

## NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VÀ CHUYỂN HÓA 6-AXETYL-5-HIDROXI-4-METYL CUMARIN VÀ 6-AXETYL-7-HIDROXI-4-METYL CUMARIN

Đến Tòa soạn 28-6-2006

NGUYỄN MINH THẢO, NGUYỄN VĂN VINH, TRẦN QUỐC TOÀN, NGUYỄN ĐỨC CHÍNH

Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội

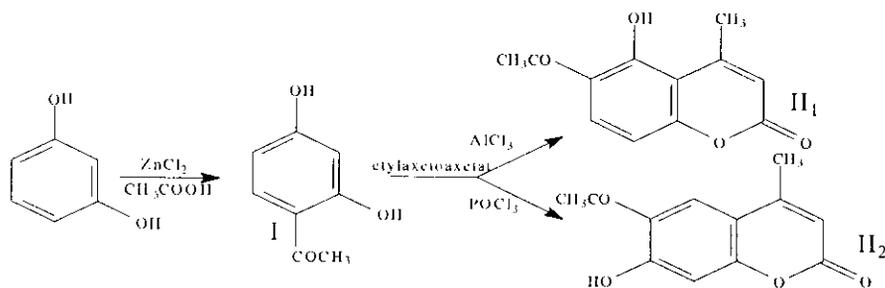
### SUMMARY

By the acetylation of resorcinol by acetic acid and  $ZnCl_2$ , has been obtained 2,4-dihydroxyacetophenone, which in reaction with ethyl acetoacetate to give 6-acetyl-5-hydroxy-4-methylcoumarine or 6-acetyl-7-hydroxy-4-methylcoumarine. By condensation of 6-acetylcoumarines derivatives with aromatic aldehydes have been prepared the series of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones. Antimicrobial and antifungal activities of these compounds have been investigated. Structure of these products have been determined by IR,  $^1H$ -NMR and MS spectroscopies.

Trong tài liệu tham khảo [1] và trong các công trình trước đây [2, 3] chúng tôi đã thông báo về sự tổng hợp 8-axetyl-7-hidroxi-4-metylcumarin bằng các phản ứng đóng vòng của resoxinol với etyl axetoaxetat rồi axetyl hóa nhóm hidroxi ở vị trí 7 của vòng cumarin (bởi anhidrit axetic) và làm phản ứng chuyển vị Fries tiếp theo este nhận được. Nhưng theo phương pháp này chỉ nhận được 6-axetyl-7-hidroxi-4-

metylcumarin với hiệu suất rất thấp (khoảng 1%) và không thể nhận được đồng phân 6-axetyl-5-hidroxi-4-metylcumarin.

Trong bài báo này chúng tôi đã nghiên cứu một con đường khác để có thể tổng hợp được 6-axetyl-7-hidroxi-4-metylcumarin với hiệu suất cao hơn nhiều hoặc tổng hợp được 6-axetyl-5-hidroxi-4-metylcumarin theo sơ đồ sau đây:



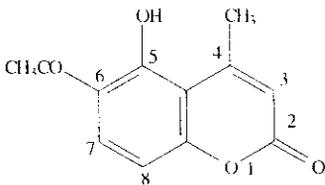
Trước hết chúng tôi đã thực hiện phản ứng axetyl hóa resoxinol bằng axit axetic bằng với  $ZnCl_2$  khan làm xúc tác [4]. Phản ứng tạo thành 2,4-dihidroxi axetophenon mà sau đó được đóng

vòng với etyl axetoaxetat để cho 6-axetyl-5-hidroxi-4-metylcumarin (với xúc tác  $AlCl_3$  ở  $160^\circ C$ ) hoặc 6-axetyl-7-hidroxi-4-metylcumarin (với xúc tác  $POCl_3$  ở nhiệt độ phòng).

Hợp chất (I) có nhiệt độ nóng chảy phù hợp với tài liệu tham khảo [5].

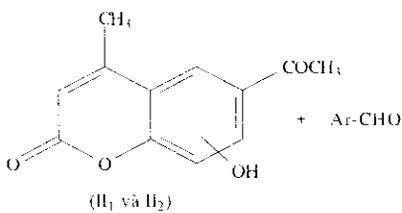
Sản phẩm 6-axetyl-5-hidroxi-4-methylcumarin (II<sub>1</sub>) có nhiệt độ nóng chảy 165 - 166°C và cấu tạo của nó được xác nhận bởi các dữ kiện phổ. Trên phổ hồng ngoại chỉ còn một vạch dao động hóa trị đặc trưng cho nhóm OH phenol ở 3236 cm<sup>-1</sup>, nhưng lại có thêm vạch ở 1743 cm<sup>-1</sup> đặc trưng cho nhóm CO lacton.

Trên phổ cộng hưởng từ proton xuất hiện các tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của các proton tương ứng trong phân tử (δ, ppm):



14,19 (s, 1H, C<sub>5</sub>-OH); 8,16 (d, 1H, C<sub>7</sub>-H, J<sub>0</sub> = 9 Hz); 6,93 (d, 1H, C<sub>8</sub>-H, J<sub>0</sub> = 9 Hz); 6,27 (d, 1H, C<sub>3</sub>-H, J = 1 Hz); 2,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 2,59 (d, 3H, C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>, J = 1,5 Hz).

Phổ khối lượng cho pic ion phân tử có số khối (m/z = 218) trùng với phân tử khối của phân tử (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>, M = 218) và cho các ion mảnh chính với số khối tương ứng: 203 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 190 (M<sup>+</sup>-CO), 175 (203- CO hoặc 190-CH<sub>3</sub>), 147 (175-CO).

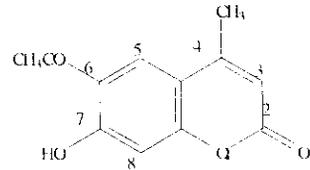


Các xeton α,β-không no được trình bày ở bảng 1.

Trên phổ hồng ngoại của các xeton α,β-không no có các vạch đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm CO xeton liên hợp ở khoảng 1619 - 1641 cm<sup>-1</sup>, của nhóm CO lacton ở 1711 - 1741 cm<sup>-1</sup>, của nhóm OH phenol ở 3216 - 3357 cm<sup>-1</sup> và của nhóm chức khác có mặt trong phân tử. Đặc biệt trên phổ còn xuất hiện vạch ở 190

Sản phẩm 6-axetyl-7-hidroxi-4-methylcumarin (II<sub>2</sub>) có nhiệt độ nóng chảy khá cao (t<sup>0</sup> = 212°C), phù hợp với tài liệu [1]. Cấu tạo của nó cũng được xác định nhờ các dữ kiện phổ. Trên phổ hồng ngoại, ngoài các vạch đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm OH phenol ở 3240 cm<sup>-1</sup>, của nhóm CO xeton ở 1651 cm<sup>-1</sup> còn xuất hiện vạch đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm CO lacton ở 1728 cm<sup>-1</sup>.

Trên phổ cộng hưởng từ proton có các tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của các proton tương ứng trong phân tử (δ, ppm):



12,33 (s, 1H, C<sub>7</sub>-OH); 8,17 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H);

6,90 (s, 1H, C<sub>5</sub>-H); 6,28 (d, 1H, C<sub>3</sub>-H, J = 1,0 Hz); 2,71 (3H, COCH<sub>3</sub>); 2,50 (3H, CH<sub>3</sub>);

Phổ khối lượng cho pic ion phân tử với số khối 218 trùng với phân tử khối của phân tử và cho các ion mảnh chính có số khối tương ứng là: 203, 190, 175, 147 (Như phổ của đồng phân II<sub>1</sub>). Các dẫn xuất 6-axetylcumarin khi ngưng tụ với các andehit thơm trong điều kiện của phản ứng Claisen-Schmidt (xúc tác piperidin trong clorofom) đã cho một dãy các xeton α,β-không no.

khoảng 953 - 981 cm<sup>-1</sup> mà chúng tôi cho rằng đặc trưng cho dao động biến dạng không phẳng của nhóm vinyl ở cấu hình *trans*.

Phổ cộng hưởng từ proton của một số xeton α,β-không no cho thấy ngoài các tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của các proton thông thường thì đã thấy mất đi tín hiệu 3 proton của nhóm methyl axetyl và xuất hiện tín hiệu của 2 proton trong nhóm vinyl dưới dạng 2 vạch đôi

trong khoảng 7,91 - 8,31 và 7,74 - 8,03 ppm với hiệu ứng mái nhà và hằng số tương tác spin-spin giữa hai proton này là 15 - 15,5 Hz, mà điều này

một lần nữa chứng minh cho cấu hình trans của nhóm vinyl. Các dữ kiện về phổ  $^1\text{H-NMR}$  được trình bày trong bảng 2.

Bảng 1: Các xeton  $\alpha,\beta$ -không no ( $\text{III}_{1-11}$ )

ST T	Hợp phần xeton (II)	Hợp phần andehit	$T^{\circ}\text{nc}, ^{\circ}\text{C}$	Hiệu suất, %	Phổ hồng ngoại, $\text{cm}^{-1}$			
					$\nu_{\text{OH}}$	$\nu_{\text{CO}}$	$\delta_{\text{CH}}$ -CH	$\nu_{\text{nhóm khác}}$
1	$\text{II}_1$	Benzandehit	219 - 220	30	3350	1738, 1629	969	
2	$\text{II}_1$	<i>m</i> -nitrobenzandehit	265 - 265	50	3355	1745, 1640	970	1530, 1353 ( $\text{NO}_2$ )
3	$\text{II}_1$	p-dimethylamino benzandehit	263 - 264	35	3300	1732, 1619	976	
4	$\text{II}_1$	Salixylandehit	259 - 260	30	3215	1720, 1629	973	
5	$\text{II}_1$	Piperonandehit	258 - 259	45	3357	1740, 1632	981	1139(COC)
6	$\text{II}_1$	Indol-3-andehit	298 - 299	70	3224	1726, 1623	975	3130 $\text{NH}_{\text{indol}}$
7	$\text{II}_1$	5-( <i>p</i> -nitro phenyl)-fufural	344 - 345	25	3221	1741, 1622	978	1514, 1337 ( $\text{NO}_2$ )
8	$\text{II}_2$	Piperonandehit	279 - 280	40	3350	1732, 1641	965	1194 (COC)
9	$\text{II}_2$	Indol-3-andehit	300 - 301	65	3227	1717, 1632	953	3106 ( $\text{NH}_{\text{indol}}$ )
10	$\text{II}_2$	2-metyl indol-3-andehit	309 - 310	60	3216	1711, 1629	976	3195 ( $\text{NH}_{\text{indol}}$ )
11	$\text{II}_2$	5-( <i>p</i> -nitro phenyl)-fufural	301 - 302	27	3345	1735, 1634	970	1545, 1333 ( $\text{NO}_2$ )

Phổ khối lượng của một số xeton  $\alpha,\beta$ -không no đều cho pic ion phân tử có số khối trùng với phân tử khối của hợp chất và các ion mảnh tương ứng. Chẳng hạn với  $X_6$ , cho pic 446 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (phân tử khối là 445, ghi theo phương pháp LCMS), 316, 288, 243, 221, 203, 170, 144, ....

Một số xeton- $\alpha,\beta$ -không no đã được thử hoạt tính sinh học đối với cấu khuẩn Gr (+) (staphylococ. epidermidir), trực khuẩn Gr(-) (*E. coli*) và chống nấm Candida albican. Phương pháp thử nghiệm theo được diễn, nghĩa là pha chế chất thử nghiệm ở nồng độ 0,001 gam trong 500  $\mu\text{l}$  rồi chấm dung dịch chất thử nghiệm với

lượng 50 hay 100  $\mu\text{l}$  lên nền thạch đã được cấy vi khuẩn và để vào tủ ấm trong thời gian thích hợp. Hoạt tính kháng khuẩn được đánh giá theo độ lớn của đường kính vòng tròn vô khuẩn. Kết quả được giới thiệu ở bảng 3.

Như vậy chủ yếu các xeton  $\alpha,\beta$ -không no chỉ tác động đối với vi khuẩn gr-.

### THỰC NGHIỆM

Phổ hồng ngoại được ghi trên máy FT-IR 1801 Shimadzu tại khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên-Đại học Quốc gia Hà

Bảng 2: Dữ kiện phổ <sup>1</sup>H-NMR của một số xeton α,β-không no

Xeton (III)	Công thức cấu tạo	Phổ <sup>1</sup> H-NMR (δ ppm)
X <sub>1</sub>		13,04 (s, 1H, OH); 8,64 (d, 1H, C <sub>8</sub> -H, J = 9,0 Hz); 8,12 và 7,95 (d, 2H, -CH=CH-, J = 5,5 Hz); 7,96 (m, 2H, C <sub>10</sub> -H và C <sub>14</sub> -H); 7,50 m, 3H, C <sub>11</sub> -H, C <sub>12</sub> -H, C <sub>13</sub> -H); 6,99 (d, 1H, C <sub>7</sub> -H, J <sub>0</sub> = 9 Hz); 6,27 (1H, C <sub>5</sub> -H); 2,68 (3H, CH <sub>3</sub> )
X <sub>3</sub>		13,76 (1H, OH); 8,59 (d, 1H, C <sub>8</sub> -H, J = 9,0 Hz); 7,93 và 7,83 (d, 2H, -CH=CH-, J = 15 Hz); 7,82 (d, 2H, C <sub>10</sub> -H và C <sub>13</sub> -H, J = 9,5 Hz); 6,95 (d, 1H, C <sub>7</sub> -H, J <sub>0</sub> = 9 Hz); 6,78 (d, 2H, C <sub>11</sub> -H, C <sub>14</sub> -H, J = 9,5 Hz); 6,28 (1H, C <sub>5</sub> -H); 3,05 (s, 6H, -N(CH <sub>3</sub> )); 2,65 (3H, CH <sub>3</sub> )
X <sub>4</sub>		10,42 (1H, OH); 9,95 (s, 1H, C <sub>10</sub> -OH); 8,53 (d, 1H, C <sub>8</sub> -H, J <sub>0</sub> = 9 Hz); 8,28 và 8,03 (d, 2H, CH=CH, J = 15,5 Hz); 7,97 (d, 1H, C <sub>7</sub> -H, J = 9 Hz); 7,33 (m, 1H, C <sub>11</sub> -H); 6,97 (m, 2H, C <sub>12</sub> -H và C <sub>14</sub> -H); 6,91 (m, 1H, C <sub>14</sub> -H); 6,28 (s, 1H, C <sub>5</sub> -H); 2,64 (3H, CH <sub>3</sub> )
X <sub>5</sub>		9,80 (1H, OH); 8,61 (1H, C <sub>8</sub> -H); 7,95 và 7,88 (d, 2H, -CH=CH-, J = 15,5 Hz); 7,75 (1H, C <sub>10</sub> -H); 7,41 (1H, C <sub>13</sub> -H); 7,03 (1H, C <sub>7</sub> -H); 6,95 (1H, C <sub>14</sub> -H); 6,26 (1H, C <sub>5</sub> -H); 6,13 (2H, C <sub>15</sub> -H <sub>2</sub> ); 2,68 (3H, CH <sub>3</sub> )
X <sub>6</sub>		13,85 (1H, OH); 12,13 (1H, NH <sub>indol</sub> ); 8,57 (1H, C <sub>8</sub> -H, J = 9 Hz); 8,31 và 7,74 (d, 2H, CH=CH, J = 15 Hz); 8,26 (1H, C <sub>10</sub> -H); 8,17 (m, 1H, C <sub>15</sub> -H); 7,52 (m, 1H, C <sub>12</sub> -H); 7,28 (m, 2H, C <sub>13</sub> -H và C <sub>14</sub> -H); 6,26 (s, 1H, C <sub>5</sub> -H); 2,65 (3H, CH <sub>3</sub> )
X <sub>8</sub>		12,08 (1H, OH); 9,95 (1H, NH); 8,32 (1H, C <sub>9</sub> -H); 8,23 (1H, C <sub>8</sub> -H); 8,20 và 7,80 (d, 2H, CH=CH, J = 15,5 Hz); 8,09 (1H, C <sub>15</sub> -H); 7,52 (1H, C <sub>12</sub> -H); 7,27 (m, 2H, C <sub>13</sub> -H và C <sub>14</sub> -H); 6,89 (1H, C <sub>5</sub> -H); 6,25 (1H, C <sub>5</sub> -H); 2,51 (3H, CH <sub>3</sub> )
X <sub>9</sub>		9,81 (1H, OH); 8,38 (1H, C <sub>8</sub> -H); 7,91 và 7,82 (d, 2H, CH=CH, J = 15,5 Hz); 7,68 (1H, C <sub>10</sub> -H); 7,40 (d, 1H, C <sub>13</sub> -H); 7,03 (d, 1H, C <sub>14</sub> -H); 6,90 (1H, C <sub>7</sub> -H); 6,28 (1H, C <sub>5</sub> -H); 6,15 (2H, C <sub>15</sub> -H <sub>2</sub> ); 2,54 (3H, CH <sub>3</sub> )

Nội theo phương pháp ép viên với KBr. Phổ cộng hưởng từ proton ghi trên máy DRX 500 Bruker trong dung môi DMSO-D<sub>6</sub>. Phổ khối lượng ghi trên máy MS-Engine 5989HP đều ở phòng nghiên

cấu trúc, Viện Hóa Học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Hoạt tính sinh học được thử nghiệm tại Bệnh viện 19-8 Bộ Công An. Chất dẫn 2,4-dihydroxi axetophenon được tổng hợp theo tài liệu [4, 5].

Bảng 3: Hoạt tính kháng khuẩn kháng nấm của một số xeton  $\alpha, \beta$  không no

Stt	Mẫu xeton	Đường kính vòng vô khuẩn					
		<i>E. coli</i> (gr-)		<i>Staphyl.Epid</i> (gr+)		<i>Candia.albican</i>	
		50 $\mu$ l	100 $\mu$ l	50 $\mu$ l	100 $\mu$ l	50 $\mu$ l	100 $\mu$ l
1	X <sub>1</sub>	15	20	0	14	0	0
2	X <sub>3</sub>	14	20	0	16	0	20
3	X <sub>4</sub>	15	21	0	0	0	0
4	X <sub>5</sub>	15	21	0	16	0	0
5	X <sub>6</sub>	14	20	0	0	0	0

\*) Tổng hợp 6-axetyl-5-hidroxi-4-metylcumarin (II<sub>1</sub>)

Cho vào bình cầu hai cổ có lắp sinh hàn hồi lưu và nhiệt kế 80 ml nitrobenzen và 13,5 g AlCl<sub>3</sub> khan. Đun nóng hỗn hợp tới khi chất rắn tan hết. Để nguội đến 100°C rồi thêm tiếp vào phản ứng 7,6 g (0,05 mol) 2,4-dihydroxi axetophenon và 6,5 g (0,05 mol) etyl axetoaxetat. Hỗn hợp được đun nóng tới 155 - 160°C và giữ ở nhiệt độ này trong 2 h. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng rồi thêm vào đó 10 - 15 ml axit HCl đặc. Để yên trong 30 phút, cất lõi cuốn hơi nước để loại nitrobenzen. Sản phẩm còn lại trong bình được lọc hút, làm khô, kết tinh lại từ etanol nhận được 4,5 g (41%) dạng tinh thể màu trắng sáng  $t_{nc}^0$  165 - 166°C (theo tài liệu [6],  $t_m$  166°C).

\*) Tổng hợp 6-axetyl-7-hidroxi-4-metylcumarin (II<sub>2</sub>)

Cho vào bình cầu hai cổ có lắp sinh hàn hồi lưu và nhiệt kế 3,4 g (0,022 mol) 2,4-dihydroxyaxetophenon, 2,3 ml (0,022 mol) etyl axetoaxetat, 1ml POCl<sub>3</sub> và 10 ml nitrobenzen. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày rồi cất lõi cuốn hơi nước để loại nitrobenzen. Để nguội, sản phẩm tách ra dạng kết tủa được lọc hút, để khô, kết tinh lại từ etanol. Thu được 1,5 g (32%) sản phẩm dạng tinh thể màu nâu xám,  $t_{nc}^0$  = 211 - 212°C (theo tài liệu [7],  $t_{nc}^0$  = 212°C).

\*) Phương pháp chung tổng hợp các xeton  $\alpha, \beta$  không no (III<sub>1, II</sub>)

Đun hồi lưu hỗn hợp đồng số mol của dẫn xuất 6-axetylcumarin với andehit thơm trong clorofom và vài giọt piperidin làm xúc tác 5-6 h. Sản phẩm kết tủa ngay khi đun nóng. Lọc hút kết tinh lại bằng hỗn hợp dimetylfomamit: etanol (1:1).

Các xeton  $\alpha, \beta$ -không no được giới thiệu ở bảng 1.

## KẾT LUẬN

Bảng phản ứng của 2,4-dihydroxi axetophenon với etyl axetoaxetat trong điều kiện khác nhau đã tổng hợp được 6-axetyl-5-hidroxi-4-metylcumarin và 6-axetyl-7-hidroxi-4-metylcumarin, mà từ đó khi ngưng tụ với các andehit thơm đã nhận được một dãy các xeton  $\alpha, \beta$ -không no. Một số trong chúng đã có hoạt tính kháng khuẩn đáng chú ý. Cấu tạo của các sản phẩm nhận được đã được xác định nhờ phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ proton và phổ khối lượng.

Công trình nghiên cứu 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. V. F. Traven, N. Ya. Podhaluzina, A. V. Vasiliev, A. V. Mamaev, Arkivoc, Vol. 1, Part6, html.931 (2000).
2. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Nguyễn Xuân Tú, Proceeding of 8<sup>th</sup> Eurasian conference (EuAs C<sub>2</sub>S-8), October 21<sup>st</sup> - 24<sup>nd</sup>, Hanoi-Vietnam, Session of org. Chemistry, P. 15.
3. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Đỗ Duy Thắng, Nguyễn Xuân Tú. Tạp chí Hóa học, T. 43, số 3, Tr. 326 (2005).
4. Organic Synthesis, Vol. 3, P. 761.
5. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Hoàng Thế Thắng, Đào Thị Thảo. Tạp chí Hóa học, T. 42, số 1, Tr. 93 (2004).
6. S. M. Sethna, R. C. Shah. J. Chem. Soc. 228 (1938).
7. R. D. Desai, M. Ekhlās. Proc. Indian Acad. Sai (A), 567 (1938); C.A. 33, 3356 (1939).