

TỔNG HỢP MỘT SỐ XETON α,β -KHÔNG NO ĐI TỪ CÁC DẪN XUẤT AXETYL CUMARIN

Đến Tòa soạn 11-7-2007

NGUYỄN MINH THẢO, NGUYỄN VĂN VINH, TRẦN QUỐC TOÀN, NGUYỄN ĐỨC CHỈNH,
ĐỒNG THỊ DUYÊN

Khoa hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên-ĐHQGHN

ABSTRACT

The reaction of 2,4-dihydroxyacetophenone with ethyl acetoacetate to give 6-acetyl-5-(or 7-) hydroxy-4-methyl coumarines or 3-acetyl-7-hydroxy-4-methyl coumarine. By condensation of 6-acetyl coumarines with aromatic aldehydes have been obtained α,β -unsaturated ketones. But by analogons reaction of 3-acetyl-7-hydroxy-4-methyl coumarine with aromatic aldehydes have been prepared products of condensation in 3-acetyl group and in 4-methyl group. Structure of these products has been determined by IR, $^1\text{H-NMR}$ and MS spectrocopies. Antimicrobial and antifungal activities of these compounds have been investigated.

I - ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong một bài báo trước đây [1] chúng tôi đã thông báo việc tổng hợp 6-axetyl-5-(hoặc 7) hidroxi-4-metyl coumarin và sự chuyển hoá chúng thành các dãy xeton α,β -không no tương ứng. Trong bài báo này chúng tôi tiếp tục nghiên cứu phản ứng đóng vòng của 2,4-dihidroxi axetophenon với etyl axetoaxetat trong điều kiện xúc tác khác nhau để tạo thành các dẫn xuất axetyl coumarin khác nhau và tiếp tục tổng hợp các xeton α,β -không no mới đi từ các dẫn xuất axetyl coumarin đó.

II - THỰC NGHIỆM

Phổ hồng ngoại được ghi trên máy FT-IR 1801 Shimadzu tại trung tâm hoá dầu khoa hoá học trường ĐHKHTN – ĐHQGHN dưới dạng ép viên với KBr. Phổ cộng hưởng từ proton ghi trên máy DRX 500 Bruker trong dung môi DMSO-D₆ tại phòng nghiên cứu cấu trúc - Viện Hoá học - Viện KH và CNVN. Phổ khối lượng được ghi trên máy LC. MSD. Trap. SL tại phòng

thí nghiệm Hoá Vật Liệu – Khoa Hóa học - Trường ĐHKHTN – ĐHQGHN. Các hợp chất 6-axetyl-5- (hoặc 7-) hidroxi-4 metyl coumarin (I_a và I_b) được tổng hợp theo tài liệu [1].

* Tổng hợp 3-axetyl-7-hidroxi-4-metyl coumarin (I_c)

Cho vào bình cầu đáy tròn, hai cổ, có lắp sinh hàn hồi lưu và nhiệt kế 7,6 gam (0,05 mol) 2,4-dihidroxi axetophenon với 19,8 ml etyl axetoaxetat (0,15 mol). Thêm vào đó một ít xúc tác (hỗn hợp 0,5 g CH₃COONa và 0,5g K₂CO₃). Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở 120 đến 130°C trong 10 giờ. Sản phẩm tạo thành ngay trong hỗn hợp phản ứng khi đun nóng ở dạng kết tủa màu vàng. Để nguội tới khoảng 60°C, lọc hút, rửa bằng etanol lạnh. Chất rắn được kết tinh lại từ etanol. Sản phẩm ở dạng tinh thể nhỏ, màu vàng nhạt có nhiệt độ nóng chảy 240 - 241°C, hiệu suất 30 - 40%.

* Tổng hợp các xeton α,β -không no (II₁₋₁₀): theo tài liệu [1] (xem bảng 2).

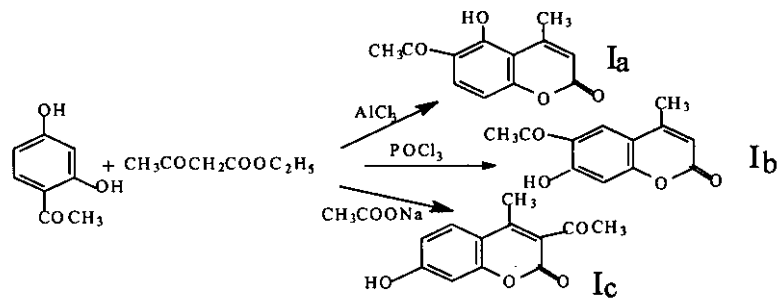
* Tổng hợp các dẫn xuất 4-arylvinyl-7-hidroxi coumarino-3-yl aryl vinyl (III₁₋₄)

Cho vào bình cầu đáy tròn 0,005 mol 3-axetyl-7-hidroxi-4-metyl cumarin với 0,01 mol andehit thơm trong 30 ml clorofom và vài giọt piperidin làm xúc tác. Đun sôi hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong suốt 20 giờ. Lúc đầu hỗn hợp phản ứng tan hết sau đó sản phẩm phản ứng dần hình thành và kết tủa ở dạng tinh thể ngay khi đun nóng. Khi kết thúc phản ứng lọc hút nóng, thu lấy chất rắn, rửa nhiều lần bằng clorofom,

kết tinh lại sản phẩm từ etanol. Sản phẩm được giới thiệu ở bảng 3.

III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Các dẫn xuất axetyl cumarin được tổng hợp bằng phản ứng đóng vòng của 2,4-dihidroxi axetophenon với etyl axetoaxetat trong các điều kiện xúc tác khác nhau ($AlCl_3$, $POCl_3$ hay CH_3COONa):

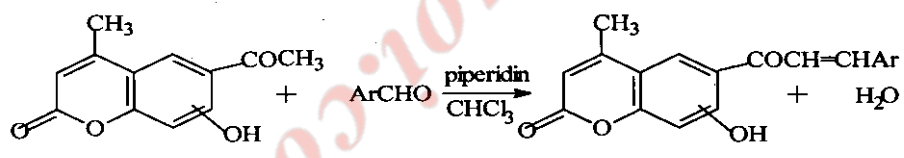


Cấu tạo của các hợp chất dầu I_a , I_b , I_c , được xác định nhờ phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ proton và phổ khối lượng. Thí dụ: Đối với hợp chất I_c :

	Phổ hồng ngoại (cm^{-1}): 3236 (ν OH), 1740 (ν CO lacton), 1634 (ν CO xeton)
	Phổ 1H -NMR (δ ppm): 10,77(s, 1H, OH); 7,74(d, 1H, C_5 -H); 6,86(q, 1H, C_6 -H); 6,74(d, 1H, C_8 -H); 2,46(s, 3H, $COCH_3$); 2,34(s, 3H, $-CH_3$).
	Phổ khối lượng (m/z): 218 (M^+ , $C_{12}H_{10}O_4$, M, 218).

(các dữ kiện phổ của I_a , I_b xem ở công trình [1]).

Từ các hợp chất I_a và I_b khi ngưng tụ với các andehit thơm trong điều kiện phản ứng Claisen – Schmidt (trong môi trường kiềm) chúng tôi đã nhận được một dãy các xeton α,β -không no theo phương trình phản ứng sau đây:



Kết quả được trình bày ở bảng 1.

Các xeton α,β -không no nhận được đều là chất rắn, thường được tách ra ở dạng kết tủa ngay khi đang đun nóng hỗn hợp phản ứng trong clorofom với piperidin làm xúc tác. Chúng được tách ra bằng lọc hút khi đang nóng, rửa bằng

clorofom nóng và sau đó có thể kết tinh lại từ etanol. Các sản phẩm thu được đều có nhiệt độ nóng chảy cao và khác nhiệt độ nóng chảy của các chất đầu (xem bảng 1).

Trên phổ hồng ngoại của chúng đều thấy xuất hiện các vạch đặc trưng cho dao động biến

dạng không phẳng của nhóm trans-vinyl ở khoảng 960 - 989 cm^{-1} . Ngoài ra trên phổ của chúng cũng có các vạch đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm OH phenol trong khoảng 3248 - 3433 cm^{-1} , của nhóm CO lacton ở 1694 - 1734 cm^{-1} , của nhóm CO xeton liên hợp trong khoảng 1619 - 1647 cm^{-1} và của các nhóm khác có mặt trong phân tử (NO_2 , NH indol) (xem bảng 1).

Trên phổ cộng hưởng từ proton của một số

xeton α,β -không no đều thấy xuất hiện tín hiệu một đôi doublet dưới dạng hiệu ứng mái nhà ở khoảng 8,11 - 8,27 ppm và 7,59 - 7,94 ppm với hằng số tương tác spin-spin $J = 15,0 - 15,5$ Hz, mà điều này một lần nữa chứng minh cho cấu hình trans của nhóm vinyl. Ngoài ra trên phổ cũng xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hoá học của các proton khác có mặt trong phân tử (xem bảng 2).

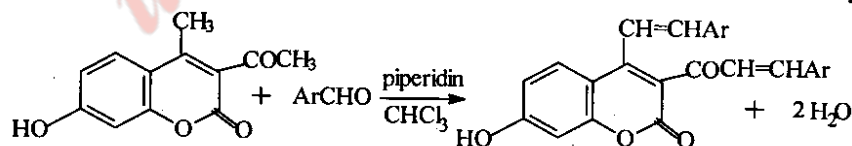
Bảng 1: Các xeton α,β -không no đi từ I_a và I_b

Xeton n II	Vị trí -OH	Ar	$T_{rc}, ^\circ\text{C}$	hiệu suất , %	Phổ IR (cm^{-1})				
					ν_{OH}	ν_{Co} lacton	ν_{Co} xeton	δ - CH =	Nhóm khác
1	5-OH	<i>p</i> -Clophenyl	302-304	48	3433	1743	1639	980	803 (Cl)
2	nt	<i>p</i> -Nitrophenyl	>340	42	3433	1745	1643	980	1518,1341 (NO_2)
3	nt	2-Metylindolyl-3	311-312	49	3433	1694	1626	989	3240 (NH)
4	nt	N-Metylindolyl-3	304-305	58	3426	1719	1619	978	-
5	7-OH	<i>p</i> -Clophenyl	259-260	39	3428	1722	1642	984	754 (Cl)
6	nt	<i>p</i> -Nitrophenyl	252-254	39	3406	1720	1647	986	1563,1349 (NO_2)
7	nt	<i>m</i> -Nitrophenyl	240-241	35	3418	1725	1642	985	1563,1340 (NO_2)
8	nt	<i>o</i> -Hidroxi phenyl	229-230	38	3248	1703	1633	985	-
9	nt	<i>p</i> -Đimetyl amino-phenyl	304-305	55	3406	1716	1629	985	-
10	nt	N-Metylindolyl-3	299-300	59	3420	1735	1629	960	-

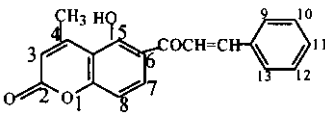
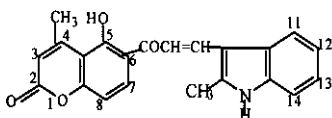
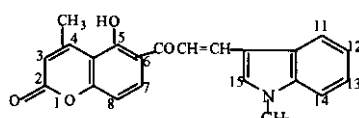
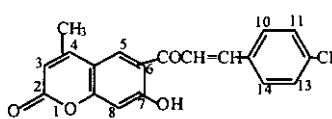
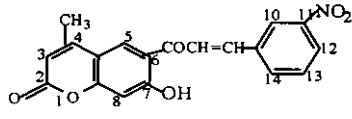
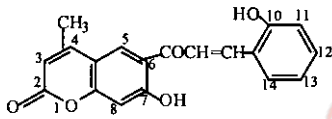
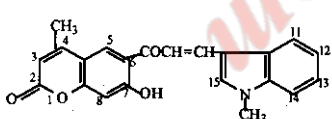
Phổ khối lượng của một số xeton α,β -không no (II_3 , II_4 , và II_5) đều cho pic ion phân tử có số khối phù hợp với phân tử khối của hợp chất.

Như vậy với các dữ kiện phổ hồng ngoại, cộng hưởng từ proton và phổ khối lượng nêu ở trên có thể xác nhận rằng cấu tạo của các xeton α,β -không no đã được xác định và các kết quả này hoàn toàn phù hợp với các dữ kiện tương ứng trong tài liệu tham khảo [2].

Khác với các chất đầu I_a và I_b , khi ngưng tụ I_c với các andehit thơm trong điều kiện phản ứng Claisen - Schmitdt, chúng tôi đã không nhận được các xeton α,β -không no đơn thuần mà lại nhận được các sản phẩm ở đó xảy ra sự ngưng tụ ở 2 nhóm 3-axetyl và ở cả nhóm 4-metyl:



Bảng 2: Dữ kiện phổ $^1\text{H-NMR}$ của một số xeton α,β -không no

Xeton II	Công thức	Phổ $^1\text{H-NMR}$ ($\delta\text{ppm} - \text{J Hz}$)		
		$-\text{CH}=\text{CH}-$	Vòng coumarin	Ar
II ₁		8,27 và 7,94 (15,5)	14,04 (s, 1H, OH); 8,63 (d, 1H, C ₈ -H); 6,99 (d, 1H, C ₇ -H); 6,29 (s, 1H, C ₃ -H); 2,70 (s, 3H, -CH ₃)	7,97 (m, 2H, C ₉ -H và C ₁₃ -H); 7,50 (m, 3H, C ₁₀ -H, C ₁₁ -H và C ₁₂ -H);
II ₃		8,27 và 7,59 (15,0)	15,96(s, 1H, OH); 8,54(d, 1H, C ₈ -H); 6,93(d, 1H, C ₇ -H); 6,26(s, 1H, C ₃ -H); 2,50(s, 3H, -CH ₃).	12,10 (s, 1H, NH); 8,15 (q, 1H, C ₁₄ -H); 7,42 (q, 1H, C ₁₁ -H); 7,24 (m, 2H, C ₁₂ -H và C ₁₃ -H); 2,51(s, 3H, -CH ₃ , indol)
II ₄		8,01 và 7,83 (15,5)	15,86 (s, 1H, OH); 8,58 (d, 1H, C ₈ -H); 7,60 (d, 1H, C ₇ -H); 6,28 (s, 1H, C ₃ -H); 2,66 (s, 3H, -CH ₃)	8,28 (s, 1H, C ₉ -H); 8,22 (q, 1H, C ₁₄ -H); 7,61 (q, 1H, C ₁₁ -H); 7,35 (m, 2H, C ₁₂ -H và C ₁₃ -H); 3,90 (s, 3H, N-CH ₃)
II ₅		8,16 và 7,94 (15,5)	10,00(s, 1H, OH); 8,34(d, 1H, C ₈ -H); 6,92(d, 1H, C ₇ -H); 6,28(s, 1H, C ₃ -H); 2,51(s, 3H, -CH ₃).	7,93(d, 2H, C ₁₁ -H và C ₁₃ -H); 7,56 (m, 2H, C ₁₀ -H, C ₁₄ -H).
II ₇		8,18 và 7,86 (15,5)	12,90(s, 1H, OH); 8,34(d, 1H, C ₈ -H); 6,93(d, 1H, C ₇ -H); 6,29(s, 1H, C ₃ -H); 2,52(s, 3H, -CH ₃).	8,71(t, 1H, C ₁₀ -H); 8,35(d, 1H, C ₁₃ -H); 8,31(m, 1H, C ₁₄ -H); 7,79(m, 1H, C ₁₂ -H).
II ₈		8,17 và 7,78 (15,0)	12,80(s, 1H, OH); 8,33(d, 1H, C ₈ -H); 6,91(d, 1H, C ₇ -H); 6,28(s, 1H, C ₃ -H); 2,50(s, 3H, -CH ₃).	10,40(s, 1H, OH); 7,90(q, 1H, C ₁₁ -H); 7,31(m, 1H, C ₁₃ -H); 6,96(q, 1H, C ₁₄ -H); 6,91(m, 1H, C ₁₂ -H).
II ₁₀		8,24 và 7,74 (15,5)	13,40 (s, 1H, OH); 8,35 (d, 1H, C ₈ -H); 6,90 (d, 1H, C ₇ -H); 6,27 (s, 1H, C ₃ -H); 2,50 (s, 3H, -CH ₃)	8,20 (s, 1H, C ₁₅ -H); 8,10 (q, 1H, C ₁₁ -H); 7,60 (q, 1H, C ₁₂ -H); 7,33 (m, 2H, C ₁₄ -H và C ₁₃ -H); 3,89 (s,

Có lẽ do ảnh hưởng hút electron mạnh của nhóm axetyl ở vị trí 3 làm cho các hydro trong nhóm methyl ở vị trí 4 trở nên linh động hơn, khiến nhóm methyl này cũng tham gia ngưng tụ với các andehit thơm được (như kiểu phản ứng tổng hợp stilben). Hơn nữa sự tính toán hoá lượng tử cũng cho thấy sự phân bố mật độ điện tích trên hai nhóm methyl này sắp xỉ bằng nhau: -

0,214 (nhóm C₄-CH₃) và -0,262 (nhóm C₃-COCH₃). Do vậy sự xảy ra ngưng tụ ở cả hai nhóm methyl có thể tin tưởng được. Kết quả này cũng phù hợp với một công trình khác của chúng tôi [3].

Các sản phẩm của phản ứng này được giới thiệu ở bảng 3.

Bảng 3: Các sản phẩm ngưng tụ ở cả hai nhóm methyl của vòng cumarin

Hợp chất III	Ar	T _{re} , °C	Hiệu suất, %	Phổ hồng ngoại, cm ⁻¹				
				ν OH	ν Co lacton	ν Co xeton	δ- CH =	Nhóm khác
1	<i>p</i> -Clophenyl	236-237	30	3272	1673	1623	976	748 (Cl)
2	<i>m</i> -Nitrophenyl	245-246	30	3084	1699	1662	984	1529;1352 (NO ₂)
3	<i>p</i> -nitrophenyl	253-255	35	3292	1703	1623	933	1582;1321 (NO ₂)
4	3,4-Dioximetilen-phenyl	242-243	45	3261	1689	1621	983	1265 (C-O-C)

Trên phổ hồng ngoại của chúng có các vạch đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm OH phenol ở 3084 - 3292 cm⁻¹ của nhóm CO lacton ở 1673 - 1703 cm⁻¹ của nhóm CO xeton liên hợp ở 1621 - 1662 cm⁻¹ cũng như vạch đặc trưng cho dao động biến dạng không phẳng của nhóm vinyl với cấu hình trans ở 933 - 984 cm⁻¹. Ngoài ra có tín hiệu dao động của các nhóm khác, thí dụ nhóm NO₂ ở 1529 - 1582 và 1321 - 1352 cm⁻¹.

Trên phổ cộng hưởng từ proton của các sản phẩm loại này thấy không còn tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hoá học của nhóm -CH₃ ở vị trí 4 của vòng cumarin, trong khi đó thấy xuất hiện hai cặp doublet (vạch đôi) đều dưới dạng hiệu ứng mái nhà ở khoảng 7,53 - 7,84 với 6,92 - 7,29 ppm và 7,21 - 7,61 với 6,86 - 7,07 ppm mà hằng số tương tác spin-spin của cả hai cặp vinyl này đều ở khoảng 16 - 16,5 Hz, do đó có thể kết luận chúng đều ở cấu hình trans. Ngoài ra trên phổ ¹H-NMR của các xeton α,β-không no này đều có đầy đủ tín hiệu chuyển dịch hoá học của các proton khác có mặt trong phân tử.

Phổ khối lượng của một số sản phẩm loại này cũng cho thấy pic ion phân tử có số khối trùng với phân tử khối của phân tử.

Thí dụ: Hợp chất III₂ có M⁺ 484 (m/z); C₂₆H₁₆O₈N₂; M = 484.

Hợp chất III₄ có M⁺ 482 (m/z); C₂₈H₁₈O₈; M = 482.

Các xeton α,β-không no đã được thử hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm tại phòng nghiên cứu vi sinh bệnh viện 19/8 Bộ Công an. Nồng độ chất thử nghiệm được pha 0,01g trong 1ml dimetylfomamit. Đục lỗ trên nền thạch đã cấy vi khuẩn và nhỏ vào đó dung dịch thử nghiệm với các mức 25, 50 và 100 µl. Hoạt tính kháng vi sinh vật được tính bằng độ lớn (mm) đường kính vòng vô khuẩn. Thử nghiệm được tiến hành với các chủng loại khuẩn sau đây: Staphylococcus epidermidis (S.e); Cầu khuẩn gr (+); E.coli (E.c); Trục khuẩn gr (-) hoặc Klesiella pneumonia (K.p); Trục khuẩn gr (-) và nấm men Candida albican (C.a).

Kết quả được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4: Hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm của một số xeton α,β -không no

Xeton	<i>Staphylococcus epidermidis</i>			<i>E. coli</i> (gr -)			<i>Klesiella pneumonia</i> (gr-)			<i>Candida albicans</i>		
	25 μ l	50 μ l	100 μ l	25 μ l	50 μ l	100 μ l	25 μ l	50 μ l	100 μ l	25 μ l	50 μ l	100 μ l
II ₁	-	0	0	-	14	20	-	-	-	-	0	0
II ₃	-	6	9	-	0	10	-	-	-	-	0	0
II ₄	-	5	7	-	0	13	-	-	-	-	10	11
II ₅	4	4	4	-	-	-	0	0	0	6	7	8
II ₆	0	3	6	-	-	-	10	0	0	10	11	12
II ₇	0	2	8	-	-	-	10	0	0	10	11	12
II ₈	0	2	3	-	-	-	0	0	0	12	13	14
II ₉	0	2	5	-	-	-	0	0	0	7	9	11
II ₁₀	0	6	8	-	-	-	0	0	10	0	8	10
III ₂	0	6	7	-	-	-	0	0	9	0	5	6
III ₃	0	6	8	-	-	-	0	0	13	0	5	8
III ₄	0	6	8	-	-	-	0	0	8	0	8	9

IV - KẾT LUẬN

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Bảng phản ứng ngưng tụ của 6-acetyl-5- (hoặc 7-) hidroxi-4 methyl cumarin với các andehit thơm đã nhận được một dãy các xeton α,β -không no (10 hợp chất). Trong điều kiện tương tự nhưng đi từ 3-acetyl-7-hidroxi-4-methyl cumarin lại nhận được các sản phẩm ngưng tụ ở cả nhóm 3-acetyl và 4-metyl.

Cấu tạo của các sản phẩm được xác định nhờ phổ hồng ngoại, cộng hưởng từ proton và phổ khối lượng. Hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm của các hợp chất cộng hợp được đã được xác định.

1. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Văn Vinh, Trần Quốc Toàn, Nguyễn Đức Chính. Tạp chí Hoá học, T. 45(2), 189 – 194 (2007)
2. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Nguyễn Thị Phương Nhung, Nguyễn Thị Sen, Đào Thị Thảo. Tạp chí Hoá học, T. 44(4), 440 - 444 (2006)
3. Nguyễn Minh Thảo, Đỗ Tiến Dũng, Nguyễn Văn Vinh, Nguyễn Thu Hà, Nguyễn Văn Thuận, Trần Thu Hương. Tạp chí Hoá học, T. 45(3), 284 - 288 (2007).