

NGHIÊN CỨU CHUYỂN HOÁ MỘT SỐ XETON α,β -KHÔNG NO ĐI TỪ 2-HIDROXI-4-METOXIAKETOPHENON

Đến Tòa soạn 14-10-2007

NGUYỄN MINH THẢO, TRẦN THỊ CHÂU, NGUYỄN VĂN VINH, NGUYỄN VĂN THUẤN
Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - ĐHQG Hà Nội

SUMMARY

A series of pyrazoline derivatives have been prepared by reaction of α,β -unsaturated ketones (from 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone) with p-nitrophenylhydrazine. These α,β -unsaturated ketones will be transformed to correspondent flavonoid - type compounds by the action of hydrogen peroxide (H_2O_2) in base condition. Structure of these products were confirmed by IR, 1H -NMR and MS spectroscopic data. Biological activities of these compounds have been investigated.

I - MỞ ĐẦU

Trong các bài báo trước đây [1, 2] chúng tôi đã thông báo về sự tổng hợp, xác định cấu tạo và hoạt tính sinh học của một số xeton α,β -không no đi từ 2-hidroxi-4-metoxiaketophenon. Ở bài báo này chúng tôi tiếp tục nghiên cứu sự chuyển hóa các xeton α,β -không no đó thành các hợp chất loại flavonoid và các hợp chất chứa vòng pirazolin.

II - THỰC NGHIỆM

Phổ hồng ngoại ghi trên máy Impact 410 Nicolet dưới dạng ép viên với KBr. Phổ 1H -NMR ghi trên máy DRX 500 Bruker trong dung môi DMSO- d_6 đều tại Phòng Nghiên cứu cấu trúc thuộc Viện Hoá học - Viện Khoa học và công nghệ Việt Nam.

Các xeton α,β -không no khởi đầu được tổng hợp theo [1, 2].

* Phương pháp chung tổng hợp các flavonol (II_{1-8}).

Cho vào bình cầu đáy tròn 0,001 mol xeton α,β -không no với 10 ml ethanol rồi làm lạnh tới

$0^\circ C$. Vừa khuấy vừa nhỏ từ từ từng giọt của 1 ml dung dịch NaOH 20% vào hỗn hợp phản ứng. Tiếp theo thêm cẩn thận 1,8 ml dung dịch H_2O_2 20% vào bình, rồi trong sự làm lạnh khuấy thêm 1,5 giờ nữa. Sau đó nâng nhiệt độ lên tới $30^\circ C$ và khuấy thêm 3,0 giờ nữa. Khi phản ứng kết thúc, đổ hỗn hợp vào cốc đã chứa sẵn nước đá đập vụn rồi trung hoà bằng axit clohidric loãng đến môi trường axit yếu. Sản phẩm tách ra ở dạng kết tủa được lọc hút, rửa bằng nước lạnh, để khô ngoài không khí rồi kết tinh lại từ ethanol. Kết quả ghi ở bảng 1.

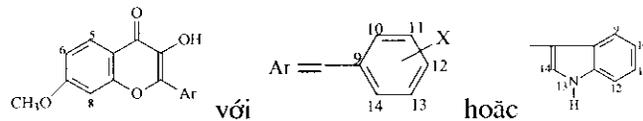
* Phương pháp chung tổng hợp các pirazolin (III_{1-7}).

Đun sôi hồi lưu suốt 8-10 giờ hỗn hợp của xeton α,β -không no với p-nitrophenylhidrazin theo tỉ lệ mol 1:1 trong ethanol với vài giọt axit axetic làm xúc tác. Sản phẩm tách ra ở dạng kết tủa được lọc hút, để khô và kết tinh lại từ ethanol. Kết quả được giới thiệu ở bảng 2.

III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Ở bài báo trước [2], khi tổng hợp xeton α,β -không no bằng phản ứng ngưng tụ của 2-hidroxi-4-metoxiaketophenon với p-

Bảng 1: Các flavonol (II₁₋₈):



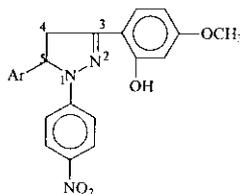
STT	Ar	t ^o _{nc}	R _f [*]	Hiệu suất %	Phổ ¹ H-NMR: δppm(J _{Hz})			
					OCH ₃	Vòng benzen	Vòng thơm Ar	OH
1	2	3	4	5	6	7	8	9
II ₁	Phenyl	185-186	0,50	52	3,91 (s,3H)	6,89 (q, 1H, C ₆ -H; J ₀ = 9, J _m = 1,5); 7,23 (d, 1H, C ₈ -H, J = 1,5); 7,79 (d, 1H, C ₅ -H, J = 9)	7,35 (t, 1H, C ₁₂ -H, J = 8); 7,47 (t, 2H, C ₁₁ -H và C ₁₃ -H, J = 8); 8,45 (d, 2H, C ₁₀ -H và C ₁₄ -H, J = 8)	8,60 (s, 1H)
II ₂	p-Tosyl	224-225	0,75	44	3,92 (s,3H)	7,04 (q, 1H, C ₆ -H; J ₀ = 9, J _m = 2); 7,27 (d, 1H, C ₈ -H, J = 2); 7,99 (d, 1H, C ₅ -H, J = 9)	2,93 (s, 3H, CH ₃); 7,27 (d, 2H, C ₁₁ -H và C ₁₃ -H, J = 8); 8,13 (d, 2H, C ₁₀ -H và C ₁₄ -H, J = 8)	9,38 (s, 1H)
II ₃	p-Clophenyl	228-230	0,75	48	3,92 (s,3H)	7,05 (q, 1H, C ₆ -H; J ₀ = 9, J _m = 2); 7,28 (d, 1H, C ₈ -H, J = 2); 8,00 (d, 1H, C ₅ -H, J = 9)	7,63 (d, 2H, C ₁₁ -H và C ₁₃ -H, J = 8,5); 8,24 (d, 2H, C ₁₀ -H và C ₁₄ -H, J = 8,5)	9,66 (s, 1H)
II ₄	p-Bromphenyl	236-238	0,70	49	3,92 (s,3H)	7,05 (q, 1H, C ₆ -H; J ₀ = 9, J _m = 2); 7,27 (d, 1H, C ₈ -H, J = 2); 8,00 (d, 1H, C ₅ -H, J = 9)	7,76 (d, 2H, C ₁₁ -H và C ₁₃ -H, J = 8,5); 8,19 (d, 2H, C ₁₀ -H và C ₁₄ -H, J = 8,5)	9,70 (s, 1H)
II ₅ ^{**}	o-Nitrophenyl	218-219	0,65	40	3,93(s, 3H)	6,53 (d, 1H, C ₈ -H, J = 2,5); 8,05 (q, 1H, C ₆ -H; J ₀ = 9, J _m = 2,5); 8,16 (d, 1H, C ₅ -H, J = 9)	6,61 (q, 1H, C ₁₄ -H; J ₀ = 9, J _m = 2,5); 7,26 (t, 1H, C ₁₃ -H, J ₀ = 8,5, J _m = 2,5); 7,68 (t, 1H, C ₁₂ -H; J = 8,5); 8,58 (d, 1H, C ₁₁ -H; J = 8,5)	11,50 (s, 1H)
II ₆	m-Nitrophenyl	284-286	0,55	43	3,98 (s,3H)	7,04 (d, 1H, C ₈ -H, J = 1,5); 8,14 (d, 1H, C ₅ -H, J = 8); 8,30 (q, 1H, C ₆ -H; J ₀ = 8, J _m = 1,5)	7,02 (d, 1H, C ₁₄ -H; J = 8); 7,71 (t, 1H, C ₁₃ -H, J = 8); 8,64 (q, 1H, C ₁₂ -H; J ₀ = 8, J _m = 1,5); 9,06 (1H, C ₁₀ -H)	-
II ₇ ^{***}	p-Dimetylaminophenyl	248-249	0,62	38	3,92 (s, 3H)	6,54 (d, 1H, C ₅ -H, J = 8,5); 7,02 (q, 1H, C ₆ -H, J = 8,5); 7,24 (d, 1H, C ₈ -H)	3,02 (s, 6H, CH ₃ NCH ₃); 6,85 (d, 2H, C ₁₀ -H và C ₁₄ -H, J = 8); 8,11 (d, 2H, C ₁₁ -H và C ₁₃ -H, J = 9)	8,99 (s, 1H)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
II ₈ ^{***}	Indolyl-3	204-206	0,75	36	3,36 (s, 3H)	7,33 (m, 2H, C ₅ -H và C ₆ -H); 7,69 (d, 1H, C ₈ -H, J = 1,5)	7,37 (t, 1H, C ₁₀ -H; J = 8); 7,60 (m, 1H, C ₁₁ -H); 8,07 (d, 1H, C ₁₄ -H; J = 8); 8,15 (d, 1H, C ₁₂ -H, J = 8); 9,07 (s, 1H, NH)	12,30 (s, 1H)

* Bản mỏng silicagel, hệ dung môi: *n*-hexan : etylaxetat = 3:2 (theo thể tích).

** II₅ : Phổ IR (cm⁻¹): 3283 (ν_{OH}); 1697 (ν_{CO}); 1517 và 1346 (ν_{NO₂}); *** Phổ IR: Đối với II₇: 3272 cm⁻¹ (ν_{OH}); 1601 cm⁻¹ (ν_{CO}); 1123 và 1210 cm⁻¹ (ν_{C-O-C}); Đối với II₈: 3419 cm⁻¹ (ν_{OH}); 3111 cm⁻¹ (ν_{NH}); 1645 cm⁻¹ (ν_{CO});

Bảng 2: Các hợp chất pirazolin(III₁₋₇)



	Ar	t _{nc} , °C	R _f [*]	Hiệu suất %	Phổ hồng ngoại, cm ⁻¹			Phổ ¹ H-NMR: δppm(J _{H_z})		
					ν _{OH}	ν _{NO₂}	ν _{C=N}	H _{4a}	H _{4b}	H ₅
III ₁	Phenyl	244-245	0,57	45	3326	1525, 1309	1587	2,80(q, 17va12)	3,39(q, 17va3)	5,28(q, 12va3)
III ₂	p-Tolyl	234-236	0,70	50	3313	1530, 1318	1595	2,79(q, 17va12)	3,33(q, 17va3)	5,23(q, 12va3)
III ₃	p-clophenyl	258-260	0,60	56	3322	1525, 1306	1596	2,79(q, 17va12)	3,38(q, 17va3)	5,31(q, 12va3)
III ₄	p-bromphenyl	236-238	0,68	42	—	—	—	2,78(q, 17va12)	3,37(q, 17va3)	5,30(q, 12va3)
III ₅	m-nitrophenyl	220-222	0,45	43	3319	1529, 1348	1602	2,81(q, 17va12)	3,37(q, 17va3)	5,30(q, 12va3)
III ₆	p-dimetylaminophenyl	244-245	0,57	45	3436	1513, 1362	1593	3,31(q, 17va12)	4,00(q, 17va3)	5,55(q, 12va3)
III ₇	Indolyl-3	245-246	0,60	35	3236(OH) 3200(NH)	1495, 1302	1605	4,11(q, 17va12)	3,53(q, 17va3)	5,95(q, 12va3)

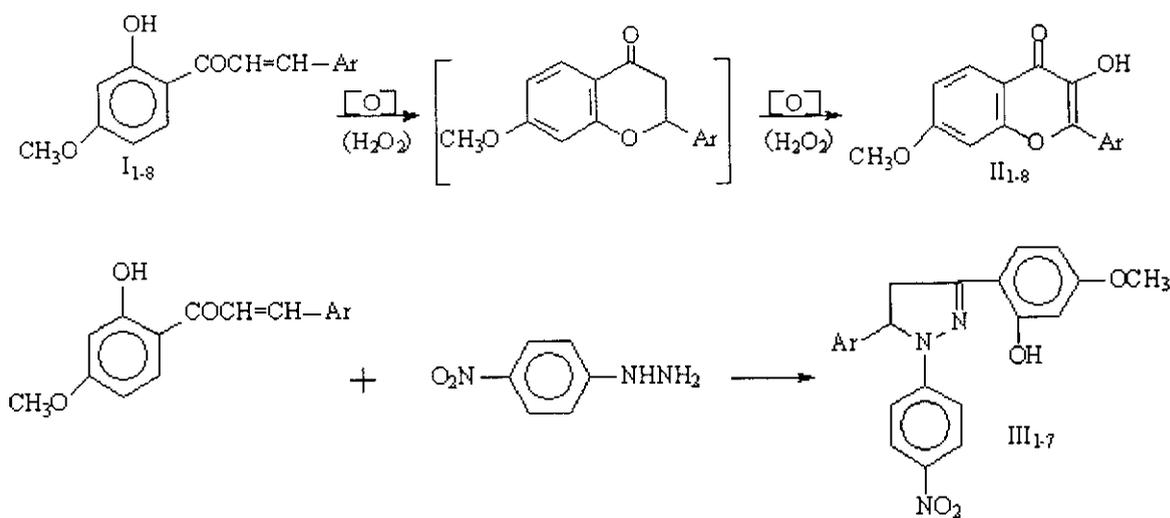
* Bản mỏng Silicagel. Hệ dung môi : *n*-Hexan: Etylaxetat = 3:2 (theo thể tích).

nitrobenzandehit chúng tôi đã nhận được trực tiếp sản phẩm có cấu trúc flavon, tức là 2-(*p*-nitrophenyl)-7-metoxicromon. Ở đây, theo hướng chuyển hoá thứ nhất, chúng tôi đã thực hiện phản ứng cộng hợp đóng vòng oxi hóa các xeton α,β -không no thành các hợp chất kiểu flavonol với tác nhân oxi hoá là H_2O_2 20% [3].

Sản phẩm phản ứng là các chất rắn kết tinh, có nhiệt độ nóng chảy và giá trị R_f trên sắc kí bản mỏng đều khác với các giá trị tương ứng của xeton α,β - không no khởi đầu. Cấu tạo của các flavonol được xác định nhờ phổ cộng hưởng từ proton. Kết quả được giới thiệu ở bảng 1.

Như vậy, trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của các sản phẩm loại flavonol này đã thấy không còn tín hiệu dưới dạng một cặp vân đôi đặc trưng cho độ chuyển dịch hóa học của hai proton nhóm trans - vinyl trong xeton α,β -không no. Chính điều này chứng minh cho cấu tạo của các sản phẩm tạo thành và cũng phù hợp với các dữ kiện có trong tài liệu tham khảo [3].

Hướng chuyển hoá thứ hai của các xeton α,β -không no mà chúng tôi thực hiện là ngưng tụ đóng vòng các xeton α,β -không no với *p*-nitrophenylhidrazin để tạo thành một dãy các hợp chất chứa vòng pirazolin.



Phản ứng được tiến hành bằng cách đun sôi suốt 8-10 giờ hỗn hợp theo tỉ lệ mol 1:1 của xeton α,β -không no tương ứng với *p*-nitrophenylhidrazin trong etanol và vài giọt axit axetic làm xúc tác. Sản phẩm đều là chất rắn có nhiệt độ nóng chảy và giá trị R_f trên sắc kí bản mỏng khác với giá trị tương ứng của xeton α,β -không no. Kết quả được trình bày ở bảng 2.

Trên phổ hồng ngoại của dãy pirazolin, ngoài các vân đặc trưng cho dao động hoá trị của các nhóm OH-phenol và nhóm nitro thì thấy mất đi vân dao động với cường độ mạnh, đặc trưng cho nhóm CO liên hợp, nhưng thay thế vào đó là vân dao động đặc trưng cho liên kết C=N (có thể cả C=C của vòng thơm) ở khoảng $1587 - 1605 \text{ cm}^{-1}$ (xem bảng 2). Trên phổ cộng hưởng từ proton của các pirazolin, ngoài các tín

hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hoá học của các proton ở hợp phần Ar, 2-hidroxi-4-metoxiphenyl (như ở trong xeton α,β -không no), cũng như ở *p*-nitrophenyl thì thấy xuất hiện đặc biệt các tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hoá học dưới dạng quartet của hai proton ở vị trí 4 (trong vùng 2,78 - 3,31 với $J = 17$ và 12 và trong vùng 3,33 - 4,00 ppm với $J = 17$ và 3 Hz) và một proton ở vị trí 5 (trong vùng 5,23 - 5,55 ppm với $J = 12$ và 3 Hz) của vòng pirazolin mới được tạo thành. Riêng đối với pirazolin III, thì độ chuyển dịch hoá học của các proton này cũng như các giá trị tương tác spin - spin đều lớn hơn so với ở các pirazolin chứa vòng thơm là benzen (xem bảng 2).

Như vậy các dữ kiện phổ IR và $^1\text{H-NMR}$ đã cho phép xác nhận cấu tạo của các pirazolin và

phù hợp với các dữ kiện tương ứng của các chất tương tự có trong tài liệu tham khảo [4].

Để khảo sát hoạt tính sinh học, chúng tôi đã nhờ phòng Nghiên cứu vi sinh - Bệnh viện 19.8 Bộ Công an tiến hành thử nghiệm khả năng kháng khuẩn và chống nấm của các sản phẩm tổng hợp được.

Nồng độ chất thử nghiệm được pha theo mức 10mg/1ml DMF (đimetylfomanit). Sau đó nhỏ vào các lỗ trên nền thạch đã được cấy vi sinh vật theo các mức 25,50 và 100 μ l dung dịch chất thử nghiệm.

Chủng loại khuẩn:

+ Trực khuẩn: *Klebsiella pneumoniae* (K.p) thuộc gr(-).

+ Cầu khuẩn: *Staphylococcus epidermidis* (S.e) thuộc gr(+)

Nấm men: *Candida albican* (C.a).

Mức độ hoạt tính được đánh giá theo độ lớn của đường kính (mm) vòng tròn vô khuẩn.

Kết quả cho thấy tất cả các hợp chất loại flavonol và loại pirazolin đều có hoạt tính kháng vi khuẩn gr(-) và chống nấm men (C.a) ở mức đáng chú ý (Đường kính vòng vô khuẩn: 15-22mm) với mức 100 μ l và một số ở mức 50 μ l (II₂, II₆, II₇, II₈ và III₄). Các hợp chất II₄, II₅, II₆, II₇, III₁, III₂, III₃, III₅, III₆ và III₇ có khả năng chống nấm men cả ở mức 50 và 100 μ l. Riêng các chất II₆ và III₂ có khả năng kháng khuẩn gr(-) ở mức trung bình (12 và 15 mm).

Chúng tôi cũng đã thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào (đối với dòng ung thư gan: Hep - 2) nhưng chỉ xác định được một chất [F1 tức là 2 - (p-Nitrophenyl)-7-metoxicromon] (tổng hợp xem ở [2]) có hoạt tính chống ung thư ở mức trung

bình yếu.

IV - KẾT LUẬN

Bằng phản ứng của các xeton α,β -không no với H₂O₂ trong môi trường kiềm đã tổng hợp được một dãy các hợp chất kiểu flavonol. Phản ứng ngưng tụ cũng của các xeton α,β -không no với p-nitrophenylhidrazin lại dẫn tới sự tạo thành các hợp chất chứa vòng pirazolin.

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

Công trình này được hoàn thành với sự giúp đỡ kinh phí của chương trình nghiên cứu khoa học cơ bản trong lĩnh vực khoa học tự nhiên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Nguyễn Thị Phương Nhung, Nguyễn Thị Sen, Đào Thị Thảo, Tạp chí Hoá học, T. 44(4), 440 (2006).
2. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Văn Vinh, Nguyễn Văn Thuấn, Trần Thị Châu. Tuyển tập các báo cáo 'Hội nghị Khoa học và công nghệ hoá học hữu cơ' toàn quốc lần thứ IV, Hà Nội - 10/2007, 222.
3. R. B. Palkar, H. E. Master, Indian Journal of Chemistry, Vol. 39B, 141 (2000).
4. V. I. Iakovenko, E. T. Oganhiexian, V. P. Evolinskii, V. F. Zakharov. Khim-Farm. Zh, T. 10(11), 97 (1976) (Tiếng Nga).