

Điều chế và tính chất của 1,4-Phenylendiisothioxianat

Lưu Văn Bôi*, Nguyễn Hoàng Mai, Vũ Minh Tú

Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN, 19 Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 10 tháng 4 năm 2008

Tóm tắt. Bằng phương pháp thiocacbamoyl hoá 1,4-phenyldiamin với tetrametylthiuram disunfua trong DMF hoặc dioxan đã điều chế được 1,4-bis(dimetylthioureido)benzen. Phân huỷ phenylendithioure điều chế được bằng axit vô cơ đã thu được 1,4-phenylendiisothioxianat tương ứng. Trên cơ sở phản ứng của diisothioxianat với các tác nhân N-nucleophin đã tiến hành tổng hợp các hợp chất hữu cơ khác nhau, trong đó có các dị vòng chứa lưu huỳnh.

Cấu trúc của các sản phẩm đã được xác định bằng các dữ kiện phổ IR, ¹H-NMR và phổ MS. Kết quả thử hoạt tính sinh học cho thấy một số hợp chất điều chế được có khả năng chống nấm và kháng khuẩn cao, đặc biệt là vi khuẩn G(+).

Isothioxianat là những hợp chất có khả năng chống nấm, diệt khuẩn [1]. Do có khả năng hoạt động hóa học mạnh, isothioxianat là nguyên liệu đầu rất tốt để điều chế các hợp chất hữu cơ khác, trong đó có các dị vòng chứa lưu huỳnh đa ứng dụng [2]. Trong khoa học, isothioxianat được dùng để xác định thứ tự sắp xếp các axit amin trong phân tử protein [3].

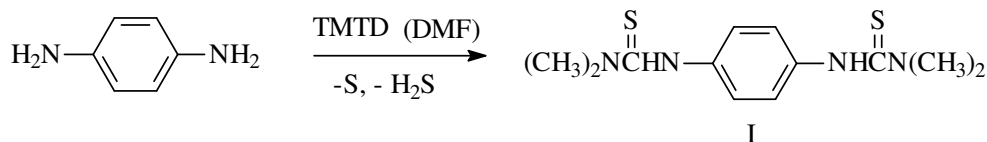
Nhờ có ứng dụng rộng rãi như vậy nên isothioxianat được các nhà khoa học rất chú ý nghiên cứu. Tuy nhiên cho đến gần đây, chúng vẫn được tổng hợp trên cơ sở phản ứng của amin với các tác nhân độc hại, dễ gây cháy nổ như CS₂, CSCl₂ [4]. Quá trình phản ứng phải trải qua nhiều giai đoạn, hiệu suất thấp nên đã hạn chế ứng dụng của loại hợp chất quan trọng này. Mặt khác, cho đến nay, hầu hết các công trình công bố trong lĩnh vực này chủ yếu đi sâu vào nghiên cứu các hợp chất monoisothio-

xianat. Trong khi đó, việc đưa thêm các nhóm chức hoạt động thứ hai vào phân tử có thể sẽ làm tăng khả năng chuyển hoá hóa học của chúng. Vì vậy, việc nghiên cứu xây dựng phương pháp mới, hiệu suất cao, ít độc hại với môi trường để điều chế loại hợp chất này có ý nghĩa khoa học và thực tiễn rất cần thiết.

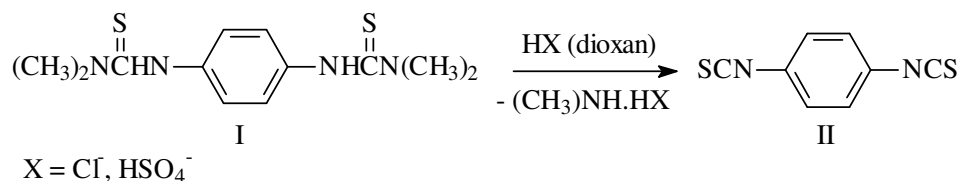
Mục tiêu của công trình này là nghiên cứu tổng hợp 1,4-phenylen-bis(1,1-dimetylthioure), sau đó phân huỷ thioure thu được để điều chế 1,4-phenylendiisoxianat. Trên cơ sở phản ứng của diisoxianat với các tác nhân N-nucleophin sẽ tiến hành tổng hợp có định hướng các hợp chất chứa lưu huỳnh đa ứng dụng, trong đó có các dị vòng có khả năng có hoạt tính sinh học.

1,4-bis(dimetylthioureido)benzen được tổng hợp bằng phương pháp tương tự trong tài liệu [5] là thiocacbamoyl hoá 1,4-phenyldiamin với tetrametylthiuram disunfua (TMTD) theo tỷ lệ mol là 1:1. Phương trình phản ứng được biểu diễn như sau:

* Tác giả liên hệ. ĐT: 84-4-8253503.
E-mail: luu.vanboi@vnu.edu.vn



Phản ứng được thực hiện trong dung môi DMF ở nhiệt độ 100°C, thời gian 3 - 4 giờ. Quá trình thiocacbamoyl hóa có khí H₂S bay ra, được kiểm tra bằng giấy lọc tẩm chì axetat. Khi phản ứng kết thúc, làm nguội hỗn hợp, sau đó cho vào nước. Lọc kết tủa trên phễu Busnơ và sấy khô. Để loại bỏ lưu huỳnh có thể tiến hành theo hai cách, một là đun hỗn hợp trong bộ soxlet với ete dầu hỏa (nhiệt độ sôi 40 - 60°C), lưu huỳnh sẽ tan trong dịch chiết. Cách này tốn thời gian (3-4h), ít hiệu quả. Do đó đã tiến hành tách lưu huỳnh bằng cách khuấy hỗn hợp thô trong HCl đặc, lọc bỏ lưu huỳnh không tan; pha loãng dịch lọc với nước, dithioure I sẽ kết tủa. Lọc, sấy khô, kết tinh lại trong DMF, kiểm tra sản phẩm I bằng sắc ký bản mỏng và đo nhiệt độ nóng chảy. Kết quả cho thấy dithioure I sau khi kết tinh lại có độ tinh khiết cần thiết để thực hiện các chuyển hóa tiếp theo.



Kết quả cho thấy, với tác nhân là H₂SO₄ đặc, nếu thời gian phản ứng ngắn (2-3h) thì hiệu suất thấp (49%), còn kéo dài thời gian phân hủy sẽ xảy ra sự than hóa các chất trong hỗn hợp phản ứng. Hiệu suất diisothioxianat đạt được cao nhất khi sục khí HCl qua hỗn hợp phản ứng trong dioxan. kết quả thực nghiệm cho thấy, dioxan là dung môi tốt nhất cho phản ứng phân hủy thioure thành isothioxianat tương ứng. Một mặt dioxan dễ hoà tan dithioure và các axit vô cơ, tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng xảy ra trong môi trường đồng thể. Mặt khác, trong môi trường axit dioxan dễ bị proton hóa tạo ion oxoni - một tác nhân tách nhóm dimetylamin rất hiệu quả.

Cấu trúc của 1,4-phenylen-bis(1,1-dimetylthioure) (I) được khẳng định bằng phổ hồng ngoại, ¹H-NMR và MS. Trên phổ IR có giao động hoá trị của nhóm NH ở vùng 3309 cm⁻¹, còn nhóm N(CH₃)₂ ở 2931 cm⁻¹. Trên phổ ¹H-NMR, xuất hiện các pic cộng hưởng của các proton 2 nhóm N(CH₃)₂ ở 3.30 ppm, của các proton nhân phenyl ở 7.20 ppm, và 2 nhóm NH là 8.94 ppm. Trên phổ MS, cường độ của pic ion phân tử rất mạnh 283[M+H]⁺(100%) và các pic mảnh ion đều phù hợp với cơ chế phân mảnh đã biết (bảng 1,2).

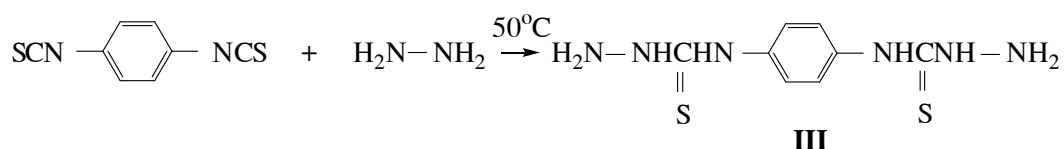
Để điều chế 1,4-phenylendiisothioxianat, đã tiến hành phân hủy 1,4-phenylen-bis-(1,1-dimetylthioure) bằng HCl và H₂SO₄ trong dioxan. Sơ đồ phản ứng xảy ra như sau:

Sau khi sục khí HCl trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng. Sản phẩm tách ra dưới dạng dầu, trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch Na₂CO₃ 5% thấy xuất hiện kết tủa. Lọc, sấy khô và kết tinh lại diisothioxianat II trong dietylete. Kết quả kiểm tra bằng sắc ký và đo nhiệt độ nóng chảy cho thấy sản phẩm II có độ tinh khiết cần thiết để tiến hành chuyển hóa tiếp theo.

Cấu trúc của 1,4-phenylendiisothioxianat (II) được chứng minh bằng phổ IR và phổ ¹H-NMR. Trên phổ IR, dao động của nhóm NCS xuất hiện với cường độ mạnh ở 2108 cm⁻¹. Trên phổ ¹H-NMR, pic cộng hưởng của các proton nhân phenyl xuất hiện ở 7.50 ppm (bảng 1,2).

1,4-Phenylen-diisothioxianat điều chế được bằng phương pháp này có hiệu suất cao, có thể dùng làm chất đầu để tổng hợp các hợp chất hữu cơ khác nhau, trong đó có các dị vòng chứa lưu huỳnh có khả năng có hoạt tính sinh học.

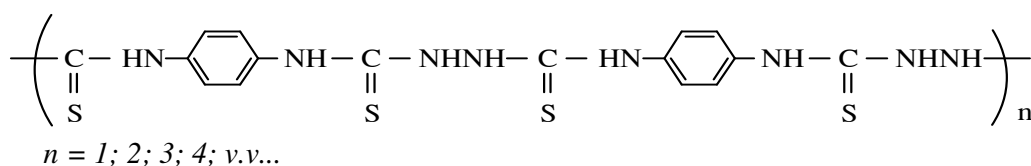
Đã tiến hành ngưng tụ 1,4-phenylen-diisothioxianat với hidrazin hidrat trong dioxan. Sơ đồ phản ứng xảy ra như sau:



Phản ứng xảy ra nhanh chóng ở 50°C . Tuy nhiên, sau khi cho hết diisothioxianat vào hydrazin hidrat, cần nâng nhiệt độ lên 70°C thêm khoảng 1 giờ nữa để phản ứng kết thúc hoàn toàn.

Sau khi để nguội hỗn hợp, lọc kết tủa và kết tinh lại sản phẩm III trong hỗn hợp dung môi cồn-DMF.

Cần lưu ý là nhóm thiosemicacbazit tạo thành cũng dễ dàng phản ứng với isothioxianat dư để tạo thành oligome hoặc polime có dạng:

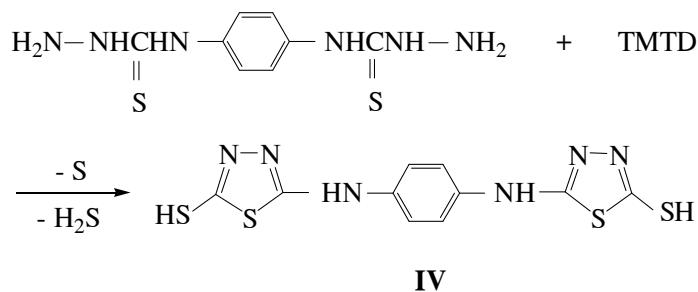


Vì vậy, để thu được dithiosemicacbazit III, cần phải cho từ từ dung dịch isothioxianat vào một lượng dư hydrazin hidrat (theo tỉ lệ 1÷3-4), mà không làm theo thứ tự ngược lại.

Cấu trúc của sản phẩm III được khẳng định bằng các dữ kiện phổ. Trên phổ IR, dao động hoá trị của nhóm NH_2 thể hiện ở 3242 cm^{-1} và nhóm NH ở 3241 cm^{-1} . Trên phổ $^1\text{H-NMR}$, pic cộng hưởng của proton nhóm NH_2 xuất hiện ở 4.75 ppm, proton nhân phenyl ở 7.53 ppm và

nhóm HNAr ở 9.03 ppm và nhóm NHN ở 9,60 ppm. Trên phổ khối lượng, ion phân tử của sản phẩm có cường độ mạnh, $[\text{M}+\text{H}]^+(100\%)$.

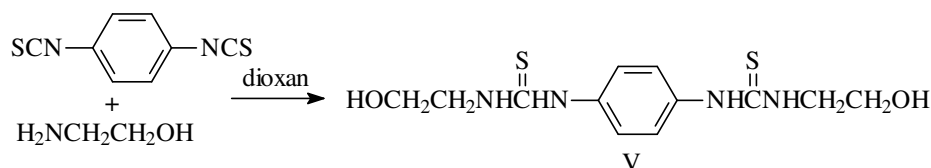
Để điều chế dị vòng chứa lưu huỳnh có mạch liên hợp dài đang được ứng dụng trong công nghệ chế tạo điện cực pin li thi thứ cấp [6,7], đã thực hiện phản ứng của dithiosemicacbazit III với TMTD, phản ứng xảy ra theo sơ đồ sau:



Phản ứng được thực hiện trong dung môi DMF ở 100°C theo tỷ lệ tác nhân III: TMTD = 1:1. Sau 3 giờ, hiệu suất sản phẩm IV đạt 73% (bảng 1).

Trên phổ IR của hợp chất dithiol IV xuất hiện những dao động hoá trị của liên kết N=N ở 1513 cm⁻¹ và của nhóm NH ở 3247 cm⁻¹. Trên phổ ¹H-NMR xuất hiện tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho proton nhóm -NHAr ở 10.06 ppm và SH dạng thion ở 13.60 ppm. Trên phổ khối lượng, ion phân tử của sản phẩm III có cường độ mạnh 341[M+H]⁺(100%).

Tiếp theo đã thực hiện phản ứng của diisothioxianat II với monoetanolamin. Trong phân tử monoetanolamin cả hai nhóm amino



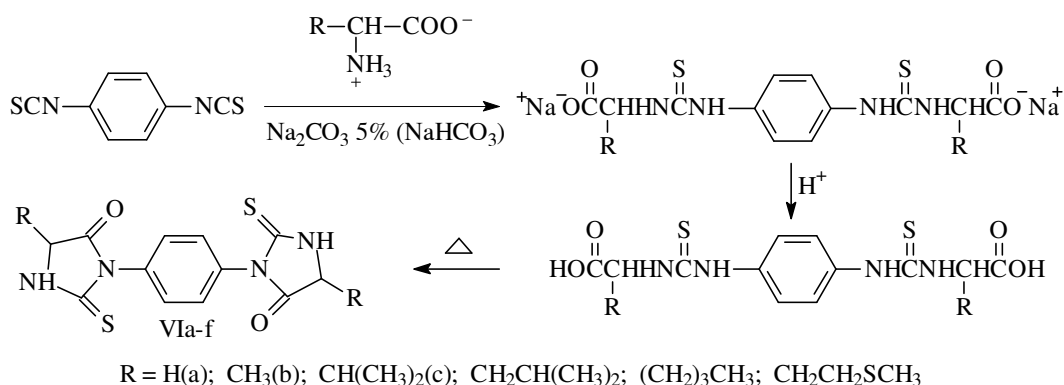
Cấu trúc của N,N'-1,4-phenylene-bis[1-(2-hydroxyethyl)thiourea] V được xác định bằng phổ IR, phổ ¹H-NMR và MS. Trên phổ IR có các dao động hoá trị của các nhóm OH liên kết hydro ở 3258 cm⁻¹ và nhóm NH ở 3346 cm⁻¹. Trên phổ ¹H-NMR có pic cộng hưởng của các proton nhóm CH₂CH₂ ở 3.53 ppm, proton nhóm NH-(CH₂) ở 4.78 ppm, các proton của nhân thơm ở 7.36 ppm, nhóm NHAr ở 7.61 ppm và OH ở 9.53 ppm. Trên phổ MS, ion phân tử của

(NH₂) và hydroxyl (OH) đều có khả năng tham gia phản ứng cộng nucleophin vào isothioxianat để tạo thành dẫn xuất dithioure hai lần thế hoặc dithiocacamat. Tuy nhiên, do có tính nucleophin cao hơn nên ở điều kiện thường, phản ứng cộng chỉ xảy ra với nhóm amino.

Sản phẩm thu được là hợp chất dithioure hai lần thế, là chất đầu để điều chế dị vòng thiazolin. Ở nhiệt độ phòng hay đun nhẹ, sau khi khuấy hỗn hợp các tác nhân với tỷ lệ mol = 1:2,5 trong 30 phút, cần đun thêm ở 50°C trong 1 giờ để phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hiệu suất N,N'-1,4-phenylene-bis[1-(2-hydroxyetyl)(thioure)] V đạt 66%:

sản phẩm dithiour eV có cường độ mạnh 315 [M+H]⁺ (100%).

Để tiếp tục tìm kiếm các hợp chất có khả năng có hoạt tính sinh học đã tiến hành phản ứng của diisothioxianat II với một số axit amin. Các axit amin thường tồn tại ở dạng muối nội, để giải phóng nhóm amino phải kiềm hóa bằng lượng tối thiểu dung dịch Na₂CO₃. Dung môi được sử dụng ở đây là etanol hoặc đioxan. Tỷ lệ mol diisothioxianat : axit amin = 1 : 2,4. Sơ đồ chung của quá trình phản ứng như sau:



Về hình thức có thể chia quá trình đóng vòng làm ba giai đoạn: giai đoạn đầu là trung hoà để giải phóng nhóm amin tự do. Giai đoạn tiếp theo là sự tấn công nucleophin của nhóm amin vào cacbon của nhóm isothioxianat. Giai đoạn cuối là axit hoá bằng dung dịch HCl 5% đến pH = 2 và đun ở 70°C khoảng 10 phút, quá trình đóng vòng nội phân tử sẽ xảy ra để tạo thành dẫn xuất thiohidantoin VI với hiệu suất đạt 70 - 85%. Bằng cách đó đã tổng hợp được 6 dẫn xuất chứa nhân thiohidantoin:

3,3'-(1,4-phenylen)-bis(2-thioimidazolidin-4-one) (VIa);

3,3'-(1,4-phenylen)-bis(5-metyl-2-thioimidazolidin-4-one) (VIb);

3,3'-(1,4-phenylen)-bis-(5-isopropyl-2-thioimidazolidin-4-one) (VIc);

3,3'-(1,4-phenylen)-bis-(5-isobutyl-2-thioimidazolidin-4-one) (VIđ);

3,3'-(1,4-phenylen)-bis-(5-n-butyl-2-thioimidazolidin-4-one) (VIe)

3,3'-(1,4-phenylen)-bis-(5-metylthioetyl-2-thioimidazolidin-4-one) (VIf)

Cấu trúc của các sản phẩm VI được xác định bằng phổ IR, phổ ¹H-NMR và MS. Trên phổ hồng ngoại của các sản phẩm VIa-f xuất hiện dao động hoá trị của nhóm C=O ở 1754-1763 cm⁻¹ và NH ở 3154-3195 cm⁻¹. Trên phổ ¹H-NMR, tín hiệu cộng hưởng của proton nhân phenyl ở 7.40-7.42 ppm; nhóm NH ở 10.40-

10,70 ppm, proton nhóm CH các vòng thiohidantoin ở 4,31-4,55 ppm. Trên phổ MS, pic ion phân tử của tất cả các sản phẩm đều có cường độ mạnh [M-H]⁺(100%).

Hoạt tính sinh học các hợp chất đã được thử nghiệm tại Phòng Vi sinh Bệnh viện 19-8, Bộ Công an. Hoạt tính kháng vi sinh vật được đánh giá dựa trên kỹ thuật khuếch tán trong môi trường thạch dinh dưỡng Mijellir- Hilton (MH) và Sabouroud (SBR). Sau một thời gian nuôi cấy ở nhiệt độ ủ tối ưu đối với mỗi chủng vi sinh vật riêng biệt, canh khuẩn trong môi trường MH, SBR được láng trên đĩa Petri; cho vào mỗi lỗ 150 µl dung dịch chứa vi khuẩn cần thử, sau đó ủ ấm đĩa Petri ở 37°C trong khoảng 18 - 24 giờ. Hoạt tính được xác định thông qua đường kính vùng ức chế sự phát triển của vi sinh vật (vòng vô khuẩn). Các chủng vi sinh vật điển hình được thử gồm chủng vi khuẩn Gram(-): *Klebsiella pneumonia*; chủng vi khuẩn Gram(+): *Staphylococ epidermidis*; chủng nấm men: *Candida albicans*.

Kết quả thu được cho thấy, các mẫu sản phẩm I-VI đều có hoạt tính chống nấm kháng khuẩn cao (với 150µl, C=10-4mg/ml vòng vô khuẩn rộng 35-40mm). Chúng có khả năng kháng vi khuẩn cao hơn so với nấm, nhất là đối với vi khuẩn Gram(+). Riêng diisothioxianat có hoạt tính chống nấm mạnh hơn so với các dẫn xuất được tổng hợp từ chất này.

Bảng 1. Kết quả tổng hợp, một số hằng số hóa lý và các dữ kiện phổ IR của các hợp chất điều chế được

Hợp chất	Công thức PT	M, g	Hiệu suất %	Tnc, °C	Phổ IR (KBr, cm ⁻¹)
I	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ S ₂	282	78	241 (phân hủy)	1548 (C=S); 2931 (CH); 3309 (NH).
II	C ₈ H ₄ N ₂ S ₂	192	84	130-131	2108 (NCS); 3086 (=CH Ar).
III	C ₈ H ₁₂ N ₆ S ₂	256	89	212-213	1565; 1506; (C=C); 1619 (C-N); 3242 (NH); 3298 (NH ₂)
IV	C ₁₀ H ₈ N ₆ S ₄	340	73	290 (phân hủy)	1513 (N-N); 1558 (NH); 3096 (=CH); 3247 (NH).
V	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂	314	66	192-193	1247 (C-O); 1545 (NH); 2942 (CH); 3016 (=CH); 3258 (OH); 3346 (NH).
VIa	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂	306	75	280 (phân hủy)	1661 (C-N); 1756 (C=O); 3019 (=CHAr); 3156 (NH); 3498 (-NH).
VIb	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₂	334	71	262 (phân hủy)	1268 (C-O); 1529 (NH); 1758 (C=O); 2908 (CH); 3005 (=CH); 3164 (NH).

Vlc	$C_{18}H_{22}N_4O_2S_2$	390	87	295 (phân hủy)	1269 (C-O); 1522 (C=CAr); 1763 (C=O); 3182 (NH).
Vld	$C_{20}H_{26}N_4O_2S_2$	418	79	298 (phân hủy)	1268 (C-O); 1516 (C=CAr); 1759 (C=O); 3195 (NH).
Vle	$C_{20}H_{26}N_4O_2S_2$	418	85	300 (phân hủy)	1268 (C-O); 1530 (C=C Ar); 1754 (C=O); 3186 (NH)
Vlf	$C_{18}H_{22}N_4O_2S_4$	454	83	266 (phân hủy)	1265 (C-O); 1524 (C=C Ar); 1754 (C=O); 3168 (NH).

Bảng 2. Phổ 1H - NMR và MS của các hợp chất điều chế được

Hợp chất	1H -NMR(DMSO- d_6 ; ρ , ppm; J,Hz)	Phổ MS (EI, 70eV, , m/z, Itp(%))	
		Dung môi	
I	3.27 (s, 12H, 2N(CH ₃) ₂); 7.20 (s, 4H, CHAr); 8.94 (s, 2H, NH).	DMF	283[M+H] ⁺ (100%); 238 [M-(CH ₃) ₂ NH+H] ⁺ (9%)
II	7.50 (s, 4H, CHAr)	Axeton	192 [M] ⁺ (100%); 160 [M-S] ⁺ (18%); 134 [M-SCN] ⁺ (24%)
III	4.80 (s, 4H, NH ₂); 7.53 (s, 4H, CHAr); 9.03 (s, 4H, NHAr); 9.60 (s, 2H, NHN)	DMF	257 [M+H] ⁺ (100%), 152 [M+H- H ₂ NNHC(S)NH-NH] ⁺ (24%)
IV	7.36 (s, 4H, CHAr); 10.06 (s, 2H, NHAr); 13.60 (s, 2H, SH).	DMF	339 [M-H] ⁺ (100%); 307 [M-H-S] (8%), 248 [M-H-HS(CS)N] ⁺ (2%)
V	3.53 (s, 8H, CH ₂ CH ₂); 4.78 (s, 2H, OH); 7.36 (s, 4H, CHAr); 7.61 (s, 2H, ArNH); 9.53 (s, 2H, NHCH ₂).	DMF	315 [M+H] ⁺ (100%); 254[M- HO(CH ₂) ₂ NH] ⁺ (10%)
Vla	4.31 (s, 4H, CH ₂); 7.41 (s, 4H, CHAr); 10.41 (s, 2H, NH).	DMF	306 [M] ⁺ (100%); 277 [M-CH ₂ -NH] ⁺ (41%); 249 [M-CH ₂ -NH-CO] ⁺ (37%); 234 [M-CH ₂ -2NH-CO] ⁺ (39%); 220 [M-2CH ₂ -2NH-CO] ⁺ (35%);134 [M-2CH ₂ -2NH-2CO- S=C=N] ⁺ (43%)
Vlb	1.41 (d, 6H, CH ₃ , ³ J=10.0); 4.48 (q, 2H, CH, ³ J=10.0); 7.42 (s, 4H, CHAr); 10.56 (s, 2H, NH).	DMF	334 [M] ⁺ (100%); 233 [O=C=N-C ₆ H ₅ -C ₃ H ₃ N ₂ OS] ⁺ (20%); 192 [M-2NH- 2CH ₃ CHCO] ⁺ (16%); 86 [C ₄ H ₁₀ N ₂] ⁺ (24%)
Vlc	0.92 (d, 3H, CH ₃ , ³ J=7.0); 1.05 (d, 3H, CH ₃ , ³ J=7.0); 2.50 (m, 2H, CH-Me ₂); 4.35 (d, 2H, CH, ³ J=3.6); 7.38 (s, 4H, CHAr); 10.63 (s, 2H, NH).	DMF	389 [M-H] ⁻ (100%)
Vld	0.92 (d, 12H, 4CH ₃); 1.66 (t, 2H, CH ₂ , ³ J=3,8); 1,90 (m, 2H, CH(CH ₃) ₂); 4,47 (t, 2H, CH, ³ J=3,8); 7,40 (s, 4H, CHAr); 10,70 (s, 2H, NH)	DMF	418 [M] ⁺ (100%); 386 [M-2CH ₃ -2H] ⁺ (36%); 375 [M-CH(CH ₃) ₂] ⁺ (23%); 362 [M-CHCH(CH ₃) ₂] ⁺ (33%); 86 [(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ NH] ⁺ (37%); 70 [(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH] ⁺ (13%)
Vle	0.90 (t, 6H, CH ₃ , ³ J=7,8); 1,34 (m, 8H, CH ₂ CH ₂); 1,76 (m, 4H, CH ₂ -CH); 4,45 (t, 2H, CH, ³ J=7,8)	DMF	418 [M] ⁺ (100%); 386 [M-CH ₃ CH ₂ -3H] ⁺ (25%); 375 [M-CH ₂ CH ₂ CH ₃] ⁺ (27%); 86[CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH] ⁺ (37%)
Vlf	2,07 (m, 10H, CH ₂ SCH ₃); 2,48 (m, 4H, CH ₂); 4,54 (t, 2H, CH, ³ J=4,1); 7,42 (s, 4H, CHAr); 10,64 (s, 2H, NH)	DMF	454 [M] ⁺ (99.5%); 393 [M- CH ₃ SCH ₂] ⁺ (100%); 345 [M-CH ₃ SCH ₂ -CH ₃ SH] ⁺ (26%); 319 [M-CH ₃ SCH ₂ - CH ₃ SH- HC≡ CH] ⁺ (23%); 262 [M-CH ₃ SCH ₂ - CH ₃ SH- HC≡ CH- HNCH ₂ CO] ⁺ (14%); 104 [HN= C ₆ H ₄ = NH] ⁺ (32%); 61 [CH ₃ SCH ₂] ⁺ (67%)

Phần Thực nghiệm

Hóa chất

- 1,4-phenylenđiamin: loại tinh khiết 98% (MERCK) có bán trên thị trường.

- Tetrametylthiuram disunfua: dùng loại hóa chất kỹ thuật có bán trên thị trường được kết tinh lại trong clorofom, $T_{nc} = 155-156^{\circ}\text{C}$ (156°C [4]).

- DMF, đioxan, hydrazin hydrat... dùng loại tinh khiết 98% mua trên thị trường và được cất lại trước khi dùng.

Thiết bị

- Nhiệt độ nóng chảy được đo bằng máy STUART SMP3 (BIBBY STERILIN- Anh).

- Phổ hồng ngoại đo trên máy Spectrum GX Perkin Elmer của Mỹ trong khoảng $370 - 10.000\text{ cm}^{-1}$ dưới dạng ép viên KBr tại phòng thí nghiệm Hóa Vật Liệu, Khoa Hóa học-ĐHKHTN-ĐHQGHN.

- Phổ cộng hưởng từ ghi trên máy Advance 500 MHz của BRUKER tại viện Khoa học & Công nghệ Việt Nam.

- Phổ MS ghi trên máy AutoSpec Premier tại Phòng thí nghiệm Hóa vật liệu, khoa Hóa học, Trường ĐHKHTN, ĐHQGHN.

Thực nghiệm

1,4-Phenylen-bis(1,1-đimetylthioure) (I)

Cho 6.48 gam (0.06 mol) 1,4-phenyl-endi-amin, 14,4 gam TMTD (0.06 mol) và 40 ml DMF vào bình cầu 100 ml. Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trên nồi cách thủy ở 100°C trong 3,5 giờ. Phản ứng kết thúc khi hết khí H_2S bay ra (xác định bằng giấy lọc có tẩm dung dịch $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$). Sau đó, toàn bộ hỗn hợp được rót vào 160 ml nước. Lọc kết tủa trên phễu Busner, rửa nhiều lần bằng nước.

Sấy khô rồi hòa tan sản phẩm thô vào khoảng 50 ml dung dịch HCl đặc, lọc bỏ lưu huỳnh. Dịch lọc đem pha loãng bằng 300 ml nước. Kết tủa được lọc hút trên phễu Busner, rửa nhiều lần bằng nước đến môi trường trung tính. Sấy khô sản phẩm, kết tinh lại trong DMF.

Hiệu suất 1,4-phenylen-bis-(1,1-đimetylthioure) đạt 13.2 gam (78%), $T_{nc} = 241^{\circ}\text{C}$ (phân hủy).

Kết quả tổng hợp, một số thông số hóa lý và dữ kiện phổ của sản phẩm I được trình bày trong bảng 1, 2.

1,4-Phenylendiisothioxianat (II)

Cho 4.23 gam (0.015 mol) dithioure I và 30ml đioxan vào bình cầu 3 cổ 50 ml. Hỗn hợp được đun hồi lưu trên nồi cách thủy và sục khí HCl khô trong 5 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, sản phẩm có màu vàng sánh như dầu sẽ đông rắn lại khi thêm dung dịch Na_2CO_3 5% đến pH = 9 - 10. Lọc hút kết tủa trên phễu Busner, rửa nhiều lần bằng nước đến môi trường trung tính. Sản phẩm được sấy khô, kết tinh lại trong dietyl etc. Hiệu suất 2.42 gam (84%), $T_{nc} = 130 - 131^{\circ}\text{C}$.

Kết quả tổng hợp, một số thông số hóa lý và dữ kiện phổ của sản phẩm II được trình bày chi tiết trong bảng 1, 2.

N,N'-1,4-phenylendihydrazincacbo-thioamit (III)

Cho từ từ dung dịch gồm 0.96 gam (0.005 mol) diisothioxianat II trong 10 ml đioxan vào dung dịch gồm 1 ml hydrazin hydrat 80% trong vài giọt đioxan rồi khuấy đều hỗn hợp ở 50°C trong 30 phút, sau đó nâng nhiệt độ lên 70°C trong 1 giờ. Để nguội phản ứng, làm lạnh, lọc, rửa kết tủa bằng nước và sấy khô. Sản phẩm thô được kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi cồn-DMF. Hiệu suất đạt 1.07 gam (89%), $T_{nc} = 212 - 213^{\circ}\text{C}$.

Kết quả tổng hợp, một số thông số hóa lý và dữ kiện phổ của sản phẩm III được trình bày chi tiết trong bảng 1, 2.

5,5'-(1,4-phenylenđiamin)-bis-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (IV)

Hỗn hợp gồm 0.64 gam (0.0025 mol) dithiosemicacbazit III, 1.2 gam (0.005 mol) TMTD và 5ml DMF được đun hồi lưu trên nồi cách thủy trong 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước và axit hóa hỗn hợp bằng dung dịch HCl 2% đến pH = 2. Lọc kết tủa và rửa bằng nước cất đến môi trường trung tính. Hòa

tan kết tủa bằng dung dịch NaOH 2% (pH = 10) và lọc bỏ phần lưu huỳnh không tan. Làm lạnh dịch lọc bằng nước đá rồi trung hòa bằng axit HCl 2% đến pH = 2-3. Lọc, thu lấy kết tủa và rửa bằng nước cất đến môi trường trung tính. Sản phẩm thô được sấy khô và kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi còn - DMF.

Hiệu suất sản phẩm đạt 0.71 gam (73%), $T_{nc} = 290^{\circ}\text{C}$ (phân hủy).

Kết quả tổng hợp, một số thông số hóa lý và dữ kiện phổ của các chất điều chế được trình bày trong bảng 1, 2.

N,N'-1,4-Phenylene-bis-[1-(2-hydroxyetyl)(thioure)] (V)

Nhỏ từ từ 0.23 gam (0.0012 mol) diisothioxianat II trong 5 ml dioxan vào dung dịch chứa 1-2 ml monoetanolamin trong 1 ml dioxan rồi khuấy đều hỗn hợp ở 50°C trong 30 phút. Sau đó nâng nhiệt độ lên 70°C và tiếp tục khuấy trong 1 giờ.

Để nguội, làm lạnh và lọc lấy kết tủa. Sản phẩm thô được kết tinh lại trong hỗn hợp còn - DMF. Hiệu suất của sản phẩm V đạt 0.25 gam (66%), $T_{nc} = 192-193^{\circ}\text{C}$.

Một số thông số hóa lý và dữ kiện phổ của sản phẩm V được trình bày trong bảng 1, 2.

3,3'-(1,4-Phenylene)-bis-(2-thioimidazolidin-4-one) (VIa)

Trung hòa 0.225 gam (0.003 mol) glyxin trong dioxan bằng dung dịch Na_2CO_3 đến pH = 8-9. Nhỏ từ từ dung dịch glyxinat vào 0.23 gam (0.0012 mol) diisothioxianat II trong 5 ml dioxan. Hỗn hợp được đun ở 50°C trong 30 phút. Sau đó nâng nhiệt độ lên 70°C trong vòng 10 phút. Để nguội hỗn hợp phản ứng rồi axit hóa bằng dung dịch HCl 5% đến pH = 1 và tiếp tục đun ở 70°C trong 2 giờ. Để nguội, lọc kết tủa và rửa nhiều lần bằng nước, sấy khô, kết tinh lại sản phẩm trong hỗn hợp còn-DMF. Hiệu suất sản phẩm VIa đạt 0.28 gam (75%), $T^{\circ}_{\text{phân hủy}} = 280^{\circ}\text{C}$.

Tương tự, đã tiến hành điều chế các dithiohydantoin khác:

3,3'-(1,4-phenylene)-bis-(5-metyl-2-thioimidazolidin-4-one) (VIb): hiệu suất 0.28 gam (71%), $T_{nc} = 262^{\circ}\text{C}$ (phân hủy);

3,3'-(1,4-phenylene)-bis-(5-isopropyl-2-thioimidazolidin-4-one) (VIc): hiệu suất 0.4 gam (87%), $T_{nc} = 295^{\circ}\text{C}$ (phân hủy);

3,3'-(1,4-phenylene)-bis-(5-isobutyl-2-thioimidazolidin-4-one) (VIId): hiệu suất 0.39 gam (79%), $T_{nc} = 298^{\circ}\text{C}$ (phân hủy);

3,3'-(1,4-phenylene)-bis-(5-n-butyl-2-thioimidazolidin-4-one) (VIe): hiệu suất 85%, $T_{nc} = 300^{\circ}\text{C}$ (phân hủy);

3,3'-(1,4-phenylene)-bis-(5-metylthioetyl-2-thioimidazolidin-4-one) (VIIf): hiệu suất 83%, $T_{nc} = 266^{\circ}\text{C}$ (phân hủy).

Kết quả tổng hợp, một số thông số hóa-lý và dữ kiện phổ các hợp chất VIa-f) được trình bày trong bảng 1, 2.

Lời cảm ơn

Công trình được hoàn thành với sự hỗ trợ kinh phí của Hội đồng KHTN, Bộ KH&CN

Tài liệu tham khảo

- [1] M. Abid, A. Azam, "1-N-Substituted Thiocarbamoyl-3-Phenyl-2-Pyrazolines: Synthesis and In Vitro Antiamoebic Activities", *Eur. J. Med. Chem.*, Vol.40, (2005) 935.
- [2] R.L.M. Kee, R.W. Bost, "p-substituted phenyl isothiocyanate and some related thioureas", *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 68 (12) (1946) 2506.
- [3] T. Kinoshita, H. Wantanabe, S. Sato, C. Tamura, "Reaction of α -aminoacetonitrils with isothiocyanate. Synthesis of 1,3-disubstituted 5-Imino-2-thiohydantoin", *Bull. Chem. Soc. Japan*, Vol.53 (2), (1980) 442.
- [4] D.L. Currell, D.M. Nguyen, Ng.S, Hom. M., The effect of aromatic isothiocyanates on the functional properties of human hemoglobin: possible applications in sickle cell anemia therapy, *Acta Med. Rom.*, Vol.24(2)(1986), 225-32. CA. 1986, Vol. 105, p. 164681.

- [5] Luu Van Boi, "Thiocarbamoylation amino-containing compounds by tetraalkylthiuram disulphides", *Lưu án Tiến Sĩ Khoa học*, Moscow, (1999), 363 trang.
- [6] Noboru Oyama, Tetsu Tatsuma, Organosulfur polymer batteries with high energy density, *J. Power Sources* Vol.68 (1997) 135.
- [7] Eiichi Shouji, Noboru Oyama, 'Examination of reactivity of protonated and deprotonated 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazole and its derivative by electrochemical experiment and semiempirical MO calculation', *J. Electroche.* 417 (1996) 17.
- [8] M.M.Cliford, G. Lichty, Synthesis Tetramethylthiuram disulphide *J. Am. Chem. Soc.*, 54 (1932) 1163.

Synthesis and Properties of 1,4-Phenylendiisothiocyanate

Luu Van Boi, Nguyen Hoang Mai, Vu Minh Tu

Department of Chemistry, College of Science, VNU, 19 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam

Thiocarbamoylation 1,4-phenylenediamine by tetramethylthiuram disulfide afforded 1,4-bis-(dimethylthioureido)benzene. Under interaction of mineral acids, such as HCl and H₂SO₄ dithioure undergoes decomposition of dimethylamine groups to form appropriate diisothiocyanate. By reaction of the last with nucleophilic agents have been synthesized the new organic sulfur-containing compounds. The structures of these compounds have been identified on the basis of spectral data and bioactivity have been tested.