yperitov podľa W. J. Rossa sme aplikovali aj na iné typy aromatických primárnych amínov. Autor v uvedenom článku

[11] tvrdí, že prvé štádium reakcie, t. j. pôsobenie etylénoxydu na aromatický primárny amín nastáva len pri zásaditých amínoch. Reakcia neprebieha pri takých amínoch, ktoré majú nitroskupinu na aromatickom jadre viazanú najmä v *o*-polohe a *p*-polohe vzhľadom na aminoskupinu, keďže pri týchto sa znížená zásaditosť prejaví vo zvýšenej miere.

Išlo nám o to dokázať, že za určitých podmienok táto reakcia prebieha aj za prítomnosti nitroskupiny na aromatickom jadre.

Vzhľadom na to, že sme nitroskupinu potrebovali na aromatickom jadre ako zárodok budúcej aminoskupiny, resp. izotiokyanatej skupiny, volili sme taký nitroamín, pri ktorom je nitroskupina v *m*-polohe vzhľadom na aminoskupinu, čím sme dosiahli najmenšie odčerpávanie elektrónov z toho uhlíka, na ktorom je viazaná aminoskupina. Zásaditosť aminoskupiny sme do určitej miery zvýšili prítomnosťou alkylovej skupiny v *o*-polohe vzhľadom na aminoskupinu. Z uvedených dôvodov sme vychádzali zo 4-nitro-*o*-toluidínu, ktorý sme pôsobením etylénoxydu previedli na N,N-di-( $\beta$ -hydroxyetyl)-4-nitro-*o*-toluidín a pôsobením POCl<sub>3</sub> na N,N-di-( $\beta$ -chlóretyl)-4-nitro-*o*-toluidín. Katalytickou redukciou nitroskupiny na 7,5 % paládiomom katalyzátore pripravenom podľa [14] sme dostali 2-[N,N-di-( $\beta$ -chlóretyl)-amino]-*p*-toluidín, ktorý sa však pôsobením tiofosgénu, pravdepodobne v dôsledku ľahkej oxidovateľnosti amínu, nedal previesť na príslušný izotiokyanát (II):



Vychádzajúc z kancerogénneho účinku 2-aminofluorénu [5], pripravili sme 2-fluorenylizotiokyanát (III). Syntézu sme vykonali pôsobením tiofosgénu na 2-aminofluorén [13].

### Experimentálna časť

Všetky body topenia sú nekorigované.

#### *Príprava 4-[di-( $\beta$ -chlóretyl)-amino]-fenyilizotiokyanátu*

4 g (0,014 mólu) N,N-di-[2-chlóretyl]-*p*-fenyléndiamínhydrochloridu sme rozpustili v 100 ml 18 % HCl. Do tohto roztoku sme za miešania pridávali 1,7 g (0,015 mólu) tiofosgénu. Po pridaní sme miešali ešte asi 2 hod. Vylúčila sa hrudkovitá žltohnedá zrazenina dobre rozpustná v horúcom alkohole. Prekryštalovaním z horúceho alkoholu za pridaní aktívneho uhlia sme dostali takmer bezfarebné mierne hnedasté platničky,

ktoré po viacnásobnom prekryštalovaní mali bod topenia 85—86 °C. Výťažok bol 1,8 g (43,8 %).

Pre  $C_{11}H_{12}N_2SCl_2$  ( $M = 275,20$ )

teoreticky N = 10,17 % Cl = 25,76 %

zistené N = 9,90 % Cl = 25,40 %

*Príprava 2-[di-(β-chlóretyl)-amino]-p-toluidínu*

N,N-di-(β-hydroxyetyl)-4-nitro-*o*-toluidín

Do hrubostenej tlakovej trubice sme dali 15,2 g (0,1 mólu) 4-nitro-*o*-toluidínu. Do trubice ochladenej ľadovou zmesou sme pridali 11 ml (0,22 mólu) kvapalného etylénoxydu. Po zatavení sme trubicu 16 hodín zahrievali v bombovej peci na teplotu 150 °C. Reakčný produkt v trubici stuhol. Obsah trubice sme extrahovali 100 ml alkoholu. Alkoholický roztok sme zahustili asi na 40 % objemu a nechali kryštalovať. (Nie je dobre alkohol úplne oddestilovať, pretože vznikne mazlavá látka, ktorá ťažko kryštaluje.) Kryštáliky sme odsali a kryštalizačný roztok opäť zahustili. Toto sme opakovali dovtedy, kým sa nepr stala vylučovať žltá kryštalická zrazenina. Kryštáliky sme premyli petroléterom a vysušili. Výťažok bol 14,9 g (58 %) s b. t. 112—113 °C. Pikrát mal b. t. 158 °C.

Pre  $C_{11}H_{16}N_2O_4$  ( $M = 240,25$ )

teoreticky N = 11,66 %

zistené N = 11,87 %

N,N-di-(β-chlóretyl)-4-nitro-*o*-toluidín

Do 250 ml banky sme postupne pridali 10 g (0,042 mólu) N,N-di-(β-hydroxyetyl)-4-nitro-*o*-toluidínu k 12,8 g (0,034 mólu)  $POCl_3$ . Po pridaní každého množstva sme bankou zatrepali za vonkajšieho chladenia vodou, aby nenastala prudká reakcia. Reakčnú zmes sme zahrievali na parafínovom kúpeli na teplotu 110—120 °C až do prebehnutia úplnej chlorácie (asi 1 hodinu). Potom sme pridali 40 g tlčeného ľadu a 50 ml benzénu a s bankou sme silne trepali, až kým všetok tmavý produkt neprešiel do benzénovej vrstvy. Po oddelení a vysušení benzénovej vrstvy chloridom vápenatým sme roztok čistili cez aktívny  $Al_2O_3$  v kolónke 2 cm širokej a 10 cm vysokej. Žltý benzénový roztok sme zahustili na kryštalizáciu. Kryštáliky (žlté platničky) nedajú sa prekryštalovať z petroléteru ani z iného bežného rozpúšťadla, preto sme ich len premiešali s petroléterom, odfiltrovali a vysušili. Získali sme čisté jasnožlté platničky s b. t. 65—66 °C. Výťažok bol 9,3 g (81 %).

Pre  $C_{11}H_{14}N_2O_2Cl_2$  ( $M = 277,15$ )

teoreticky N = 10,10 % Cl = 25,58 %

zistené N = 10,32 % Cl = 25,30 %

2-[Di-(β-chlóretyl)-amino]-*p*-toluidín

0,5 g 7,5 % paládiového katalyzátora sme pridali k 100 ml 80 % alkoholu, asi 20 minút privádzali vodík na aktiváciu a potom sme v alkohole rozpustili 2 g (0,074 mólu) N,N-di-(β-chlóretyl)-4-nitro-*o*-toluidínu. V zavádzaní vodíka miernym prúdom sme pokračovali asi 2 hodiny (do úplnej redukcie a odfarbenia roztoku).

Paládiový katalyzátor sme odfiltrovali cez nuču a roztok v atmosfére vodíka sme vákuove zahustili na 15 ml. Z roztoku sa vylúčili bezfarebné ihličky, ktoré sme oddelili

filtráciou v atmosfére vodíka (na vzduchu dochádza k rýchlej oxydácii amínu). Po prekrýštalovaní z alkoholu v redukčnom prostredí sme dostali bezfarebné ihličky o b. t. 88—89 °C. Na vzduchu rýchlo tmavnú. Výťažok bol 1,28 g (72 %).

Pre  $C_{11}H_{16}N_2Cl_2$  ( $M = 247,15$ )

teoreticky N = 10,92 %

zistené N = 11,17 %

#### Príprava 2-fluorenylizotiokyanátu

9,05 g (0,05 mólu) 2-aminofluorénu sme rozpustili v 30 ml chloroformu a za prudkého miešania priebehom pol hodiny sme ho pridali do suspenzie 7,2 g (0,06 mólu) tiofosgénu v 40 ml ľadovej vody. Po pridaní všetkého chloroformového roztoku sme v miešani pokračovali ešte jednu hodinu. Oddelili sme spodnú chloroformovú vrstvu obsahujúcu izotiokyanát od hornej vodnej vrstvy, premyli ju dvakrát vodou a vysušili bezvodým  $CaCl_2$ . Chloroform sme vákuove oddestilovali, zvyšok žltočervenej farby sme rozpustili v 40 ml acetónu, povarili s aktívnym uhlím a vyzrážali 20 ml vody. Produkt prekrýštalovaný z cyklohexánu tvorí bezfarebné ihličky o b. t. 107 °C. Výťažok čistého produktu je 8,5 g (75,5 %).

Pre  $C_{14}H_9NS$  ( $M = 223,18$ )

teoreticky N = 6,27 %

zistené N = 6,43 %

### Súhrn

Za účelom prípravy zlúčenín so špecifickým účinkom na jadrovú hmotu pripravili sme 4-[di-( $\beta$ -chlóretyl)-amino]-fenyilizotiokyanát a 2-fluorenylizotiokyanát.

V dôsledku ľahkej oxydovateľnosti nebolo možné z 2-[di-( $\beta$ -chlóretyl)-amino]-*p*-toluidínu pripraviť príslušný izotiokyanát. Pripravili sa však doteraz neopísané medziprodukty: N,N-di-( $\beta$ -hydroxyetyl)-4-nitro-*o*-toluidín, N,N-di-( $\beta$ -chlóretyl)-4-nitro-*o*-toluidín a 2-[di-( $\beta$ -chlóretyl)-amino]-*p*-toluidín.

Stanovila sa biologická účinnosť pripravených izotiokyanátov.

### ЭФИРЫ ИЗОТИОЦИАНОВОЙ КИСЛОТЫ (II) ПРИГОТОВЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЭФИРОВ ИЗОТИОЦИАНОВОЙ КИСЛОТЫ ОТВЕДЕННЫХ ИЗ КАНЦЕРОГЕНОВ И ЦИТОСТАТИК

П. КРИСТИАН, А. ГУЛКА, К. АНТОШ, П. НЕМЕЦ, Л. ДРОБНИЦА

Кафедра органической химии и Кафедра технической микробиологии и биохимии  
Словацкой высшей технической школы в Братиславе

#### Выводы

С целью получения соединений со специфическим действием на ядровое вещество мы приготовили эфир 4-[ди-( $\beta$ -хлорэтил)-амино]-фенилизотиоциановой кислоты и эфир 2-флуоренилизотиоциановой кислоты.

Вследствии легкого окисления не представлялось возможным приготовить соответствующий эфир изотиоциановой кислоты из 2-[ди-( $\beta$ -хлорэтил)-амино]-*p*-толуидина. Все же мы получили до сих пор не описанные промежуточные продукты: N,N-ди-( $\beta$ -гидро-

ксиэтил)-4-нитро-о-толуидин, N,N-ди-(β-хлорэтил)-4-нитро-о-толуидин и 2-[ди-(β-хлорэтил)-амино]-п-толуидин.

Было исследовано биологическое действие приготовленных эфиров изотиоциановой кислоты.

Поступило в редакцию 12. 6. 1958 г.

*ISOTHIOCYANSÄUREESTER (II)*  
HERSTELLUNG EINIGER VON KANZEROGENEN  
UND ZYTOSTATISCHEN  
SUBSTANZEN ABGELEITETEN *ISOTHIOCYANSÄUREESTERN*

P. KRISTIÁN, A. HULKA, K. ANTOŠ, P. NEMEC, L. DROBNICA

Lehrstuhl für organische Chemie und Lehrstuhl für Mikrobiologie und Biochemie  
an der Slowakischen Technischen Hochschule in Bratislava

Zusammenfassung

Zwecks Gewinnung von Verbindungen mit einer spezifischen Wirkung auf die Kernmasse stellten die Autoren den 4-[Di-(β-chloräthyl)-amino]-phenylisothiocyansäureester und den 2-Fluorenylisothiocyansäureester her.

Zufolge der leichten Oxydierbarkeit war es nicht möglich, aus 2-[Di-(β-chloräthyl)-amino]-p-toluidin den entsprechenden Isothiocyansäureester herzustellen. Es wurden dagegen die folgenden bisher nicht beschriebenen Zwischenprodukte synthetisiert: N,N-Di-(β-hydroxyäthyl)-4-nitro-o-toluidin, ferner N,N-Di-(β-chloräthyl)-4-nitro-o-toluidin und 2-[Di-(β-chloräthyl)-amino]-p-toluidin.

Es wurde die biologische Wirksamkeit der hergestellten Isothiocyansäureester bestimmt.

In die Redaktion eingelangt den 12. 6. 1958

LITERATÚRA

1. Drobica L., Hulka A., Antoš K., Kristián P., *Biológia* 9, 672 (1957). —
2. Nemeč P., Drobica L., Antoš K., Kristián P., Hulka A., *Aromatické izotiokyanáty*, Biologické práce SAV (Biológia), 1958. —
3. Nemeč P., Drobica L., Kristián P., Hulka A., Antoš K., *Bratislavské lekár. listy* 38, 305 (1958). —
4. Antoš K., Hulka A., Kristián P., Drobica L., Nemeč P., *Chem. zvesti* 13, 27 (1959). —
5. Wilson, de Ed, Cox, *Cancer Res.* 1, 595 (1941). —
6. Gilman, Phillips, *Science* 103, 409 (1946). —
7. Boyland, Brues, *Proc. Roy. Soc.* 122, 429 (1937)B. —
8. Nemeč P., Drobica L., Antoš K., Kristián P., Hulka A., Horáková K., *Neoplasma* 2, 207 (1958). —
9. Baxter J. N., Cymerman J., Moyle M., White R. A., *J. Chem. Soc. (London)* 659 (1956). —
10. Rgoads, J. *Am. Med. Ass.* 131, 656 (1946).
11. Ross W. J., *J. Chem. Soc. (London)* 183 (1949). —
12. Ross W. J., *J. Chem. Soc. (London)* 1972 (1949). —
13. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. II, 447 (1947). —
14. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. III, 689 (1955).

Došlo do redakcie 12. 6. 1958

*Adresa autorov:*

*Inž. Pavol Kristián, inž. Alexander Hulka, inž. Kamil Antoš, prof. dr. inž. Pavol Nemeč, člen korešpondent SAV, inž. Ľudovít Drobica, kandidát chemických vied, Bratislava, Kollárovo nám. 2, Chemický pavilón.*