

## Izotiokyanáty (XIV)

### Príprava a vlastnosti niektorých substituovaných benzyliizotiokyanátov

K. ANTOŠ, A. ŠULLEROVÁ, V. KNOPPOVÁ, P. KRISTIÁN

*Katedra organickej chémie Slovenskej vysokej školy technickej,  
Bratislava*

*Venované prof. inž. Mikulášovi Furdíkovi k 60. narodeninám*

Študovala sa syntéza *m*-substituovaných a *p*-substituovaných benzyliizotiokyanátov priamym pôsobením tiofosgénu na príslušné amíny. Zo skúmania kinetiky adície glycinu na syntetizované izotiokyanáty vyplýva malá rozdielnosť v rýchlosti adície pri rozličných substituovaných derivátoch. Zo sledovania infračervených spektier uvedených derivátov pre hodnoty  $\tilde{\nu}_{\text{asym. NCS}}$  v oblasti 2000—2200  $\text{cm}^{-1}$  vyplýva lineárna korelácia medzi týmito hodnotami a hodnotami  $\sigma_I$  substituentov.

V rámci štúdia vzťahu medzi štruktúrou a biologickou účinnosťou izotiokyanátov syntetizovali sme série známych, ako aj dosiaľ neopísaných alifatických, aromatických a heterocyklických izotiokyanátov.

Obzvlášť zaujímavé sa ukázali izotiokyanáty benzylového typu, z ktorých už samotný benzyliizotiokyanát sa vyznačoval výrazným antibakteriálnym účinkom. V súvislosti s tým treba pripomenúť, že nielen v zahraničí, ale aj v Československu sa uviedol do praxe výrobok, ktorého účinnou látkou je heteroglykozid, nachádzajúci sa v rastline *Tropeolum maius*, obsahujúci ako aglykón benzyliizotiokyanát. Tento preparát sa pod názvom Urogran s úspechom používa na dezinfekciu močových ciest.

Vychádzajúc zo všeobecne známej biologickej účinnosti izotiokyanátov benzylového typu, pristúpili sme k štúdiu syntézy, infračervených spektier a reaktivity *m*-substituovaných a *p*-substituovaných benzyliizotiokyanátov s rozličným typom substituentov.

Syntézou substituovaných benzyliizotiokyanátov sa doteraz zaoberali viacerí autori. Prvým rozsiahlejším údajom o príprave a biologickej účinnosti týchto zlúčenín je práca A. F. McKayho a spolupracovníkov [1, 2], ktorí syntetizovali sériu benzyliizotiokyanátov rozkladom príslušných ditiokarbamátov etylesterom kyseliny chlóruhlčitej, ako aj prešmykom benzyliotiokyanátov vo vysokopolárnych rozpúšťadlách [3]. Uvedenou problematikou sa zaoberali aj Shigeo Yoneda a spolupracovníci [4], ktorí syntetizovali niektoré diizotiokyanáty benzylového typu zahrievaním príslušných dihalogenderivátov s alkalickými rodanidmi v dimetylformamide. Podobne problematikou prešmyku benzyliotiokyanátov na benzyliizotiokyanáty v prostredí metyletylketónu sa zapodievali A. Fava a spolupracovníci [5].

Na rozdiel od predchádzajúcich autorov v tejto práci opisujeme prípravu

benzylizotiokyanátov z príslušných amínov modifikovanou tiofosgénovou metódou, ktorá nebola doteraz opísaná. Dodnes nie sú v literatúre známe práce, ktoré by sa zaoberali štúdiom infračervených spektier väčšej série benzylizotiokyanátov. Infračervené spektrum vlastného benzylizotiokyanátu skúmali G. L. Caldow a H. W. Thompson [6], ako aj U. S. Ham a J. B. Willis [7].

Účelom našej práce bolo získať ďalšie poznatky o príprave a vlastnostiach *m*-substituovaných a *p*-substituovaných benzylizotiokyanátov.

### Experimentálna časť

Pri príprave benzylizotiokyanátov sme vychádzali z príslušných substituovaných toluénov, ktoré sme pôsobením brómu previedli na substituované benzylbromidy [8]. V prípade *p*-metylbenzylizotiokyanátu a *p*-metoxybenzylizotiokyanátu sa namiesto bromidov pripravili chlórmetyláciou príslušné substituované benzylchloridy [9]. Substituované benzylamíny sme pripravili metódou [10, 11], ktorá spočívala v rozklade príslušnej hexamóniovej soli plynným chlorovodíkom. Hexamóniová soľ sa získala reakciou benzyljodidov s urotropínom po predchádzajúcom prevedení benzylbromidov, resp. benzylchloridov na jodidy pôsobením jodidu sodného v alkoholickom prostredí. *p*-Metoxybenzylamín sa získal aj redukciou *p*-metoxybenzaloximu sodíkovým amalgámom [12]. Substituované benzylizotiokyanáty sa pripravili z príslušných amínhydrochloridov modifikovanou tiofosgénovou metódou.

#### *Príprava substituovaných benzylizotiokyanátov*

Do trojhrdlej banky, opatrenej miešadlom, prívodom dusíka a oddeľovacím lievikom, dá sa vodný roztok 0,1 M substituovaného benzylamínhydrochloridu v ca 200–400 ml vody, 400 ml chloroformu, 0,1 M tiofosgénu a niekoľko kvapiek fenoltaleínu. Za miešania a zavádzania dusíka sa do reakčnej zmesi pridáva po kvapkách roztok 1 N-NaOH z oddeľovacieho lievika, až kým sa reakčná zmes trvale nezafarbí do slaboružova. Po skončení pridávania sa v miešaní pokračuje ešte 20 minút. Chloroformová vrstva sa oddelí, vysuší chloridom vápenatým a po odstránení chloroformu sa zvyšok predestiluje za zníženého tlaku, resp. prekryštalizuje sa z vhodného rozpúšťadla.

Syntetizované izotiokyanáty a ich fyzikálne konštanty sú uvedené v tab. 1.

#### *Spektrálne merania*

Infračervené absorpčné spektrá substituovaných benzylizotiokyanátov sa namerali na dvojlúčovom spektrofotometri UR 10 Zeiss v oblasti 1900–2200  $\text{cm}^{-1}$ . Na meranie sa použil hranol z fluoridu lítneho a kyvety z chloridu sodného o hrúbke 0,187 mm. Merali sa 0,05 M roztoky benzylizotiokyanátov v chloride uhličitom.

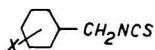
#### *Stanovenie rýchlostných konštant*

Rýchlostné konštanty adície glycénu na substituované benzylizotiokyanáty sa stanovovali spektrofotometricky za použitia spektrofotometra VSU-1 Zeiss podľa metódy,

ktorú opísali L. Drobnička a J. Augustín [13]. Korelácie  $\tilde{\nu}_{\text{asym. NCS}}$  oproti  $\sigma_I$  sa počítali metódou najmenších štvorcov. Výsledky získané zo spektrálneho merania v infračervenej oblasti, ako aj rýchlostné konštanty substituovaných benzyliizotiokyanátov uvádzame v tab. 2.

Tabuľka 1

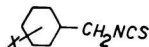
Fyzikálne vlastnosti a výťažky syntetizovaných benzyliizotiokyanátov



	X	Sumárny vzorec	B. t. (°C) B. v. (°C/torr)	B. t. (°C) B. v. (°C/torr)	Lite- ratúra	Výťažky %
I	<i>p</i> -Cl	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> ClNS	148/5	105—108/0,35	[17]	53
II	<i>p</i> -Br	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> BrNS	145/3	144/5	[14]	59,6
III	<i>p</i> -J	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> JNS	174/5	167/3—4	[14]	52,5
IV	<i>p</i> -CN	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S	73—73,5	73—73,5	[17]	62
V	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	36—37	37—38	[17]	49
VI	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NS	94/1	155/17	[15]	58
VII	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NOS	160/2	170—175/16	[18]	52
VIII	<i>m</i> -Cl	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> ClNS	115/2,5	140—145/6	[14]	54,3
IX	<i>m</i> -Br	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> BrNS	116/1	147/5	[14]	51,5
X	<i>m</i> -J	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> JNS	160/2	162/3—4	[14]	50,5
XI	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	75—76	76—76,5	[3]	52,5
XII	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NS	120—121/8	148/15	[15]	59,2

Tabuľka 2

Hodnoty  $\tilde{\nu}_{\text{asym. NCS}}$ , rýchlostných konštant adície glycínu na benzyliizotiokyanáty, meraných pri 230 nm, a hodnoty  $\sigma_I$  substituentov



	X	$\tilde{\nu}_{\text{asym. NCS}}$ (cm <sup>-1</sup> )	$K_{\text{glyc.}}$ l mol <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> (25 °C)	
I	<i>p</i> -Cl	2075	4,13	+0,47
II	<i>p</i> -Br	2075	6,94	+0,45
III	<i>p</i> -J	2076	5,26	+0,39
IV	<i>p</i> -CN	2070	6,94	+0,58
V	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	2072	6,27	+0,63
VI	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	2085	2,74	—0,05
VII	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	2080	2,92	+0,25
VIII	<i>m</i> -Cl	2078	3,76	+0,47
IX	<i>m</i> -Br	2075	3,63	+0,45
X	<i>m</i> -J	2074	6,67	+0,39
XI	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	2068	7,64	+0,63
XII	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	2085	2,75	—0,05

\* Hodnoty  $\sigma_I$  podľa literatúry [16].

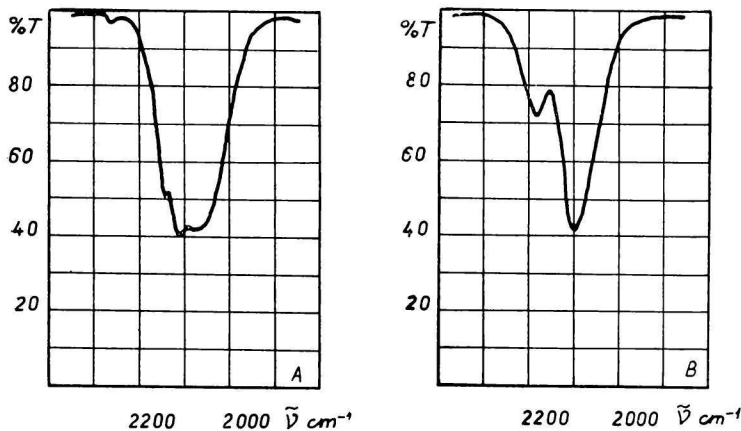
## Diskusia

Doterajšie metódy na prípravu benzyliizotiokyanátov, založené na prešmyku príslušných benzyliotiokyanátov, narážajú na určité ťažkosti pri izolácii čistého produktu, keďže prešmyk neprebíha jednoznačne. Z metód vychádzajúcich z príslušného amínu sa nám zdala menej prácnou tiofosgénová metóda. V dôsledku veľkej citlivosti benzylamínov na vzdušný kyslíčnik uhličitý vychádzalo sa z príslušných hydrochloridov. Reakcia sa uskutočnila v atmosfére dusíka pôsobením tiofosgénu na voľnú bázu uvoľnenú z hydrochloridov lúhom v prostredí rozpúšťadiel so špecifickou váhou väčšou než 1. Výťažky izotiokyanátov sa pohybovali v rozmedzí 50–60 %.

Zo skúmania infračervených spektier syntetizovaných benzyliizotiokyanátov vyplýva, že všetky deriváty sa v oblasti  $2100\text{ cm}^{-1}$  vyznačujú širokým absorpčným pásom prislúchajúcim asymetrickým valenčným vibráciám väzieb NCS. Multipletný charakter týchto pásov sa vysvetľuje Fermiho rezonanciou. Podľa U. S. Hama a J. B. Willisa [7] možno izotiokyanáty z hľadiska tvaru absorpčných pásov prislúchajúcich  $\tilde{\nu}_{\text{asym. NCS}}$  zaradiť do dvoch skupín.

Do prvej skupiny patria alifatické izotiokyanáty a izotiokyanáty benzylového typu, pri ktorých má tento komplexný pás dve výrazné dobre odlíšiteľné maximá. Naproti tomu aromatické izotiokyanáty sa vyznačujú v uvedenej oblasti tromi alebo viacerými maximami. V súlade s poznatkami uvedených autorov sú aj naše výsledky merania (obr. 1).

V ďalšom sme sledovali vplyv substituentov na vibračné frekvencie skupín NCS. Zistili sme, že so zväčšovaním elektrónakceptórneho charakteru substituenta dochádza k posunu absorpčných frekvencií  $\tilde{\nu}_{\text{asym. NCS}}$  k nižším vlnčotom.

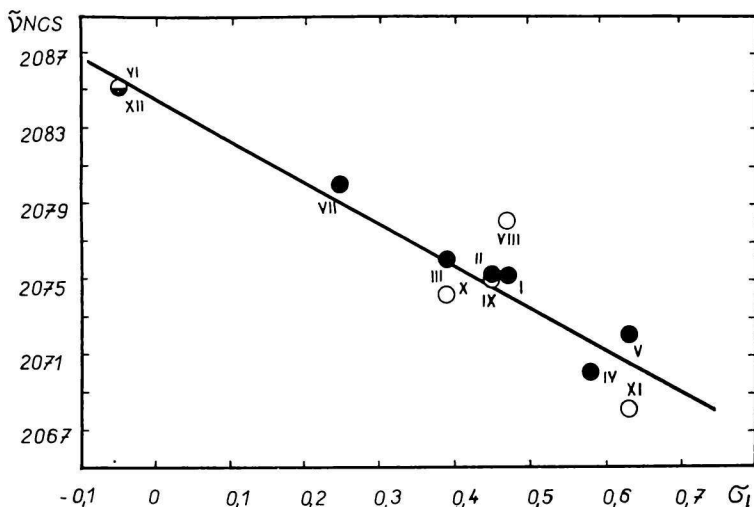


Obr. 1. Absorpčné pásy  $\tilde{\nu}_{\text{asym. NCS}}$  v oblasti  $2200\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$ .

A. *m*-butyroxyfenyliizotiokyanát; B. benzyliizotiokyanát.

Tento posun je zapríčinený  $-I$  efektom substituentov, ktorý má za následok zníženie elektrónovej hustoty na skupine NCS príslušných izotiokyanátov. Uvedenú skutočnosť potvrdzujú aj výsledky skúmania závislosti  $\tilde{\nu}_{\text{asym. NCS}}$  od Hammettových  $\sigma_I$  konštánt (obr. 2).

Korelačný koeficient  $r = -0,94$  poukazuje na dobrú korelovateľnosť uvedenej závislosti. Pri druhom maxime komplexného pásu nachádzajúceho sa v blízkosti  $2180 \text{ cm}^{-1}$  nepozorovala sa závislosť medzi jeho polohou a štruktúrou sledovaných derivátov.



Obr. 2. Korelácia vibračných frekvencií substituovaných benzylizotiokyanátov s hodnotami  $\sigma_I$ .

$$\rho = -21,69; \quad r = -0,94.$$

Označenie: ○ *m*-substituované deriváty; ● *p*-substituované deriváty.

Pretože pri riešení otázok vzťahu medzi štruktúrou a biologickou účinnosťou izotiokyanátov majú prvoradý význam adičné reakcie amínov, hydroxylových skupín a sulhydrilových skupín, sledovali sme v ďalšom kinetiku adície glycinu na uvedené benzylizotiokyanáty. Rýchlostné konštanty reakcie izotiokyanátu s glycinom sme stanovovali za podmienok, keď táto prebieha ako reakcia prvého poriadku. Rýchlosť tejto reakcie závisí aj od pH prostredia, keďže glycín môže reagovať len vo forme voľnej bázy. Kinetické merania sa robili spektrofotometricky v prostredí 0,01 M boritanového tlmivého roztoku o pH 9,8 v prostredí dioxánu pri teplote  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Vhodná vlnová dĺžka, pri ktorej sa v určitých časových intervaloch odčítala extinkcia, určila sa na základe spektra izotiokyanátu s glycinom, a to pri  $230 \text{ nm}$ .

Z porovnania rýchlostných konštánt syntetizovaných benzylizotiokyanátov vyplývajú veľmi malé rozdiely v reaktivite jednotlivých derivátov. Zatiaľ čo pri obdobnej sérii substituovaných fenyliizotiokyanátov sa pohybovali hodnoty rýchlostných konštánt v rozmedzí 4—60 l mol<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>, v prípade substituovaných benzylizotiokyanátov bolo rozmedzie rýchlostných konštánt 2,74 až 7,64 l mol<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>. Z uvedeného vidieť, že pri benzylizotiokyanátoch nedochádza k výraznému ovplyvňovaniu reakčných rýchlostí vplyvom substituentov, pretože na reaktivitu skupiny NCS viazanej na aromatické jadro prostredníctvom skupiny CH<sub>2</sub> môžu vplývať len indukčné účinky substituentov. Zdá sa, že rýchlostné konštanty substituovaných benzylizotiokyanátov v značnej miere závisia nielen od reaktivity skupiny NCS, ale aj od ďalších faktorov (napríklad od objemnosti substituenta, od pohyblivosti molekúl, od stérických faktorov a pod.), keďže sme medzi rýchlostnými konštantami a Hammettovými  $\sigma_I$  konštantami nezistili lineárnu závislosť.

*Ďakujeme doc. L. Drobnicovi a inž. J. Augustínovi za rady a pomoc pri kinetických meraniach. Prom. chem. E. Solčaniovej ďakujeme za nameranie infračervených spektier.*

ИЗОТИОЦИАНАТЫ (XIV)  
ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ  
БЕНЗИЛИЗОТИОЦИАНАТОВ

К. Антош, А. Штуллерова, В. Кноппова, П. Кристиан

Кафедра органической химии Словацкого политехнического института,  
Братислава

В работе описан синтез *m*- и *n*-замещенных бензилизотиоцианатов из соответствующих аминов. Из-за чувствительности исходных аминов к СО<sub>2</sub> в воздухе работы проводятся в атмосфере азота и нужный амин выделяется постепенным прибавлением щелочи, причем среда удерживается слабоосновной. Определенные скорости присоединения глицина спектрофотометрическим методом в ультрафиолетовой области показывают на малое различие в реакционной способности бензилизотиоцианатов.

У синтезированных бензилизотиоцианатов изучались инфракрасные спектры в области 2000—2200 см<sup>-1</sup>. Измеренные величины  $\tilde{\nu}_{\text{асим. NCS}}$  у отдельных замещенных бензилизотиоцианатов показывают на хорошую соотносительность ( $r = -0,94$ ) между этими величинами и величинами  $\sigma_I$  отдельных заместителей.

*Preložil M. Fedoroňko*

ISOTHIOCYANATES (XIV)  
PREPARATION AND PROPERTIES OF SOME SUBSTITUTED  
BENZYLISOTHIOCYANATES

K. Antoš, A. Štullerová, V. Knoppová, P. Kristián

Department of Organic Chemistry, Slovak Technical University,  
Bratislava

The synthesis of *m*- and *p*-substituted benzylisothiocyanates has been described. Due to the sensibility of the starting amines to aerial carbon dioxide, the reaction was carried out under a nitrogen atmosphere. The amine was set free by a stepwise addition of a sodium hydroxide solution, the reaction medium being kept mildly alkaline. The reaction kinetics of glycine additions determined by the spectrophotometric method in the ultraviolet region point to the fact, that the reactivity of various benzylisothiocyanates differs only slightly.

The infrared spectra of the synthesized benzylisothiocyanates were studied in the region from 2000 to 2200  $\text{cm}^{-1}$ . The obtained values of  $\tilde{\nu}_{\text{asym. NCS}}$  of the substituted single benzylisothiocyanates give evidence for a good correlation ( $r = -0.94$ ) between the infrared data and the  $\sigma_1$  values of individual substituents.

Preložil Z. Votický

LITERATÚRA

1. McKay A. F., Garmaise D. L., Monsanto Canada Ltd., Canad. pat. 579 233 (7. júl 1959); *Chem. Abstr.* **54**, 412c (1960).
2. McKay A. F., Garmaise D. L., Monsanto Canada Ltd., U. S. pat. 2 943 106 (28. jún 1960); *Chem. Abstr.* **54**, 24 550f (1960).
3. Tarlton E. J., McKay A. F., Monsanto Canada Ltd., Nem. pat. 1 148 540 (16. máj 1963).
4. Shigeo Yoneda, Hisao Kitano, Kenichi Fukui, *Kogyo Kagaku Zasshi* **65**, 1916 (1962).
5. Fava A., Súkromné oznámenie.
6. Caldow G. L., Thompson H. W., *Spectrochim. Acta* **13**, 212 (1958).
7. Ham U. S., Willis J. B., *Spectrochim. Acta* **13**, 236 (1958).
8. Weizmann M., Patai S., *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 150 (1946).
9. Blanc G., *Bull. soc. chim. France* **4** (33), 313 (1923).
10. Delépine M., *Compt. rend.* **120**, 501 (1895).
11. Delépine M., *Bull. soc. chim. France* **4** (53), 301 (1933).
12. Jones E. Ch. S., Pyman F. L., *J. Chem. Soc.* **127**, 2592 (1925).
13. Drobica L., Augustín J., *Collection Czech. Chem. Commun.* **29**, 99 (1965).
14. Shah J. H., Trivedi J. P., Trivedi J. J., *J. Indian Chem. Soc.* **33**, 423 (1956); *Chem. Abstr.* **51**, 2601 b (1957).
15. Trivedi J. P., Trivedi J. J., *J. Indian Chem. Soc.* **35**, 657 (1958).
16. Exner O., *Chem. listy* **53**, 1302 (1959).
17. McKay A. F., Garmaise D. L., Gaudry R., Baker H. A., Paris G. J., Kay R. W., Just G. E., Schwartz R., *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4328 (1959).
18. Braun J., v., Deutch H., *Ber.* **45**, 2191 (1913).

Do redakcie došlo 16. 2. 1965

*Adresa autorov:*

*Doc. inž. Kamil Antoš, CSc., prom. chem. Alžbeta Štullerová, inž. Viera Knoppová, inž. Pavol Kristián, CSc., Katedra organickej chémie SVŠT, Bratislava, Jánska ul.*