

СИНТЕЗА НА НЕКОИ N-МАНИХОВИ БАЗИ

М. Николовска и Б. Стојчева

Хемиски факултет Универзитет „Кирил и Методиј“ — Скопје

УВОД

Поради тоа што голем број на N-Манихови бази во кои едната компонента е изатин /1-6/, односно карбамид или тиокарбамид /7,8/ се физиолошко активни, беше од интерес, со примена на Маниховата кондензациона реакција од изатин, формалдехид и карбамид-односно претходно синтетизиран супституиран карбамид или тиокарбамид /9—12/, во соодветни реакциони услови, да се синтетизираат и идентификуваат некои N — Манихови бази.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН ДЕЛ

1—Терц. бутилкарбамид е синтетизиран кога врз карбамид се дејствува со терц. бутилалкохол во присуство на концентрирана сулфурна киселина /9/.

Фенил и 1,3-дифенилкарбамид се добиени со рефлуксирање на карбамид и анилинхидрохлорид во водена средина /10/.

1,3-Дифенилтиокарбамид /11/ и 1,3-ди (п-анизидил) — тиокарбамид /12/ се синтетизираат во апсолутен етанол кај реакцијата на анилин, односно п-анизидин со јаглендисулфид.

N-хидроксиметилизатин е добиен од изатин и формалдехид /13/.

Овие соединенија се идентификувани со елементарна анализа и инфрацрвени спектри.

Точките на топење на синтетизираните Манихови бази не се корегирани. Инфрацрвените спектри се снимени во калбиумбромид таблети на Perkin Elmer Model 521 инфрацрвен спектрофотометар.

1 (N-МЕТИЛИЗАТИН), 3-ХИДРОКСИМЕТИЛ-КАРБОНИЛДИИМИНО

Смеса од 1,47 г (0,01 М) изатин, 0,60 г (0,01 М) карбамид, 1 см (0,01 М) формалин и 0,03 г купрохлорид се раствора во 30 см³ диоксан

и се рефлуksiра четири часа, при што исталожуваат ситни портокалови призматични кристали со т.т. 156—157°C.

Принос 0,70 г (28%).

Анализа: $C_{11}H_{11}N_3O_4$ (249,228)

пресметани	%C	53,00	%H	4,44	%N	16,86
најдени	%C	52,99	%H	4,17	%N	16,87

1 (N-метилизатин), 3-хидроксиметил-карбонилдимино база се рефлиksiра во моларен однос со изатин во 96% етанол и при pH вредност на реакционата средина 1—1,5 (што се постигна со додавање солна киселина). По брзото ладење искристализираат портокалови кристали со т.т. 237-8°C.

Вредностите од елементарната анализа и инфрацрвениот спектар се идентични со оние од бис (N, N'-метилизатин)-1,3-карбонилдимино базата

1-(N-МЕТИЛИЗАТИН), 3-ТЕРЦ. БУТИЛ-КАРБОНИЛДИИМИНО

На 1,47 г (0,01 M) изатин растворен во 10 см³ 96% етанол се додава 0,58 г (0,005 M) 1-терц. бутилкарбамид со т.т. 182°C (литер. т.т. 182°C /9/) и 1 см. (0,01 M) формалин.

Во реакционата смеса се додава солна киселина до pH 2-2,5 и се рефлуksiра два часа. Со ладење се исталожуваат светлопортокалови кристали, кои прекристализацијата во етанол имаат т.т. 186-8°C. Принос 1,56 г (57%).

Анализа: $C_{14}H_{17}N_3O_3$ (275,306)

пресметани	%C	61,07	%H	6,22	%N	15,27
најдени	%C	61,51	%H	6,39	%N	15,23

1 (N-МЕТИЛИЗАТИН), 3-ФЕНИЛ-КАРБОНИЛДИИМИНО

МЕТОД А:

0,44 г (0,003 M) изатин и 0,45 г (0,003 M) фенилкарбамид со т.т. 148°C (литер. т.т. 148°C /10/) се раствораат во 8 см. 96% етанол и се додава 0,5 г (0,003 M) формалин

Реакционата смеса се рефлуksiра четири часа. Со ладење искристализираат светлопортокалови кристали, кои по прекристализацијата од етанол добиваат т.т. 136-7°C. Приносот е 0,4 г (46%).

МЕТОД Б:

0,70 г (0,004 М) N-хидроксиметилизатин со т.т. 154-6°С (литер т.т. 155-7°С /13/ и 0,54 г (0,004 М) фенилкарбамид со т.т. 148°С се ра-стваорат во 10 см. 96ю етанол и се рефлуксират три часа. На ладно исталожуваат светлопортокалови кристали кои по прекристализаци-јата од етанол добиваат т.т. 136-7°С. Приносот е 0,6 г (54%).

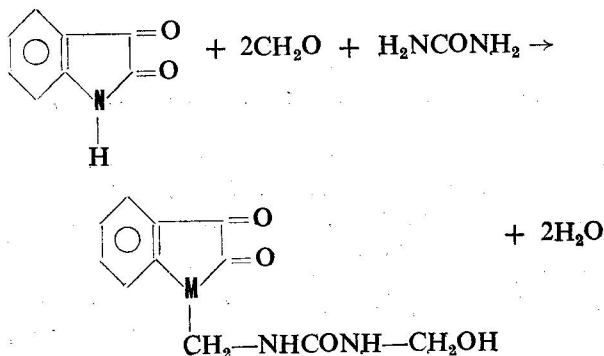
Анализа $C_{16}H_{13}N_3O_3$ (295,294)

пресметани	%C	65,07	%H	4,43	%N	14,23
најдени	%C	64,64	%H	4,14	%N	14,77

Со рефлуксирање на 0,01 М изатин, 0,01 М формалин и 0,0005 М од 1,3-дифенилкарбамид со т.т. 235°С (литер. т.т. 235°С /10/), односно 1,3-дифенилтиокарбамид со т.т. 153°С (литер т.т. 154°С /11/), односно 1, 3-ди (п-анизидил) тиокарбамид со т.т. 187°С (литер т.т. 189-91°С /12/) во 96ю-ен етанол се добиваат портокалови кристали со т.т. 155-6°С кои според идентичните вредности од елементарната анализа и инфра-црвениот спектар, претставуваат N-хидроксиметилизатин /13/.

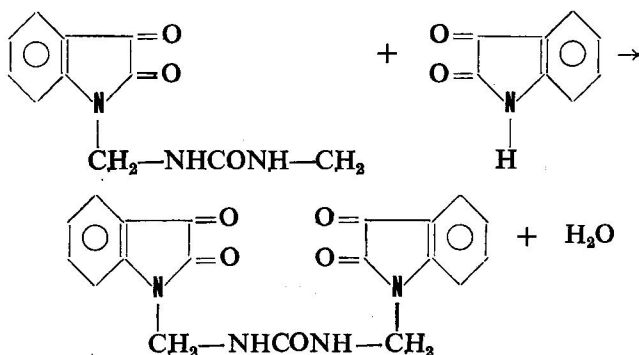
РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Експерименталните податоци покажаа дека изборот на опти-малните реакциони услови, и тоа: растворувачот, температурата, врем-ето и рН вредноста на реакционата средина, како и катализаторот, вли-јааат врз соодветната Манихова реакција и структурата на ново добиениот Манихов продукт. Така, при реакцијата на изатин и карбамид во мо-ларен однос 1 : 1 со формалдехид и во присуство на купохлорид како катализатор, на умерена температура (60—80°С) и во диоксан, како помалку поларен растворувач, се издвоија портокалови кристали со т.т. 156-7°С кои претставиваат 1 (N-метилизатин), 3-хидроксиметил-карбонилдимино база, потврдена со елементарна анализа и инфра-црвен спектар.



Во NH и OH валентното подрачје од нејзиниот инфрацрвен спектар се јавуваат ленти со среден интензитет на 3360 , 3250 и 3200 cm^{-1} кои припаѓаат на валентните вибрации од NH и OH групите од карбамидниот дел во оваа моно Манихова база. На 1335 и 1040 cm^{-1} се јавуваат ленти со среден интензитет кои произлегуваат од интеракцијата на валентната CO вибрација со деформационата OH вибрација. На 2920 и 2850 cm^{-1} присутни се ленти со слаб интензитет кои потекнуваат од симетричната и асиметричната валентна вибрација на CH групата, која ги поврзува изатинската и карбамидната компонента во еден ваков тип на Манихова база. Присутноста на изатинската компонента се потврдува со повеќето присутни ленти, меѓу кои се и интензивните ленти на 1745 и 1735 cm^{-1} , кои припаѓаат на валентната вибрација на карбонилната група и со повеќето присутни ленти од бензоловото јадро како што е интензивната лента на 1618 cm^{-1} .

Второто потврдување за издвојувањето на 1 (N-метилизатин) 3-хидроксиметил-карбонилдиимино базата е во нејзиното натамошно реагирање со една изатинска молекула во реакциони услови скоро идентични како за Маниховата реакција, имено во реакција сред 96%-ен етанол и при pH вредност 1—1,5 при што се гради бис Маниховата база: бис (N, N'-метилизатин) —1,3-карбонилдиимино, потврдена со елементарна анализа и инфрацрвен спектар:



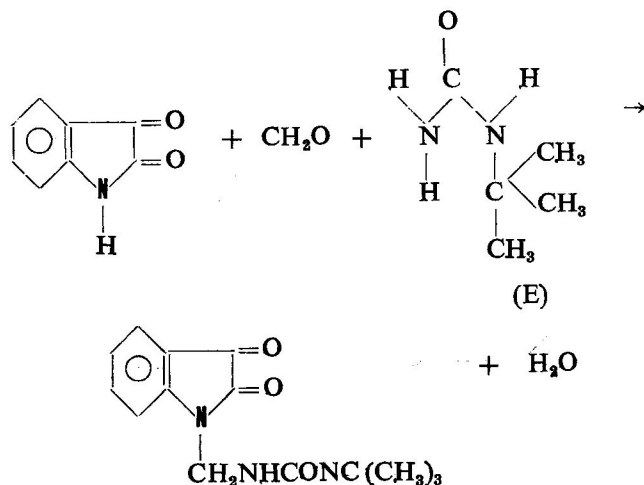
Овие моно и бис Манихови бази се нестабилни и при подолго пречистување се разложуваат, односно се издвојуваат бели кристали со т.т. $260-2^{\circ}\text{C}$, кои припаѓаат на хидроксиметилскиот дериват на карбамидот.

За да го испитаме влијанието на супституентите супституирани на нуклеофилната компонента кај карбамидот и тиокарбамидот врз текот на реакцијата и структурата на новодобиените Манихови продукти најпрвин синтетизиравме една серија од моно и 1,3-дисупституирани карбамиди и тиокарбамиди и тоа: 1-терц бутил- /9/, фенил- и 1,3-дифенилкарбамид /10/, 1,3-дифенил- /11/ и 1,3-ди ((п-анизидил) тиокарбамид /12/. Степенот на стерното влијание на супституираната нуклео-

фина компонента зависи од постокната ориентација која е поврзана со бројот и природата на супституентот и реакционите услови [16—18/ така што рамнотежата помеѓу просторната (Z) и (E) кај моноалкилсупституираните карбамиди зависи од поларноста на растворувачот, температурата на реакционата средина и концентрацијата на компонентите [16/. Затоа, Маниховата кондензација помеѓу изатин, формалдехид и 1-терц. бутилкарбамид се избрани такви реакциони услови со кои се фаворизира изомерот (E), односно, во поларен растворувач, на умерена температура и при pH вредност на реакционата средина 2—2,5 се издвоија светлопортокалови кристали со т.т. 186–8°C кои претставуваат 1 (N-метилизатин), 3-терц. бутил-карбомилдимино база, потврдена со елементарната анализа и инфрацрвениот спектар. Во NH валентното подрачје се јавуваат ленти со среден интензитет на 3370 и 3320 cm^{-1} кои припаѓаат на валентната вибрација од NH групите.

Присутни се и другите карактеристични ленти, како од карбамидниот (1670 и 1570 cm^{-1}), така и од изатинскиот дел (1745, 1735, 1608 cm^{-1} и др.) на оваа Манихова база. Како и во претходно синтетизираната, на 2925 и 2850 cm^{-1} се јавуваат лентите што потекнуваат од валентната вибрација на CH групата која ги поврзува двата дела во ваков тип Манихова база.

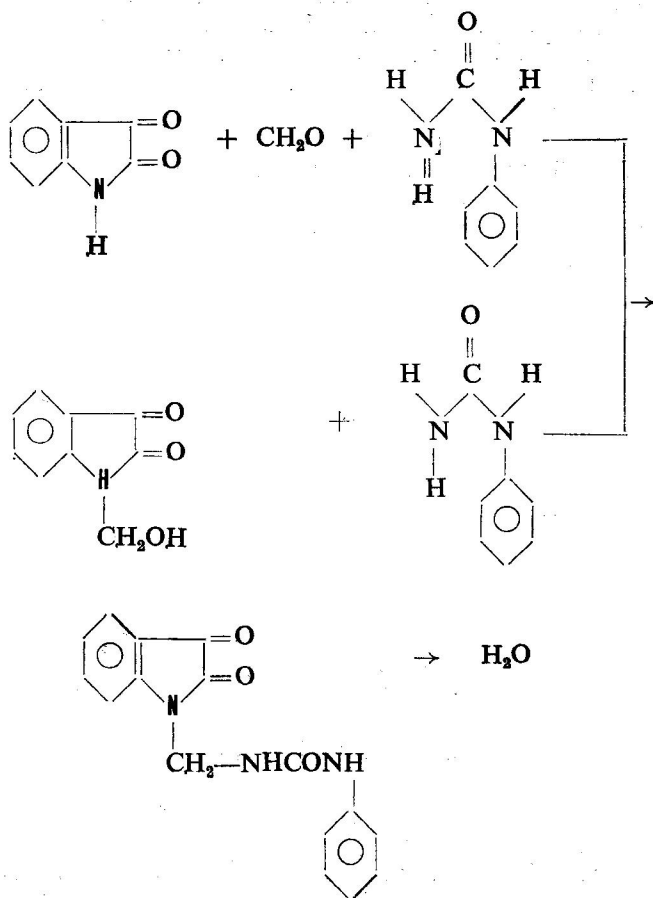
Стерното влијание на разгранетата терциерна бутил група супституирана на карбамидот и покрај повољните експериментални услови и хемиската реактивност на нуклеофилната компонента е пресудно при градењето на моно Маниховата база: 1 (N-метилизатин), 3-терц. бутил-карбомилдимино:



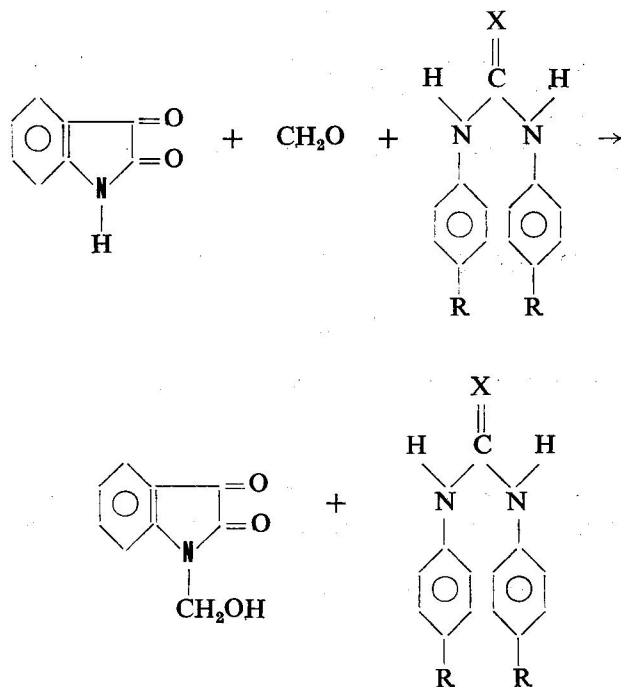
За да се испита ефектот од влијанието на фенилната група супституирана на карбамидот, го употребивме фенилкарбамидот со т т 148°C [10/ како нуклеофилна компонента во Маниховата кондензација со изатин и формалдехид. Се избраа такви реакциони услови со кои се

фаворизира неговиот (Е) изомер и се издвоија светлопортокалови кристали со т.т. $136-8^{\circ}\text{C}$ кои претставуваат 1 (N-,ментализатин), 3-фенилкарбонилдимино база, потврдена со елементарната анализа и инфрацрвениот спектар. Како втора потврда може да се смета следниов начин на нејзиниото добивање: реакцијата на претходно синтетизираниот N-хидроксиметилизатин со т.т. $154-6^{\circ}\text{C}$ /13/ со фенилкарбамид, во соодветни реакциони услови доведува до иста моно Манихова база (Метод Б)

Во инфрацрвениот спектар на оваа соединение присутни се карактеристичните ленти како од карбамидната (на 3350 , 3200 , 1680 , 1550 cm^{-1} и др), така и од изатинската компонента (на пример, интензивните ленти на 1740 и 1610 cm^{-1}). Истотака и лентите од валнетната вибрација на CH групата (на 2920 и 2860 cm^{-1}) која ги поврзува двете компоненти во ваков Манихов продукт:



1,3-диарилсупституираните карбамиди и тиокарбамиди постојат во престојрно стабилизирана конформација, односно двете ароматични јадра се лоцирани еден до друг со што се овозможува меѓурамнинско заемнодејство /17, 18/. Поради тоа беа направени обиди, претходно синтетизираниот 1,3-дифенилкарбамид со т.т. 235°C /10/, односно 1,3-дифенилтиокарбамид со т.т. 153°C /11/, односно 1,3-ди (п-анизидил) тиокарбамид со т.т. 187°C /12/ да се употребат како нуклеофилна компонента во Маниховата реакција со формалдехид и изатин. Наместо до очекуваните Манихови продукти експериментите не доведоа до портокаловите кристали со т.т. 156-6°C кои припаѓаат на реактивниот интермедиер: N-хидроксиметилизатин /13/. Значи, ниту поволната конформација не може да го надвлада стерното влијание од фенилните групи поакди што интермедиерот не се доведува до НМанихов продукт:



X: O, S

R: H, CH₃

ЛИТЕРАТУРА

1. R. S. Varma, W. L. Nobles, J. Heteroc. Chem. 3, 462 /1966/
2. R. S. Varma, W. L. Nobles, J. Med. Chem. 10 /3/, 510, 10 /5/, 972 /1967/
3. M. Sy, M. Maillet, J. Pages, Eur. J. Med. Chem. -Chim. Ther. 3, 216 /1970/
4. M. Јанчевска, Б. Стојчева, Глас. Хем. Технол. Македонија 2(1-2), 53 (1975)
5. M. Movrin, M. Medic-Saric, Eur. J. Med. Chem. -Chim. Ther. 13/4/, 309 /1978/

6. D. Maysinger, M. Biruš, M. Movrin, Acta Pharm. Jugosl. 29/B, 15, 29/" / 175 /1979/
7. W. J. Weaver, J. K. Simons. W. E. Boldwin. J. Am. Chem. Soc. dd/2, 222 /1944/
8. B. B. Мозолис, С. П. Иокубаитуте, Акад. Наук Литовск. ССР, Сер. Б. 1160, 129 /1970/
9. L. J. Smith. O. H. Emerson, O:g. Syntheses. Vol. III, 151 /1950/
10. A. S. Wheeler, Org. Synthesec Vol. I, 451 /1950/
11. R. Kreulla. Chem. Ber. "d, 2669 /1913/
12. J. v. Braun. E. Beschke. Chem. Ber. 239, 4377 ž/1906/
13. A. Reissert. A. Händeler, Chem. Ber. d7, 989 /1924/
14. B. H. Mcutner, W. D. Kumler, J. Am. Chem. Soc. 78/B, 97 /1956/
15. A. K. Чибисов, О. А. Пентин, Акад. Наук СССР, Ж. О. XXX !1, 11 !!!1961!
16. W. Walter, K. . . P. Rueb; Liebigs Ann. Chem. 7"3, 167 /1917/
17. G. Lepora, S. Migdal, D. E. Blagdon, M. Goodman, J. Org. Chem. 38/Bd, 2590 /1973/
18. Y. Mido, Spectrochim. Acta 28A, 1503, 29A, 1 /1973/

ИЗВОД

Со кондензација на изатин, формалдехид и карбамид или претходно синтетизирани карбамиди се доаѓа до формирање на соодветни N-Манихови бази.

Структурата на ново добиените соединенија е утврдена со нивните ИР спектри.

SYNTHESIS OF SOME N MANNICH BASES

M. Nikolovska and B. Stojčeva

Faculty of Chemistry, Univnrsity „Kiril ano Metodij“ — Skopje

S U M M A R Y

The condensation of isatian, formaldehyde and urea or previously synthesized ureas leads to the formation of the corresponding N-Mannich bases.

The structures of the newly obtained compounds is con firmed by their IR spectra.