

THIOCARBAMOYL HOÁ CÁC DẪN XUẤT CHỮA NHÓM AMIN BẰNG TETRAMETHYLTHIURAM DISUNFUA.

XI. METYL 5-ISOTHIOXIANATOSALIXYLAT. ĐIỀU CHẾ VÀ TÍNH CHẤT
 (Thiocarbamylation amine-containing compounds by tetramethylthiuran disulphide.
XI. Methyl 5-isothiocyanatosalicylate. Synthesis and reactions)

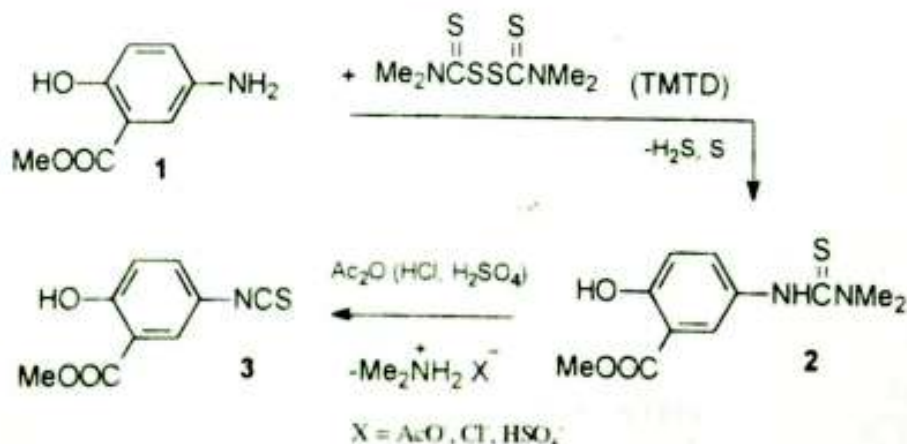
Lưu Văn Bội*, Nguyễn Văn Liêm
 Khoa Hoá học, trường Đại học KHTN-ĐHQG Hà Nội
 19, Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội

Tel: (04) 8261853; Fax: (04) 8241140; E-mail: luu.vanboi@vsi.gov.vn

Methyl 5-isothiocyanatosalicylate was prepared under action of Ac₂O or mineral acids (HCl, H₂SO₄) on dioxane solution of methyl 5-(3,3-dimethylthioureido)salicylate, which was obtained in one-stage thiocarbamylation of methyl 5-aminosalicylate by tetramethylthiuran disulphide. Based on the reactions of methyl 5-isothiocyanatosalicylate and N-nucleophilic reagents were synthesized 5-(4-thiosemicarbazido)-, 5-(2-hydroxyethylthioureido)-, 5-(2-hydroxy-5-carboxyphenylthioureido)- and 5-(5-oxo-2-thioxo-imidazolidin-1-yl)salicylate methyl in satisfactory yields.

Các dẫn xuất của axit isothioxianatobenzoic có hoạt tính sinh học rất đa dạng, được sử dụng để sản xuất dược phẩm và thuốc chống nấm mốc dùng cho y tế và nông nghiệp.²⁻⁵ Nhờ có nhóm isothioxianat, các hợp chất đó có thể được sử dụng làm nguyên liệu đầu rất tốt để điều chế các loại hợp chất có hoạt tính sinh học khác nhau.^{6,7} Tuy nhiên các dẫn xuất isothioxianat của axit benzoic khó tổng hợp nên còn ít được nghiên cứu. Quá trình điều chế của chúng thường dựa trên phản ứng của axit aminobenzoic và thiophốtgen là tác nhân rất độc hại. Do đó, việc tìm kiếm phương pháp mới thân thiện hơn với môi trường để chế tạo các axit isothioxianatobenzoic thu hút sự chú ý của nhiều nhà khoa học thế giới. Một trong những hướng rất hiệu quả đã được chúng tôi xây dựng và trình bày trong công trình⁸ trước đây. Tiếp tục mở rộng và hoàn thiện phương pháp đó, trong bài báo này, sẽ tiến hành điều chế metyl isothioxianatosalixylat trên cơ sở phản ứng thicarbamoyl hoá metyl 5-aminosalixylat với tetramethylthiuram disunfua (TMTD), sau đó tách loại nhóm dimetylamin khỏi dẫn xuất thioureidosalixylat thu được bằng Ac₂O hoặc các axit vô cơ (HCl, H₂SO₄) (sơ đồ 1). Đồng thời, từ isothioxianat thu được sẽ thực hiện một số chuyển hoá nhằm tìm kiếm các chế phẩm có khả năng có hoạt tính sinh học.

Sơ đồ 1



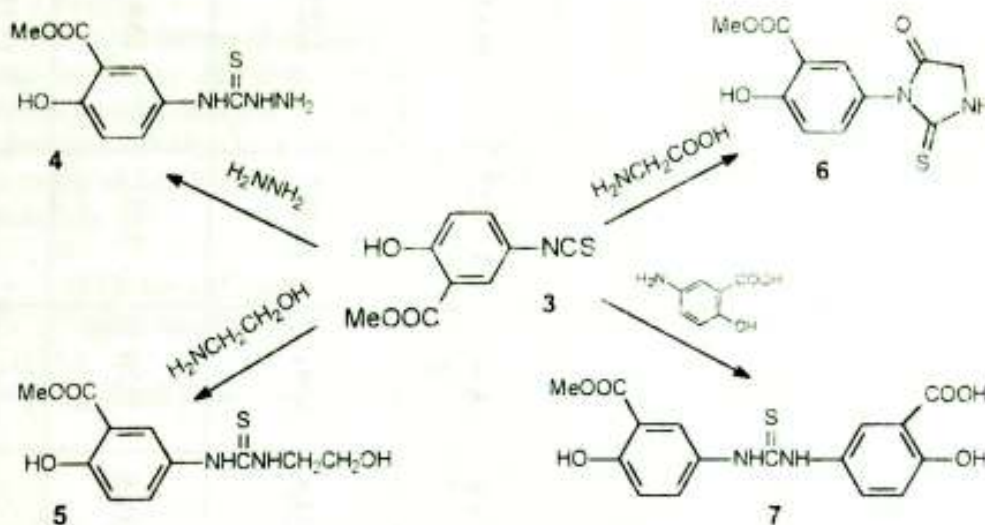
* X. Xem tài liệu tham khảo 1

Phản ứng thiocarbamoyl hoá methyl 5-aminosalixylat (1) bằng TMTD tốt nhất là tiến hành trong dioxan, hoặc DMF. Khi đun hỗn hợp các tác nhân với tỷ lệ mol = 1: 1 ở 100°C trong vòng 2 h, hiệu suất methyl 5-(3,3-dimethylthioureido)salixylat (2) đạt 80% (sơ đồ 1). Sau khi để nguội, hỗn hợp sản phẩm được xử lý bằng dung dịch NaHCO₃ đến pH=8. Thioureidosalixylat 2 kết tủa cùng với lưu huỳnh được lọc hút, sấy khô. Để loại bỏ lưu huỳnh, hỗn hợp sản phẩm được đun khoảng 4 h với ete dầu hoả (t, 40-60°C) trong bộ socollet. Bằng cách đó, thioureidosalixylat thu được hoàn toàn thích hợp cho bước chuyển hoá tiếp theo.

Sự chuyển hoá thioureidosalixylat thành isothioxianat được thực hiện tương tự như phương pháp mà chúng tôi đã hoàn thiện trước đây.⁹ Khi đun với Ac₂O (HCl khan hoặc H₂SO₄ đặc) ở 100°C trong dioxan, thioureidosalixylat 2 sẽ chuyển hoá thành methyl 5-isothioxianatosalixylat (3). Trong ba hợp chất dùng để xử lý thioureidosalixylat 2, HCl khan là tác nhân tốt nhất. Khi sục qua dung dịch thioureidosalixylat trong dioxan khoảng 2 h, HCl khan sẽ tách loại nhóm dimetylamin và kết tủa dưới dạng muối ammoni cloridat, isothioxianat 3 tạo thành với hiệu suất đạt 85% (sơ đồ 1).

Bằng phản ứng của isothioxianatosalixylat 3 với các tác nhân N-nucleophin, đã tiến hành tổng hợp định hướng các chế phẩm khác nhau, gồm cả các dị vòng như thiohidatoin 6 có khả năng có hoạt tính sinh học (sơ đồ 2).

Sơ đồ 2



Phản ứng của hidrazin monohidrat với isothioxianatosalixylat 3 tạo ra dẫn xuất thiosemicacbazit, là hợp chất trung gian quan trọng để tổng hợp các chế phẩm tương tự thiosemicacbazon, có khả năng chống vi trùng lao.⁶ Trong dioxan phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phòng và kết thúc sau 2 h. Khi tỷ lệ tác nhân 1:1,3 hiệu suất methyl 5-(4-thiosemicacbazido)salixylat (4) đạt 75%. Để phản ứng xảy ra hoàn toàn nên đun nóng hỗn hợp ở 50°C thêm 10 phút. Thực nghiệm cho thấy, kết quả đạt cao nhất khi dùng một lượng dư hidrazin hidrat để tránh tạo thành hợp chất phụ đối xứng.

Tương tự hidrazin, phản ứng của monoetanolamin với isothioxianat 3 cũng xảy ra rất dễ dàng. Khi đun nhẹ hỗn hợp đương lượng mol của các tác nhân ở 50°C trong vòng 15-20 phút, hiệu suất methyl 5-(2-hydroxyetyl)salixylat (5) đạt 80%. Ưu điểm của monoetanolamin là dễ hoà tan isothioxianat nên có thể tiến hành phản ứng trong môi trường đồng thể mà không cần dung môi. Tuy nhiên để thu được sản phẩm sạch, dễ kết tinh, nên thực hiện phản ứng trong dioxan. So với hidrazin và monoetanolamin phản ứng giữa axit 5-aminosalixylic và isothioxianat 3 xảy ra chậm hơn, do đó phải đun hỗn hợp tác nhân (1:1) trong dioxan ở 60-70°C khoảng 30-40 phút. Sau khi kết tinh lại sản phẩm trong etanol+DMF, hiệu suất

Hiệu suất và một số đặc tính hoá lý của các chất điều chế được

Số H C	Hiệu suất, %	t _m , °C	Công thức tổng quát	Đ.Đ.		IR (KBr, ν, cm ⁻¹) C=O (este)	H-NMR (DMSCl-d, δ, ppm) J, Hz
				Tỉ lệ Tinh toán	Tinh toán		
2	75	158-9	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₅ S	10,50	11,02	1673	3,21 (s, 3H, CH ₃); 3,26 (s, 6H, N(CH ₃)); 6,9,2 (d, 1H, HC ₂ , J=9); 7,50 (d, 1H, HC ₃ , J=9); 7,64 (s, 1H, HC ₄); 8,96 (s, 1H, NHAr); 10,3 ^o (s, 1H, HOAr)
3	85	83-4	C ₉ H ₉ N ₃ O ₅ S	6,50	6,69	1673	3,87 (s, 3H, CH ₃); 7,02 (d, 1H, HC ₂ , J=10); 7,55 (d, 1H, HC ₃ , J=10); 7,73 (s, 1H, HC ₄); 10,67 (s, 1H, HOAr)
4	80	166-7	C ₇ H ₇ N ₃ O ₅ S	16,80	17,42	1671	3,88 (s, 3H, CH ₃); 4,80 (s, 1H, NHN); 6,92 (d, 1H, HC ₂ , J=10); 7,62 (d, 1H, HC ₃ , J=10); 7,97 (s, 1H, HC ₄); 9,06 (s, 1H, NHAr); 10,35 (s, 1H, HOAr)
5	78	161-2	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₅ S	9,90	10,36	1723	3,51 (s, 4H, CH ₂ CH ₂); 3,88 (s, 3H, CH ₃); 4,81 (s, 1H, NHCH ₃); 6,95 (d, 1H, HC ₂ , J=10); 7,47 (d, 1H, HC ₃ , J=10); 7,62 (s, 1H, HOCH ₂); 7,79 (s, 1H, HC ₄); 9,42 (s, 1H, HNAr); 10,3 ^o (s, 1H, HOAr)
6	60	199-0	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ O ₅ S	7,20	7,73	1680	3,90 (s, 3H, CH ₃); 6,97 (m, 2H, HC ₂ , HC ₃); 7,55 (m, 2H, HC ₄ , HC ₅); 7,77 (m, 2H, HC ₆ , HC ₇); 7,94 (s, 1H, HOArCOOH); 9,59 (m, 2H, HNAr); 10,38 (s, 1H, HOArCOOMe)
7	60	174-5	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₅ S	10,00	10,52	1724, 1679 (C=O axít)	3,88 (s, 3H, CH ₃); 4,19 (d, 2H, CH ₂ , J=7); 6,97 (d, 1H, HC ₂ , J=11); 7,51 (d, 1H, HC ₃ , J=11); 7,80 (m, 2H, HC ₄ , HNCH ₃); 9,69 (s, 1H, HNAr); 10,37 (s, 1H, HOAr)

metyl 5-(2-hidroxy-5-cacboxyphenyl)salixylat (6) đạt 78%.

Ở điều kiện bình thường glyxin tồn tại ở dạng muối nội, để giải phóng nhóm amin, cần hoà tan glyxin trong dung dịch Na_2CO_3 (pH-8-9). Có thể chờ đợi phản ứng của axit amin này với isothioxianat 3 cũng là sự cộng hợp nucleophin nhóm NH_2 vào nhóm NCS để tạo thành metyl 5-(α -cacboxymetylthioureido)salixylat. Theo dõi quá trình phản ứng bằng sắc kí bản mỏng (TLC) cho thấy, ở điều kiện nghiên cứu, trong hỗn hợp phản ứng tạo thành hai chất. Sau khi axit hoá và đun nóng dung dịch (50°C) khoảng 20 phút, một chất dần dần mất đi và sản phẩm thu được là metyl 5-(5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)salixylat (7). Trong dung môi dioxan-nước (1: 2) với tỷ lệ glyxin: isothioxianat = 1:1, hiệu suất salixylat 7 đạt 60%.

Cấu trúc các sản phẩm 2-7 đã được xác định bằng dữ kiện phổ hồng ngoại, cộng hưởng từ proton và phân tích nguyên tố. Một số đặc tính hoá-lý của chúng được dẫn ra trong bảng.

Bằng cách so sánh đối chiếu phổ của các dẫn xuất tổng hợp được, có thể thấy rằng, trong phổ $^1\text{H-NMR}$ cực đại hấp thụ của proton nhóm OH (phenol) rất hẹp, rõ và ít chuyển dịch ở khoảng 10,35-10,67 ppm. Cực đại hấp thụ của proton nhóm NH_2 hidrazit trong thiosemicacbazidosalixylat 4, δ (NHNH_2) - 4,40-5,20 ppm lại trải rất rộng, có lẽ do ảnh hưởng của mối liên kết hydro giữa nhóm amin với dung môi DMSO. Điều gây ngạc nhiên là proton của hai nhóm CH_2 trong 5-(2-hidroxyetyl)salixylat 5 cộng hưởng hoàn toàn trùng nhau ở 4,24 ppm.

Như vậy phương pháp thiocarbamoyl hoá các dẫn xuất amin bằng tetraankylthiuram disulfua mà chúng xây dựng trước đây⁸ hoàn toàn thích hợp để điều chế metyl 5-(3,3-dimetylthioureido)salixylat, là chất đầu cho tổng hợp metyl 5-isothioxianatosalixylat một cách đơn giản với hiệu suất cao. Phản ứng của isothioxianat với các tác nhân N-nucleophin là một trong những lựa chọn tốt để tiến hành tìm kiếm các chế phẩm có khả năng có hoạt tính sinh học.

Các tác giả chân thành cảm ơn GS Chu Phạm Ngọc Sơn và Trung tâm dịch vụ phân tích & thí nghiệm TP HCM đã giúp ghi phổ $^1\text{H-NMR}$.

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

Tài liệu tham khảo

1. Lưu Văn Bôi, Nguyễn Thị Phương Hiền, *Tuyển tập các công trình khoa học chào mừng 45 năm khoa Hoá học, trường Đại học Tổng hợp HN*, NXB ĐHQG Hà nội, 2001, tr. 60
2. Lưu Văn Bôi, A. Zadorojnyi and N. Barba, *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.*, 1999, 771 [*Russ. Chem. Bull.*, 1999, **48**, 776 (Engl. Transl.)].
3. Ger. Pat. 958612, *Chem. Abstr.*, 1960, **54**, 38381.
4. Brit. Pat., 810044, *Chem. Abstr.*, 1959, **53**, 18371c.
5. US Pat. 2620292, *Chem. Abstr.*, 1953, **47**, 2928g.
6. I.R. Berezina and M.N. Sheshukina, *Zh. Obshch. khim.*, 1963, **33**, 2317 [*J. Gen. Chem., USSR*, 1963, **33** (Engl. Transl.)].
7. T. Kinoshita, H. Watanabe, S. Sato and C. Tamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1980, **53**, 442.
8. Lưu Văn Bôi, *Thiocarbamoylrovaniye aminovoderdjashukh soedinenii tetraankylthiuramidisulfidami*, *Dixertaxiya na soyxkaniiye uchionoi stepeni doktora khimicheskikh nauk*, Institut Organicheskoi khimii imeni N. D. Zelinskogo, Moscow, 1999, 350c.
9. Lưu Văn Bôi and H. Al-Ebaisat, *Izv. Akad. Nauk. Ser. Chim.*, 1999, 2345 [*Russ. Chem. Bull.*, 1999, **48**, 2290 (Engl. Transl.)].