

THIOACBAMOYL HOÁ CÁC HỢP CHẤT CHỨA NHÓM AMIN BẰNG TETRAMETYLTHIURAM DISUNFUA. XII. ĐIỀU CHẾ VÀ TÍNH CHẤT CỦA METYL 3(4)- ISOTHIOXIANATOBENZOAT

Lưu Văn Bồi, Triệu Tiến Hà, Trần Quang Dũng

Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG Hà Nội

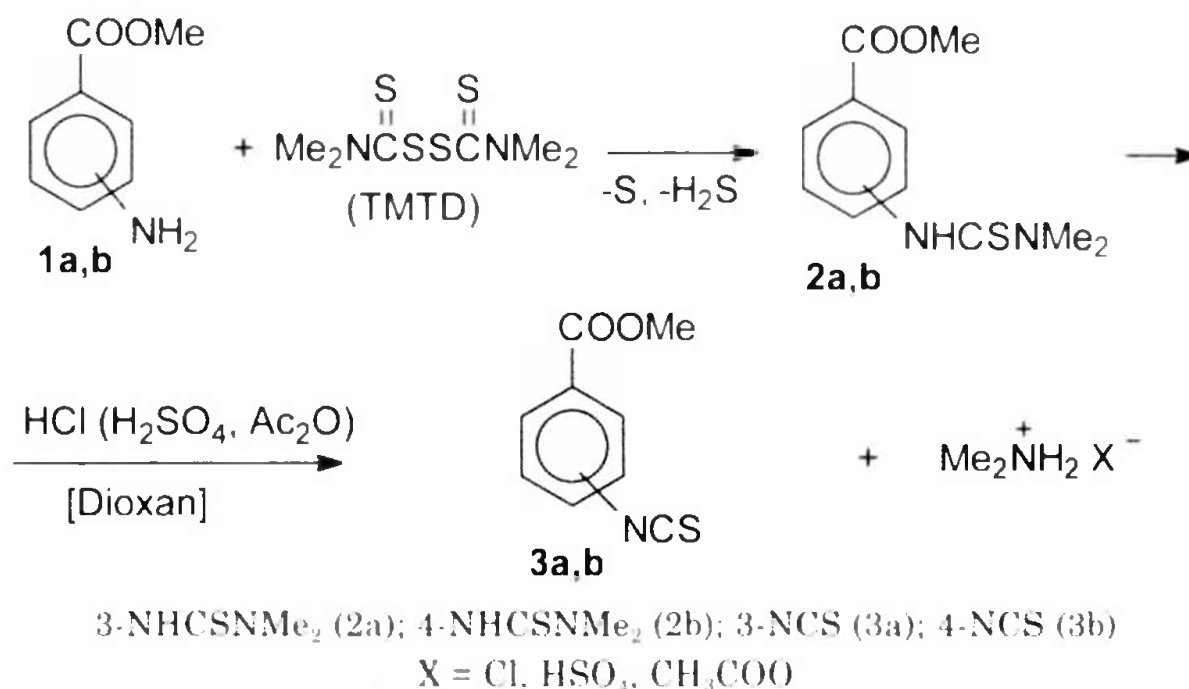
Isiothioxianat của axit benzoic là các hợp chất có khả năng chống nấm, diệt huân cao, được sử dụng để bảo vệ các loại cây trồng [2-4]. Do có khả năng hoạt động hoá học cao, isiothioxianat của axit benzoic còn có thể được dùng làm nguyên liệu đầu cho tổng hợp hữu cơ, trong đó có các chế phẩm có hoạt tính sinh học. Cho đến gần đây người ta vẫn điều chế các dẫn xuất isiothioxianat của axit benzoic chủ yếu bằng phản ứng của các axit aminobenzoic với cacbon disunfua hoặc thiophotgen, những tác nhân dễ cháy và độc hại đối với môi trường [5,6]. Thời gian phản ứng ngắn, hiệu suất không ổn định nên giá thành các sản phẩm tương ứng cao. Do đó việc nghiên cứu, tìm phương pháp mới, kinh tế hơn và đáp ứng yêu cầu của việc bảo vệ môi trường để điều chế các isiothioxianat của axit benzoic được các nhà khoa học rất chú ý. Tiếp tục các công trình trước đây [7-10], trong bài báo này sẽ nghiên cứu hướng pháp thioacbamoyl hoá metyl 3(4)-aminobenzoat với tetrametylthiuram disunfua (TMTD) để điều chế 3(4)-[3,3-dimetylthioureido]benzoat và tìm điều kiện tối ưu để chuyển hoá chúng thành các dẫn xuất isiothioxianat tương ứng. Trên cơ sở phản ứng của isiothioxianat điều chế được với các tác nhân N-nucleophin, sẽ tiến hành tổng hợp có định hướng nhằm tìm kiếm các hợp chất có khả năng có hoạt tính sinh học.

Thioacbamoyl hoá metyl 3(4)-aminobenzoat (**1a,b**) bằng TMTD được thực hiện trong dioxan hoặc DMF, ở nhiệt độ 80-100°C, phản ứng xảy ra theo sơ đồ 1. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được trung hoà bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa đến pH = 8 để loại bỏ axit aminobenzoic tạo ra do thủy phân một phần este tương ứng. Kết tủa được lọc hút, sấy khô. Thioureit **2** được tách khỏi lưu huỳnh bằng cách chiết trong bộ Socklet với ete dầu hoả (Ts - 40-60°C). Kết quả tổng hợp cho thấy, khi tỷ lệ các tác nhân tham gia phản ứng = 1:1, hiệu suất metyl 4-[3,3-dimetylthioureido]-benzoat (**2**) đạt gần 90% sau 2h. Thực nghiệm cũng chỉ ra rằng, hiệu suất thioureit **2** sẽ giảm khi trung hoà bằng kiềm hoặc dung dịch Na₂CO₃ đậm đặc, do chúng làm thủy phân nhóm este. Thioureit **2** điều chế bằng phương pháp này rất đơn giản, phản ứng chỉ một giai đoạn lại có hiệu suất cao, giá thành rẻ hơn nhiều so với các phương pháp trước đây, nên có thể dùng làm chất đầu rất thích hợp cho tổng hợp hữu cơ. Trên cơ sở tương tác của thioureit **2** với các axit vô cơ (HCl,

1 xem tài liệu tham khảo 1

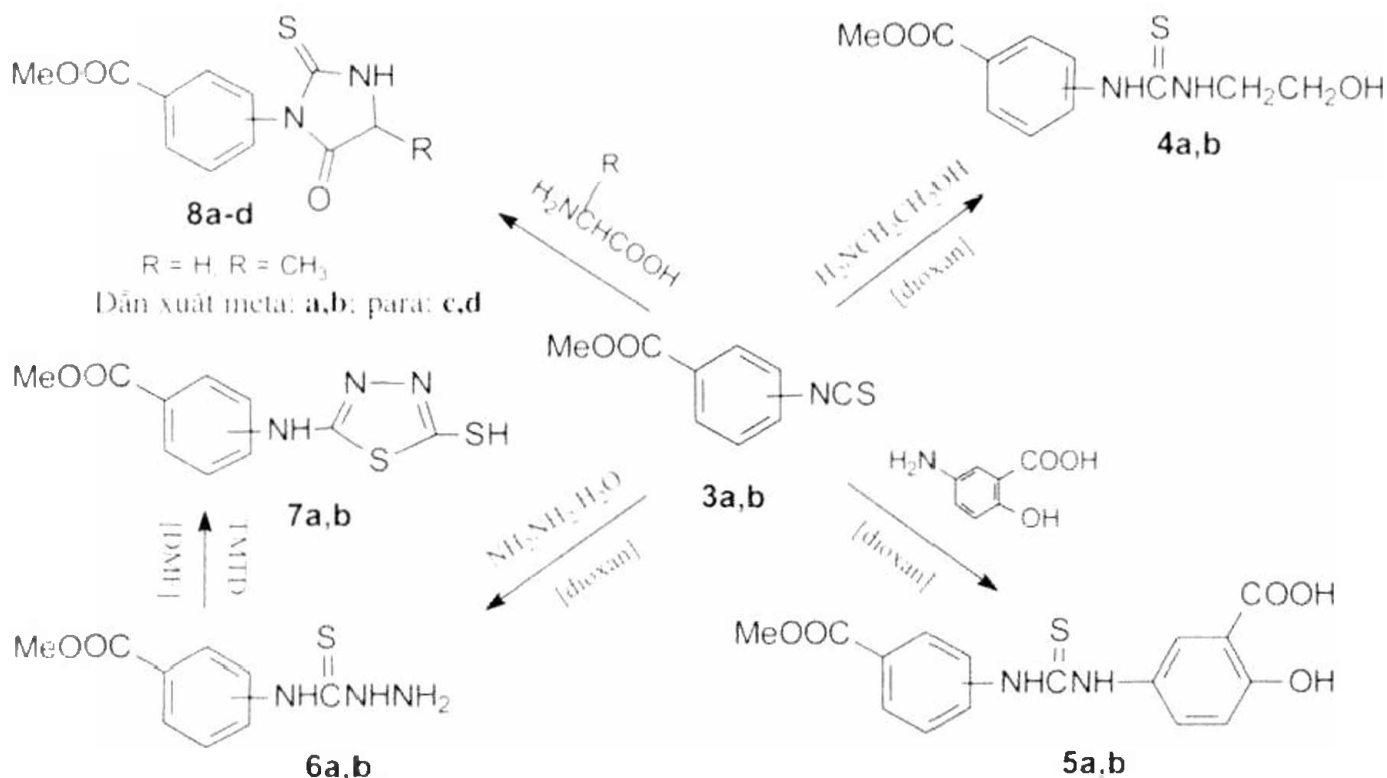
H_2SO_4 và Ac_2O) đã điều chế được dẫn xuất isothioxianat tương ứng với hiệu suất cao (sơ đồ 1). Để xây dựng quy trình điều chế isothioxianatobenzoat, ảnh hưởng của tác nhân, dung môi và thời gian phản ứng đã được nghiên cứu. Kết quả thực nghiệm cho thấy, sự khí HCl khan qua dung dịch dioxan của thioureit **2** ở 80-100°C trong 2 h là những điều kiện tối ưu để đạt hiệu suất sản phẩm isothioxianat **3** cao. Rõ ràng dioxan là dung môi tốt nhất có khả năng hoà tan thioureit **2** và HCl, tạo điều kiện để phản ứng xảy ra trong môi trường đồng thể; còn khí HCl tác dụng tốt hơn H_2SO_4 , có lẽ, do axit sunfuric luôn có mặt trong phản ứng ở nồng độ cao đã làm thủy phân 1 phần metyl benzoat.

Sơ đồ 1



Isothioxianatobenzoat **3a,b** là những chế phẩm đa ứng dụng, đặc biệt là tác dụng diệt nấm rất công hiệu [3]. Mặt khác, nhờ nhóm NCS có khả năng phản ứng cao, isothioxianatobenzoat còn là chất đầu rất tốt để điều chế hàng loạt các chất hữu cơ có cấu trúc và tính chất khác nhau. Trong công trình này, trên cơ sở phản ứng của isothioxianat **3a,b** với các tác nhân N-nucleophin đã tiến hành tổng hợp có định hướng được nhiều hợp chất, trong đó có các dị vòng có khả năng có hoạt tính sinh học (sơ đồ 2).

Sơ đồ 2



Khi đun nhẹ hỗn hợp monoetanolamin và isothiocyanat tương ứng với tỷ lệ mol = 1: 1 trong dung môi etanol hoặc dioxan ở nhiệt độ phòng hoặc 40-50°C chỉ có nhóm NH_2 tham gia phản ứng với nhóm NCS. Phản ứng kết thúc chỉ sau khoảng 10 phút, hiệu suất methyl 4-[3-(2-hydroxyetylthioureido)]-benzoat (**4a,b**) đạt đến 85%.

Cấu trúc của methyl thioureidobenzoat **4a,b** được xác định bằng phân tích nguyên tố, phổ hồng ngoại và cộng hưởng từ proton. Trong phổ hồng ngoại, có các dao động đặc trưng của nhóm carbonyl $\nu(\text{C}=\text{O})$ trong khoảng 1720 cm^{-1} . Đáng chú ý là trong phổ $^1\text{H-NMR}$ của **4a,b** cả 4 proton của nhóm etylen cộng hưởng ở cùng một vị trí $\delta(\text{CH}_2\text{CH}_2) \sim 3,50\text{-}3,60$ ppm (xem bảng).

Như dự đoán, sự tương tác của axit 5-aminosalixylic với isothiocyanatobenzoat **3a,b** xảy ra khó khăn hơn so với monoetanolamin, vì nhóm COOH trong nhân benzen làm giảm đáng kể tính bazơ của nhóm amino. Để đẩy nhanh tốc độ phản ứng cần đun hỗn hợp phản ứng khoảng 10-20 phút ở 50-70°C. Trong etanol hoặc dioxan, hiệu suất axit 5-[4-(3-carbomethoxyphenyl-lthioureido)]-2-hydroxy-benzoic (**5a,b**) đạt cao nhất (60%) khi tỉ lệ mol isothiocyanat **3** : axit 5-aminsalixylic = 1: 1,1-1,3.

Sau khi kết tinh lại trong etanol hoặc hỗn hợp etanol + DMF, cấu trúc của thioureidobenzoat **5a,b** được xác định bằng phân tích nguyên tố, các dự kiện phổ hồng ngoại và cộng hưởng từ proton (xem bảng).

Khác với axit aminosalixylic, phản ứng giữa hydrazin monohydrat và isothiocyanatobenzoat **3a,b** xảy ra ở điều kiện rất êm dịu, ngay ở nhiệt độ phòng.

Tuy nhiên để quá trình kết thúc hoàn toàn, nên đun hỗn hợp ở 50°C khoảng 10 phút. Hiệu suất methyl 4-(4-thiosemicacbazido)-benzoat (**6a,b**) đạt cao nhất (~86%) khi tỉ lệ số mol của isothioxianat: hidrazin monohidrat là 1: 1,3. Để tránh tạo sản phẩm phụ đối xứng, cần cho từ từ isothioxianat vào dung dịch hidrazin hidrat. Thiosemicacbazidobenzoat **6a,b** được tinh chế lại trong etanol. Cấu trúc của chúng được kiểm tra bằng phân tích nguyên tố, phổ hồng ngoại và phổ cộng hưởng từ proton (**bảng**).

Thiosemicacbazit dạng **6a,b** là những chế phẩm quan trọng. Chúng có khả năng tạo phức vòng càng rất tốt với các ion kim loại, nên được dùng rộng rãi trong hoá phân tích [11,12]. Sản phẩm ngưng tụ của chúng với andehit và xeton là các thiosemicacbazon được dùng để chế tạo thuốc chống lao [13]. Ở đây thiosemicacbazit **6a,b** được thiocacbamoyl hoá với TMTD để điều chế các dẫn xuất của methyl 4-(5-mercapto-1,3,4-thiadiazol-2-ylamino)-benzoat (**7a,b**), là những hợp chất có khả năng chuyển hoá rộng, thuận tiện cho việc tìm kiếm các hợp chất có khả năng có hoạt tính sinh học. Ở nhiệt độ 100°C trong DMF phản ứng kết thúc sau 1 giờ. Khi tỉ lệ thiosemicacbazit : TMTD = 1: 1, hiệu suất các đồng phân **7a,b** đạt khoảng 60%. Hiệu suất tổng hợp và một số thông số hoá lý của các đồng phân dị vòng **7a,b** được trình bày trong **bảng**.

Khảo sát phổ hồng ngoại của **7a,b** cho thấy, cường độ dao động của nhóm mercaptan (SH) ở 2550 - 2600 cm^{-1} rất yếu, còn trong phổ $^1\text{H-NMR}$, độ chuyển dịch hoá học của proton xuất hiện ở vùng từ trường yếu (>13 ppm). Điều đó chứng tỏ ở điều kiện thường nhóm mercaptan tồn tại chủ yếu dưới dạng thion.

Nhằm thực hiện mục tiêu tìm kiếm các hợp chất có khả năng có hoạt tính sinh học, đã tiến hành phản ứng của isothioxianat **3a,b** với một số axit amin, như glyxin và alanin. Vì nhóm amin thường tồn tại ở dạng muối nội, nên phải hoạt hoá chúng. Việc đó được thực hiện bằng cách tiến hành phản ứng trong môi trường kiềm yếu (pH = 8-9). Kết quả nghiên cứu cho thấy, phản ứng không dừng lại ở sản phẩm thioure, mà còn tiếp tục đi xa hơn, tạo ra các hợp chất dị vòng. Quá trình xảy ra theo hai giai đoạn. Trong giai đoạn đầu ở nhiệt độ thường, sự cộng hợp nucleophin nhóm amino vào nhóm NCS tạo thành hợp chất trung gian là thioure 2 lần thế (**sơ đồ 2**). Ở giai đoạn 2, các thioure rất dễ dàng bị vòng hoá để tạo thành các hợp chất dị vòng dạng thiohidatoin: methyl 3(4)-(5-oxo-2-thioxo-imidazolidin-1-yl)-benzoat (**8a,c**) và methyl 3(4)-(4-metyl-5-oxo-2-thioxo-imidazolidin-1-yl)-benzoat (**8b,d**). Để quá trình đóng vòng xảy ra hoàn toàn, sau khi trộn dung dịch cacbonat của glyxin với isothioxianat khoảng 20 phút, cần axit hoá hỗn hợp bằng HCl loãng đến pH = 2-4 và đun nhẹ (50°C) phản ứng khoảng 10-20 phút. Sau khi lọc, sản phẩm được tinh chế bằng kết tinh lại trong cồn. Hiệu suất các dị vòng **8a-d** đạt 75-80%.

Cấu trúc của thiohidatoin **8a-d** được xác định bằng phân tích nguyên tố, phổ hồng ngoại và phổ cộng hưởng từ proton (xem **bảng**).

3.89 (s, 3H, CH ₃ , CH ₃ O, 3.30 (s, 6H, CH ₃ , NH, 7.66 (d, 2H, H _A , J=11.7, 7.89 (d, 2H, H _A , J=11.0), 9.12 (s, 1H, NH), 7.12 (s, 1H, NH)	
3.34 (s, 6H, CH ₃ , NH), 3.84 (s, 3H, CH ₃ O), 7.47 (d, 1H, HC _A , J=12.7, 6.6 (d, 1H, HC _A , J=12.7, 7.83 (d, 1H, HC _A , J=12.7), 8.4 (s, 1H, HC _A , J=12.7), 8.4 (s, 1H, HN), 9.22 (s, 1H, HN)	
3.99 (s, 3H, CH ₃ O), 7.89 (d, 2H, H _A , J=13.1, 7.94 (d, 2H, H _A , J=13.1)	
3.87 (s, 3H, CH ₃ O), 7.57 (d, 1H, HC _A , J=14.7, 7.76 (d, 1H, HC _A , J=14.7), 7.86 (d, 1H, HC _A , J=14.3), 8.5 (s, 1H, HC _A)	
3.81 (s, 3H, CH ₃ O), 3.54 (s, 3H, CH ₃), 4.82 (s, 1H, OH), 7.68 (d, 2H, HC _A , J=12.3, 7.80 (s, 1H, HNCH ₂), 7.95 (d, 2H, HC _A , J=12.6), 9.74 (s, 1H, HNAD)	
3.84 (s, 3H, CH ₃ O), 3.56 (s, 3H, CH ₃), 4.85 (s, 1H, OH), 7.46 (d, 1H, HC _A O), 7.64 (d, 1H, HC _A , J=11.7, 7.71 (d, 1H, HC _A O), 7.82 (s, 1H, HNCH ₂), 8.10 (s, 1H, HC _A O), 9.76 (s, 1H, HNAD)	
3.89 (s, 3H, CH ₃ O), 6.95 (d, 1H, H _S), 7.87 (s, 1H, H _S), 7.57 (d, 1H, H _S , J=8.7, 7.65 (d, 2H, H _A , J=10.7, 7.82 (s, 1H, H _S), 7.92 (d, 2H, H _A , J=10.7)	
3.85 (s, 3H, CH ₃ O), 6.74 (d, 1H, H _S), 7.48 (d, 1H, HC _A , J=12.7, 7.55 (d, 1H, H _S , J=8.7), 7.64 (d, 1H, HC _A , J=12.7), 7.81 (d, 1H, HC _A , J=12.7), 7.84 (s, 1H, HC _A), 8.43 (s, 1H, HC _A O), 9.90 (s, 1H, NH), 10.12 (s, 1H, NH)	
3.85 (s, 3H, CH ₃ O), 5.56 (s, 2H, NH), 7.48 (d, 1H, HC _A , J=7.64 (d, 1H, HC _A , J=11.7, 7.72 (d, 1H, HC _A O), 7.81 (s, 1H, NH), 8.12 (s, 1H, HC _A O), 9.78 (s, 1H, HNAD)	
3.85 (s, 3H, CH ₃ O), 7.48 (d, 2H, H _A , J=11.7, 7.92 (d, 2H, H _A , J=11.7), 10.61 (s, 1H, HNAD)	
3.82 (s, 3H, CH ₃ O), 7.48 (d, 1H, HC _A O), 7.66 (d, 1H, HC _A , J=11.7, 7.75 (d, 1H, HC _A O), 7.81 (s, 1H, HC _A O), 9.76 (s, 1H, HN), 13.67 (s, 1H, NHC=O)	
3.89 (s, 1H, CH ₃ O), 6.94 (d, 2H, CH ₂ , J=8.7, 7.54 (d, 1H, NH), 7.82 (d, 2H, H _A , J=11.7, 7.98 (d, 2H, H _A , J=11.7), 9.25 (s, 1H, NH)	
1.45 (d, 3H, CH ₃), 3.1 (s, 3H, CH ₃ O), 4.50 (q, 1H, CH ₂ , J=8.7, 7.62 (d, 2H, H _A , J=11.7, 7.90 (d, 2H, H _A , J=11.7), 10.56 (s, 1H, HN)	
3.84 (s, 3H, CH ₃ O), 6.53 (s, 1H, CH ₂), 7.59 (d, 1H, HC _A , J=14.7, 7.79 (d, 1H, HC _A , J=14.7), 7.89 (d, 1H, HC _A , J=14.7), 8.5 (s, 1H, HC _A , J=14.7), 9.23 (s, 1H, NH)	
1.42 (s, 3H, CH ₃), 3.86 (s, 3H, CH ₃ O), 4.47 (s, 1H, CH ₂), 7.58 (d, 1H, HC _A , J=14.7, 7.59 (d, 1H, HC _A , J=14.7), 7.87 (d, 1H, HC _A , J=14.7), 8.55 (s, 1H, HC _A O), 9.28 (s, 1H, NH)	

¹H-NMR (DMSO-d₆; δ, ppm): 1.47

hạt ly-hòa và các dữ kiện phổ của các hợp chất điều chế được

JVHN

Kết quả tổng hợp, một số tính

Hợp chất	Hieu suất (%)	Tỉ lệ	Tông thực phân tử	N. %	
				Tính	Tính thay
2a	88	186-187	$C_{11}H_{17}N_2O_5$	11.76/10.88	1722 (C=O)
2b	84	126-127	$C_{11}H_{17}N_2O_5$	11.76/11.17	1729 (C=O)
3a	87	43-45	$C_7H_9NO_5$	7.25/7.50	2108 (NCS)
3b	92	[n]D ²⁵	$C_7H_9NO_5$	7.25/7.65	2123 (NCS)
4a	75	166-168	$C_{11}H_{17}N_2O_5$	11.02/11.00	1720 (C=O)
4b	60	97-98	$C_{11}H_{17}N_2O_5$	11.02/11.53	1723 (C=O)
5a	58	199-200	$C_{10}H_{15}N_2O_5$	7.09/8.12	1688 (COOH) 1719 (COOCH ₃)
5b	60	210-212	$C_{10}H_{15}N_2O_5$	8.09/8.74	1700 (COOH)
6b	86	165-166	$C_{11}H_{17}N_2O_5$	18.67/18.52	1722 (C=O)
7a	71	260-262	$C_{11}H_{17}N_2O_5$	18.73/16.26	1718 (C=O) 2581 (SH)
7b	60	224-225	$C_{11}H_{17}N_2O_5$	17.73/17.34	1724 (C=O)
8a	72	178-180	$C_{11}H_{17}N_2O_5$	11.19/11.63	1726 (C=O)
8b	76	204-206	$C_{11}H_{17}N_2O_5$	10.68/9.85	1737 (C=O)
8c	80	174-175	$C_{11}H_{17}N_2O_5$	11.20/11.79	1711 (C=O)
8d	75	178-179	$C_{11}H_{17}N_2O_5$	10.68/10.58	1712 (C=O)

Tóm lại, phản ứng thiocacbamoyl hoá methyl aminobenzoat bằng TMTD là một trong những phương pháp mới để điều chế các dẫn xuất của thioureidobenzoat, là những chất đầu quan trọng để tổng hợp các dẫn xuất isothioxianat tương ứng một cách đơn giản với hiệu suất cao. Nhờ có khả năng phản ứng cao methyl 3(4)-isothioxianatobenzoat là những lựa chọn rất thích hợp để thiết lập các hệ dị vòng mới đa ứng dụng, trong đó các hợp chất methyl 3(4)-(5-mercapto-[1,3,4]-thiadiazol-2-ylamino)-benzoat, methyl 3(4)-(5-oxo - 2-thioxo-imidazolidin-1-yl)-benzoat và methyl 3(4)-(4-methyl-5-oxo - 2-thioxo imidazolidin-1-yl)-benzoat có khả năng có hoạt tính sinh học.

Thực nghiệm

Tetramethylthiuram disulfua kết tinh lại trong clorofom, $T_{nc} = 155-156^{\circ}\text{C}$, tài liệu [14] = 156°C , axit 3(4)-nitrobenzoic dùng loại P, monoetanolamin và các axit amin dùng loại tinh khiết phân tích, Hidrazin hidrat và các dung môi được cất lại trước khi dùng, axit 3(4)-aminobenzoic và methyl 3(4)-aminobenzoat được tổng hợp theo tài liệu [15].

Điểm nóng chảy của các hợp chất đo trên máy Stuart **STP3** (Anh)

Sắc ký lớp mỏng tiến hành trên bản Silufol UV254 và hiện bằng ánh sáng tử ngoại. Phổ hồng ngoại được ghi trên máy **AVARTA 630** - Nicolet trong khoảng $600-4000\text{ cm}^{-1}$, mẫu được ép viên trong KBr. Phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ được đo trên máy **BRUKER av500** MHz với chất nội chuẩn TMS trong dung môi $\text{DMSO-}D_6$. Phổ MS được đo trên thiết bị **HP 5989B MS** (EI, 70eV).

Metyl 3-(3,3-dimethylthioureido)benzoat

Hỗn hợp 6g (0,04 mol) methyl 3(4)-aminobenzoat, 9,5 g (0,04) TMTD và 20ml dioxan được đun hồi lưu trên nồi cách thủy trong 2 giờ. Sau khi kết thúc để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, thêm vào khoảng 10ml nước cất rồi trung hoà bằng NaHCO_3 bão hoà đến $\text{pH}=8-9$. Lọc, rửa kết tủa bằng H_2O cho đến phản ứng trung hoà, sấy khô. Loại lưu huỳnh khỏi sản phẩm thô bằng đun trong bộ socilet với dung môi ete dầu hoả (T_c 40-60). Kết tinh lại trong etanol $t_{nc}=126-127^{\circ}\text{C}$.

Hiệu suất 8g (84%).

Một số hằng số hoá lý và dữ kiện phổ của methyl 3-(3,3-dimethyl thioureido)-benzoat được trình bày trong bảng.

Metyl 3-isothioxianatobenzoat

Hỗn hợp 5,5g (0,023 mol) methyl 3-(3,3-dimethyl thioureido)-benzoat và 20 ml dioxan được đun trên nồi cách thủy, đồng thời sục khí HCl khan trong 2 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, làm lạnh và kiềm hoá bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà đến $\text{pH} = 8-9$. Isothioxianat tách ra dưới dạng dầu được chiết 3 lần

bằng dietyl ete. Làm khô dung dịch ete bằng Na_2SO_4 khan, cất loại dung môi trong chân không. Tinh chế isothiocyanat bằng sắc kí cột nhồi silicagel. Hiệu suất 4.1g (~92%).

Một số hằng số hoá- lý và dữ kiện phổ của metyl 3-isothioxianatobenzoat được trình bày trong bảng.

Metyl 3-(2-hidroxietylthiouredo)benzoat

Cho từ từ 0,2g (0.001mol) metyl 3-isothioxianatobenzoat trong 1 ml đioxan vào dung dịch 0,06 ml (67mg; 0,0011mol) monoetanolamin trong 1 ml đioxan. Để yên ở nhiệt độ phòng 60 phút, sau đó đun hỗn hợp phản ứng ở 50°C khoảng 10 phút. Để nguội, lọc kết tủa và sấy khô. Kết tinh lại metyl 3-(2-hidroxietylthiouredo)-benzoat trong etanol.

Hiệu suất 0,15g (60%).

Một số hằng số hoá- lý và các dữ kiện phổ của metyl 3-(2-hidroxietylthiouredo)-benzoat được trình bày trong bảng.

Metyl 3-(5-oxo-2-thioxo-imidazolidin-1-yl)benzoat.

Cho từ từ 0,2g (0,001 mol) metyl 3-isothioxianatobenzoat trong 1 ml đioxan vào dung dịch 0,08g (1,1mmol) glixin trong 0,5ml H_2O và 0,5ml NaHCO_3 (pH=8-9). Để yên ở nhiệt độ phòng 60 phút rồi đun trên nồi cách thủy ở 50°C trong khoảng 10 phút. Để nguội, axit hoá bằng HCl 5% đến pH = 3. Để yên ở nhiệt độ phòng 60 phút rồi đun tiếp ở 50°C khoảng 10 phút. Để nguội, lọc kết tủa và sấy khô. Kết tinh lại trong etanol.

Hiệu suất 0,2g (80%).

Một số hằng số hoá lý và dữ kiện phổ của metyl 3-(5-oxo-2thioxo-imidazolidin-1-yl)-benzoat được trình bày chi tiết ở bảng.

Tương tự đã tiến hành điều chế:

Metyl 3-(4-metyl-5-oxo-2-thioxo-imidazolidin-1-yl)benzoat.

Hiệu suất 0,2g (75%).

Axit 2-hidroxi-5-[3-(4-metoxycarbonyl-4-phenyl)-thiouredo]-benzoic

Hiệu suất 0,2g (60%)

Một số hằng số hoá-ly và dữ kiện phổ của chúng được trình bày trong bảng.

Metyl 3-thiosemicacbazido benzoat.

Cho 1g (0,05 mol) metyl 3-isothioxianatobenzoat trong 2 ml đioxan vào dung dịch 0,34ml (7mmol; 0,35g) hidrazinhidrat trong 2 ml đioxan. Để yên 60 phút ở

nhệt độ phòng rồi đun trên nồi cách thủy 50°C trong khoảng 10 phút. Để nguội. Lọc kết tủa, sấy khô và kết tinh lại trong etanol.

Hiệu suất 1g (84%).

Một số hằng số hoá lý và dự kiện phổ của metyl 3-thiosemicacbazidobenzoat được trình bày chi tiết ở bảng.

Metyl 3-(5-mecapto-1,3, 4-thiadiazol-2-ylamino)benzoat.

Hỗn hợp 0,3g (1,33mmol) metyl 3-thiosemicacbazidobenzoat, 0,35g (1,33 mmol) TMTD và 2 ml DMF được đun trên nồi cách thủy ở 100°C khoảng 2 giờ. Để nguội, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 5ml nước. Lọc kết tủa, sấy khô. Hoà tan kết tủa trong Na_2CO_3 5%, lọc bỏ cặn không tan, axit hoá nước lọc bằng dung dịch HCl 5% đến pH =6-7 rồi dùng axit CH_3COOH đặc để điều chỉnh pH =4-5. Lọc và sấy khô sản phẩm.

Hiệu suất 0,2g (60%).

Một số hằng số hoá lý và dự kiện phổ của metyl 3-(5- mecapto -1,3, 4 -thiadiazol-2-ylamino)benzoat được trình bày chi tiết ở bảng.

Công trình được hoàn thành với sự hỗ trợ của Hệ đồng Khoa học tự nhiên

Tài liệu tham khảo

1. Đặng Như Tại, Triệu Tiến Hà, Lưu Văn Bôi, *Tuyển tập các công trình khoa học, Hội nghị khoa học trường Đại học KHTN lần II*, ngành Hoá học tháng 11, 2000, NXB ĐHQG Hà Nội, năm 2001, tr. 126-132.
2. L. Doub, L.M. Richardson, D. R. Herbst, M.C. Black, O.C. Stevenson, L. L. Bambas, G. P. Youmans, A.S. Youmans, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. **80**(1958), p. 2205-17.
3. L. Drobniča, M. Zemanova, P. Nemeč, P. Kristian, K. Antos, A. Hulka, *Appl. Microbiol.*, Vol. 15, **4**(1967), p. 710-17, CA., Vol. 67, 1967, p. 61837.
4. K. Horakova, L. Drobniča, P. Nemeč, P. Kristian, K. Antos *Neoplasma*, Vol. 15, **2**(1968), p. 177-82, CA., Vol. 69, 1968, p. 25842.
5. G. M. Dyson, H. J. George, *J. Chem. Soc.* 1924, p. 1702-07.
6. X. Ribas, M. Ventura, *An. Secc. Cienc. Col. Univ. Gerona*, vol. **5**(1980), p. 209-16.
7. Luu Van Bôi, Al-Ebaisat, H. *Russ. Chem.Bl.*, Vol. 48, **12**(1999), p 2290 – 2293.
8. Luu Van Bôi, *Russ.Chem.Bl.* Vol. 49, **2**(2000), 335 – 343.
9. Luu Van Bôi, Korzhã I, Barba N, *Russ. Chem.Bl.* ,Vol. 48, **4**(1999), 739 – 742.
10. Luu Van Bôi, Zadorozhnyi A, Barba N, *Russ. Chem. Bl*, Vol. 48, **4**(1999), 767- 770.

11. Я. Е. Гуцу, А.А. Абдукадер, Лыу Ван Бой, М.Д. Ревенко, Н.А. Барба, *Сб. Координ и полимер. Соед. Синтез и свойства*. Кишинев, Щтиинца, 1991, С. 90-94.
12. А.Т. Пилипенко, А.Ф. Тулюпа, *Укр. Хим. Жур.*, Т. **53**(1987), с.294-296.
13. А.Д. Грабенко, Р.С. Пелькис, *Ж. Общ. Хим.*, т. **31**(1961) с. 2739-2743.
14. M.M. Clifford, J.G. Lichty, The reaction of diazonium salts on sodium alkylidithiocarbamate, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. **54**(1932), p.1163.
15. I. Vogel, *Practical organic chemistry*, 3th edition, 1956, 1000.

VNU JOURNAL OF SCIENCE, Nat., Sci., & Tech., T. XIX, N.3, 2003

THIOCARBAMOYLATION AMINE-CONTAINING DERIVATIVES BY
TETRAMETHYLTHIURAM DISULPHIDE
XII*. SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF METHYL 3(4)-
ISOTHIOCYANATOBENZOATES

Luu Van Boi, Trieu Tien Ha, Tran Quang Dung

Department of Chemistry, College of Science, VNU

Thiocarbamylation of methyl 3(4)-aminobenzoates by tetramethylthiuram disulphide (TMTD) afforded methyl 3(4)-[3,3-dimethylthioureido]-benzoates, which were converted into methyl 3(4)-isocyanatobenzoates by treatment with mineral acids (HCl, H₂SO₄) or Ac₂O. The reaction of the latter with hydrazine, monoethanolamine, 5-aminosalicylic acid, aminoacids and TMTD afforded corresponding methyl 3(4)-[4-thiosemicabazitido]-benzoates, methyl 3(4)-[3-(2-hydroxyethyl)-thioureido]benzoates, acid 5-[4-(3(4)-carbo-methoxyphenylthioureido)-2-hydroxy]benzoic, methyl 3(4)-[5-oxo-2-thioxo-imidazolidin-1-yl]benzoates and methyl 3(4)-[4-methyl-5-oxo-2-thioxo-imidazolidin-1-yl]benzoates.

Key words: Thiocarbamylation, tetramethylthiuram disulphide, methyl 3(4)-[3,3-dimethylthio-ureido]-benzoate, methyl 3(4)-isocyanatobenzoates, methyl 3(4)-[5-oxo-2-thioxo-imidazolidin-1-yl]benzoate, methyl 3(4)-[4-methyl-5-oxo-2-thioxo-imidazolidin-1-yl]benzoates.