

DIE SYNTHESE VON MIT ^{14}C -ISOTOP MARKIERTEN ARYL-ISOTHIOCYANTEN.

G. Zólyomi, L. Toldy, D. Bánfi.

Institut für Arzneimittelforschung
Budapest - Ungarn.

Received on September 13, 1972.

SUMMARY

The thermal decomposition of aryl-thioureas labelled with ^{14}C , yielding the labelled aryl-isothiocyanates was investigated.

Starting out from 2,6-dichlorophenyl-, and 2,6-dimethylphenyl-isothiocyanate, respectively, the corresponding substituted thiazolidine derivatives labelled with radioactive carbon were synthesized.

ZUSAMMENFASSUNG

Die thermische Zersetzung von Aryl-thioharnstoffe, zwecks Darstellung der mit ^{14}C -Isotop markierten Aryl-isothiocyanate wurde untersucht. Aus 2,6-Dichlorphenyl-, bzw. 2,6-Dimethylphenyl-isothiocyanate ausgehend wurden substituierte, mit radioaktivem Kohlenstoff markierte Thiazolidin-Derivate synthetisiert.

EINLEITUNG

Aryl-isothiocyanate spielen wichtige Rolle als Ausgangsmateriale für die Synthese von verschiedenen 2-Aryl-amino-thiazolidinen und Thiazinen⁽¹⁻³⁾, ferner von 2-Imino-3-aryl-thiazolidinen und Thiazinen⁽⁴⁾. Zwecks der physiologischen Untersuchung dieser Verbindungsklasse wurden mit ¹⁴C-Isotop markierte Indikator-Verbindungen dargestellt. Der rationelle Einbau des Kohlenstoffisotops in die Aryl-isothiocyanate wurde in Mikromassstab untersucht.

Baxter und Mitarb.⁽⁵⁾ haben die Aryl-isothiocyanate durch Erhitzen der entsprechenden Aryl-thioharnstoffe in Chlorbenzol oder in einem anderen geeigneten Lösungsmittel 8-10 Stunden lang bei 150°C dargestellt. Ausser Synthese von zahlreichen Verbindungen haben sie auch den Mechanismus der Reaktion aufgeklärt⁽⁶⁾. Bei der Untersuchung der thermischen Zersetzung zweier Verbindungen, und zwar von dem 4-Diphenyl- sowie dem α -Naphthyl-thioharnstoff, haben sie festgestellt, dass die ohne Lösungsmittel bei vermindertem Druck durchgeführte trockene Destillation dieser Verbindungen nicht erfolgreich ist, in den übrigen Fällen haben sie aber keine ähnliche Versuche unternommen.

Unsere ersten Versuche zur Darstellung des 2,6-Dichlorphenyl-, bzw. des 2,6-Dimethylphenyl-isothiocyanates wurden nach der Methode von Baxter und Mitarb. durchgeführt, d.h. die entsprechenden Thioharnstoffe wurden in Chlorbenzol gekocht (in einem Massstab von 10 mmol). Obwohl das Entweichen von gasförmigem Ammoniak aus dem Reaktionsgemisch nachgewiesen werden konnte, liess sich das gewünschte Endprodukt nur mit ziemlich geringer, zwischen 25 und 40 % schwankender Ausbeute isolieren.

Demnächst wurde die thermische Zersetzung des 2,6-Dichlorphenyl-thioharnstoffes ohne Lösungsmittel, durch Schmelzen bei 200°C und Destillieren bei vermindertem Druck versucht. Durch dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurde aber nachgewiesen, dass kein Isothiocyanat, sondern Dichloranilin und eine nicht identifizierte Verbindung (D) im Laufe der thermischen Zersetzung entstanden sind (Abbild. 1.).

Wurde die Zersetzung bei vermindertem Druck (0.1 Torr) bei 130° durchgeführt, so konnte nachgewiesen werden, dass ein bedeutender Anteil des Ausgangsmaterials ohne Zersetzung,

unverändert überdestilliert hat (E). Aufgrund der geschilderten experimentellen Befunde wurde die thermische Zersetzung bei einem Druck sowie einer Temperatur durchgeführt, wo es zu erwarten war, dass das Entstehen der Verbindung D vermieden werden kann, gleichzeitig destilliert aber das unveränderte Ausgangsmaterial nicht mehr über.

Es wurde nun gefunden, dass 2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat am besten bei 5 Torr und 150°C entsteht, und sich mit einer Ausbeute von 92 % isolieren lässt (F).

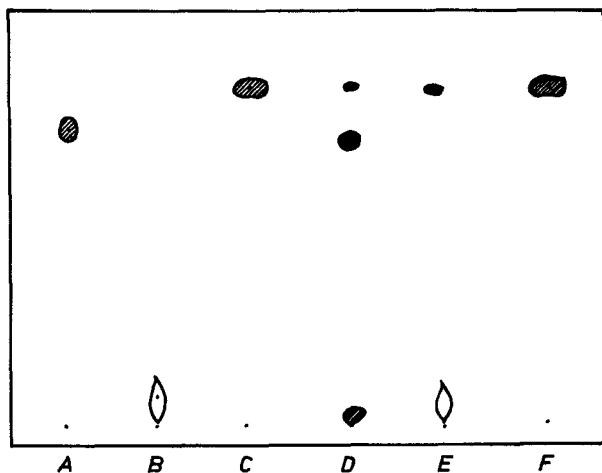


Abbildung 1

Abbildung 1. Dünnschichtchromatographische Untersuchung der thermischen Zersetzung des 2,6-Dichlorphenyl-thioharnstoffes
Adsorbent : Kieselgel G

Laufmittel : Aceton-Cyclohexan 1:9

Sichtbarmachung : nach Chlorierung mit Tolidin besprüht

A/ Dichloranilin (braun), R_f : 0.71

B/ Dichlorphenyl-thioharnstoff (farblos), R_f : 0.08

G/ Dichlorphenyl-isothiocyanat (gelb), R_f : 0.82

D/ thermische Zersetzung bei 200°C , bei atmosphärischem Druck

E/ thermische Zersetzung bei 0.1 Torr

F/ thermische Zersetzung bei 5 Torr

Diesen Befunden entsprechend wurde die thermische Zersetzung des 2,6-Dimethylphenyl-thioharnstoffes durchgeführt. Wurde diese Reaktion beim Druck 5 Torr und bei 250°C vorgenommen, so schied sich eine in Benzol unlösliche Substanz aus dem Destillat in geringer Menge (etwa 10 %) ab, welche sich dünnschichtchromatographisch Ausgangsmaterial zu sein erwies (J) (Abbild. 2.). Denselben Versuch bei 10 Torr wiederholt, konnte das 2,6-Dimethylphenyl-isothiocyanat mit einer Ausbeute von 9% isoliert werden.

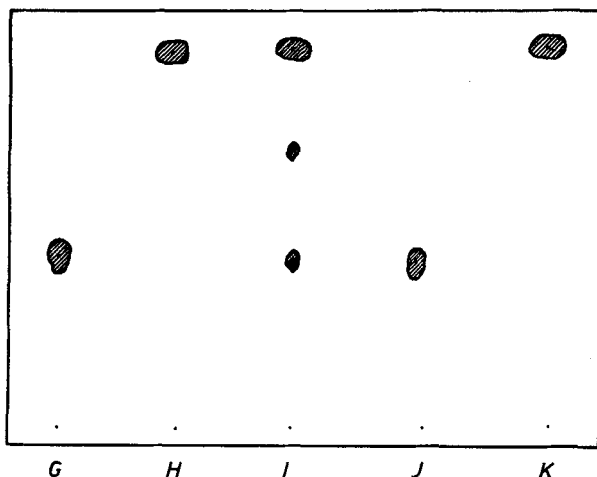


Abbildung 2

Abbildung 2. Dünnschichtchromatographische Untersuchung der thermischen Zersetzung des 2,6-Dimethylphenyl-thioharnstoffes
Adsorbent : Kieselgel G

Laufmittel : Aceton-Cyclohexan-Essigester 1:10:10

Sichtbarmachung : mit Joddämpfen

G/ Dimethylphenyl-thioharnstoff R_f : 0.42

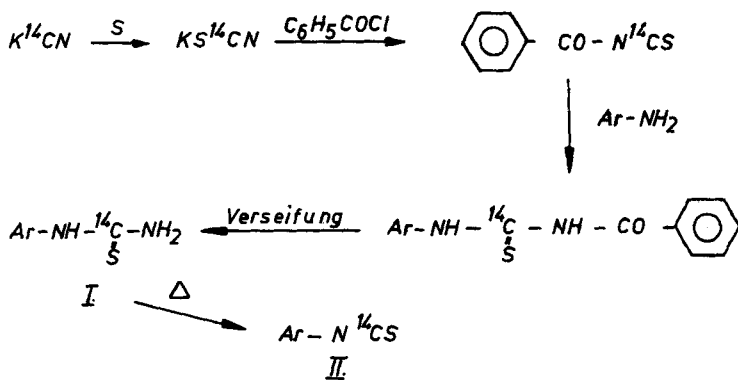
H/ Dimethylphenyl-isothiocyanat R_f : 0.92

I/ thermische Zersetzung bei 5 Torr, benzollöslicher Teil

J/ thermische Zersetzung bei 5 Torr, benzolunlöslicher Teil

K/ thermische Zersetzung bei 10 Torr

Die Erfahrungen der mit den inaktiven Substanzen durchgeführten Vorversuchen wurden für den Isotopeneinbau verwertet. Zur Darstellung des mit ^{14}C -Isotop markierten 2,6-Dichlorphenyl-, bzw. des 2,6-Dimethylphenyl-isothiocyanates wurde radioaktives Kaliumcyanid als Ausgangsmaterial verwendet, welches nach Borsook und Mitarb. (7) in Kaliumrhodanid, und dieses dann nach der Methode von Frank und Schmidt (8) in den Aryl-thioharnstoff umwandelt wurde.

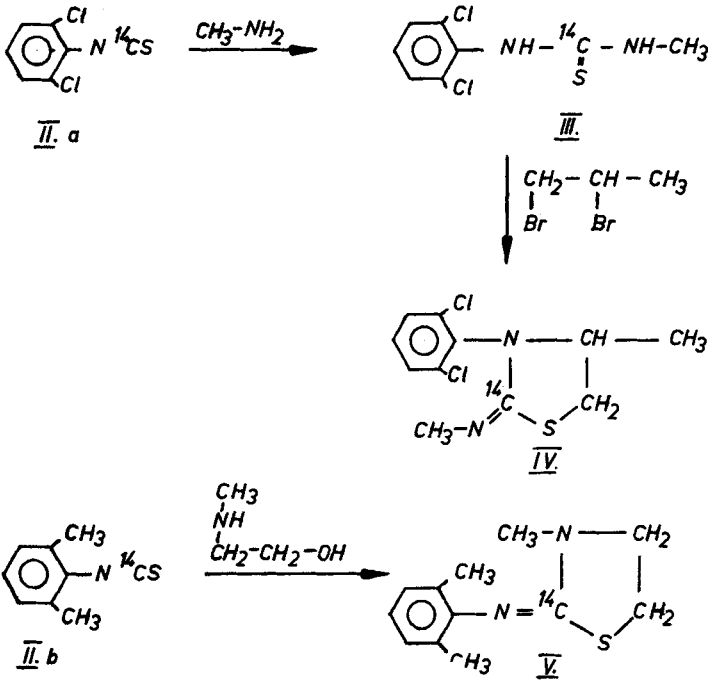


Ar = a) 2,6 - Dichlorphenyl-,
 b) 2,6 - Dimethylphenyl-

Reaktionsschema 1

Den Ausbeute-werten der mit inaktiven Substanzen durchgeführten Vorversuchen ähnlich, wurde eine radiochemische Ausbeute von 72-76 %, auf K^{14}CN berechnet, in den mit radioaktiven Verbindungen durchgeführten Umwandlungen erzielt.

Diese radioaktiven Isothiocyanate wurden im weiteren als Intermediäre zur Synthese von 2-Methylimino-3-(2,6-dichlorphenyl)-4-methyl-thiazolidin-2- ^{14}C , und von 2-(2,6-Dimethylphenyl)-imino-3-methyl-thiazolidin-2- ^{14}C gemäss dem folgenden Reaktionsschema verwendet (9,10).



Reaktionsschema 2

EXPERIMENTELLER TEIL2,6-Dichlorphenyl-thioharnstoff- ^{14}C (Ia)

260 mg (4 mMol) Kaliumcyanid (60 mCi, 15 mCi/mMol) und 128 mg (4 mgAtom) elementarer Schwefel werden in 12 ml. Aceton 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Demnach wird die Lösung abgekühlt, und 562 mg (4 mMol) Benzoylchlorid werden zugetropft, und weitere 10 Minuten lang gekocht. Die Mischung wird wieder abgekühlt, und eine Lösung von 648 mg (4 mMol) Dichloranilin in 1 ml Aceton wird unter Rühren und Eiskühlung zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird eine weitere Stunde gekocht, dann auf 30 ml Wasser gegossen. Die ausgefallene Kristalle werden abgesaugt, in 3 ml Aethanol aufgelöst, und zu dieser Lösung 1 g Kaliumhydroxyd, in 1 ml Wasser aufgelöst,

wird zugegeben. Nach 30 Minuten Kochen wird die Mischung mit 10 ml Wasser verdünnt, der Alkohol bei vermindertem Druck abgedampft, die zurückbleibende wässrige Lösung mit Aktivkohle entfärbt und filtriert. Das Produkt wird aus dem Filtrat mittels einer Ammoniumchlorid-Lösung ausgefällt. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet.

Schmp. 160-163°C

Ausbeute: 721 mg (3.26 mMol), auf Kaliumcyanid berechnet 81.6 %.

2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat- ^{14}C (IIa)

721 mg (3.26 mMol) Ia werden in einem Mikrodestillier-Apparat bei einem Druck von 5 Torr innerhalb von 30 Minuten auf 180°C erhitzt, und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur (180-200°C) gehalten. Das dabei überdestillierte Produkt kristallisiert beim Stehen aus.

Ausbeute: 612 mg (3 mMol), 15 mCi/mMol, 45 mCi, auf K^{14}CN berechnet 75 %.

1-(2,6-Dichlorphenyl)-3-methyl-thioharnstoff- ^{14}C (III)

612 mg (3 mMol) IIa werden in 3 ml Aceton aufgelöst, und 0.5 ml wässrige, 40 %-ige Methylamin-Lösung tropfenweise zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird nach einer Stunde auf 30 ml Wasser gegossen, und das langsam kristallisierende Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (Schmp. 177-181°C).

Ausbeute: 473 mg (2.01 mMol), auf 2,6-Dichlorphenyl-isothiocyanat berechnet 67 %.

2-Methylimino-3-(2,6-dichlorphenyl)-4-methyl-thiazolidin-2- ^{14}C (IV)

473 mg (2.01 mMol) III werden in 2 ml Isoamylalkohol aufgelöst, 1 g 1,2-Dibrompropan zugegeben, und unter Rückfluss 5 Stunden lang gekocht. Zur abgekühlten Lösung werden danach 20 ml absol. Aether zugefügt, wobei ein kristalliner Niederschlag ausfällt. Dieser wird abgesaugt, mit Aether gewaschen und getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt (468 mg) wird in 3 ml Wasser aufgelöst, die Lösung mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht und das abgeschiedene Öl mittels 10 ml Petroläther extrahiert. Der Petroläther-Extrakt wird auf einer Kieselgel-Säule (1,6 x 18 cm, 30-70 mesh) chromatographiert.

Eluent: Benzol-Aethanol 9:1. Das Eluaturn ergibt nach Eindampfen ein öligen Produkt, welches innerhalb von einigen Stunden erstarrt (Schmp. 56-59°C).

Ausbeute: 147 mg, 7.91 mCi, 14.93 mCi/mMol. Die chemische und radiochemische Reinheit des Produktes wurde dünn-schichtchromatographisch kontrolliert.

Adsorbent: Kieselgel G, Laufmittel: Benzol-Aethanol 9:1, Sichtbarmachung: mit Dragendorff-Reagent, Rf: 0.64. Kontakt Autoradiogramm: auf FORTE Röntgenfilm, Expositionsdauer: 16 Stunden, aufgetragene Substanzmenge: 20 ug. Radiochemische Reinheit: densitometrisch: > 95 %.

2,6-Dimethylphenyl-thioharnstoff-¹⁴C (Ib)

326 mg (5 mMol) Kaliumcyanid (40 mCi, 8 mCi/mMol) und 160 mg (5 mgAtom) elementarer Schwefel werden in 15 ml Aceton 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Zur abgekühlten Lösung werden demnach 700 mg (5 mMol) Benzoylchlorid zugetropft, und weitere 10 Minuten am Sieden gehalten. Unter Rühren und Eiskühlung werden nachher 605 mg (5 mMol) 2,6-Dimethyl-anilin, in 2 ml Aceton aufgelöst, zugetropft, und eine weitere Stunde gekocht. Die abgekühlte Lösung wird auf Wasser gegossen, die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, in 15 ml absol. Aethanol aufgelöst und mit einer Lösung von 2 g Natriumhydroxyd in 2 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird nach 30 Minuten Kochen mit 15 ml Wasser verdünnt, der Alkohol wird abgedampft, die zurückbleibende Lösung mit Aktivkohle entfärbt und filtriert. Aus dem Filtrat wird das 2,6-Dimethylphenyl-thioharnstoff mittels einer Ammoniumchlorid-Lösung ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (Schmp. 153-158°C).

Ausbeute: 667 mg (3.7 mMol), auf K¹⁴CN berechnet 74 %.

2,6-Dimethylphenyl-isothiocyanat-¹⁴C (IIb)

667 mg (3.7 mMol) Ib werden in einem Mikrodestillier-Apparat bei 10 Torr innerhalb von einer Stunde auf 250°C erhitzt und weitere 30 Minuten bei 250-270°C gehalten. Das dabei überdestillierte Produkt kristallisiert beim Stehen aus.

Ausbeute: 584 mg (3.58 mMol), 8.05 mCi/mMol, 28.82 mCi, auf K¹⁴CN berechnet 72 %.

2-(2,6-Dimethylphenyl)-imino-3-methyl-thiazolidin-2- ^{14}C (V)

Eine Mischung von 584 mg (3.58 mMol) Iib, 2 ml 1,2-Dichloräthan und 270 mg (3.6 mMol) N-Methyl-äthanolamin wird 16 Stunden bei 25°C stehengelassen. Die Lösung wird eingengt, 3 ml konz. Salzsäure werden zum Rückstand zugefügt, und das Gemisch 2 Stunden lang gekocht. Nach Abkühlen wird die Lösung mit 10 %-iger Ammoniumhydroxyd alkalisch gemacht, dreimal mit je 5 ml Benzol extrahiert, und das Benzol bei vermindertem Druck abdestilliert. Das zurückbleibende Öl (770 mg) wird in 0.1 ml Chloroform aufgenommen, 0.5 ml Petroläther werden zugegeben, und die Lösung auf -20°C gekühlt. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit 1 ml auf -20°C gekühltem Petroläther gewaschen (Schmp. 57-58°C). Ausbeute: 642 mg (2.92 mMol), 8.5 mCi/mMol, 23.5 mCi, auf Dimethylphenyl-isothiocyanat berechnet 81.5 %. Das Hydrochlorid schmilzt bei 234-236°C (aus Benzol-Petroläther umkristallisiert). Dünnschichtchromatographische Untersuchung: Adsorbent: Kieselgel G, Laufmittel: Aceton-Cyclohexan-Essigester 1:10:10, Sichtbarmachung mittels Joddämpfe, Rf: 0.82, Kontakt Autoradiogramm: auf FORTE Röntgenfilm, Expositionsdauer: 16 Stunden, aufgetragene Substanzmenge: 20 ug. Radiochemische Reinheit densitometrisch: > 99 %. Die Schmelzpunkte wurden mit einem BOETIUS Mikro-Schmelzpunktbestimmungsapparat gemessen, die Radioaktivitäts-Werte wurden mit einem Flüssigkeits - scyntillations- β -Spektrometer (Typ. Packard TRI-CARB) bestimmt.

LITERATUR

1. Tisler M. - Archiv der Pharmazie 293/65: 621 (1960).
2. Elderfield R. C. - "Heterocyclic Compounds" Vol. 5, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1957, p. 685.
3. Deutsches Patent 1 173 475 (1964); Chem. abstr. 61: 13323 (1964).
4. Toldy L. und Sohár P. - Tetrahedron Letters: 1970: 181.
5. Baxter J. N., Cymerman-Craig J., Moyle M. und white R. A. - Chem. and Ind. 1954: 785.
6. Baxter J. N., Cymerman-Craig J., Moyle M. und white R. A. - J. Chem. Soc. 1956: 695
7. Borsook H., Dasy C. L., Haagen-Smitt A. J., Keighley G. und Lawy P. H. - J. Biol. Chem. 187: 839 (1950).
8. Org. Synth. Coll. Vol. III. 735.
9. Ungarisches Patent 158 843 (1970).
10. Ungarische Patentanmeldung