

TỔNG HỢP VÀ XÁC ĐỊNH CẤU TRÚC MỘT SỐ AMIT LÀ DẪN XUẤT CỦA 3-METYL-4-(2-AMINO-4,5-DIMETOXIPHENYL) FUROXAN TỪ EUGENOL TRONG TINH DẦU HƯƠNG NHU

Trịnh Thị Huân¹

TÓM TẮT

Từ eugenol trong tinh dầu hương nhu chuyển hóa thành 3-metyl-4-(2-amino-4,5-dimetoxiphenyl) furoxan (**M3**). Từ **M3** đã tổng hợp được hai amit mới là **E1** và **E2**. Cấu trúc của chúng được xác định bởi các phương pháp phổ IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, HMBC, HSQC và MS.

Từ khóa: Eugenol, furoxan, amin, amit tổng hợp.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đã có nhiều công trình trên thế giới và trong nước công bố về hoạt tính sinh học đa dạng và phong phú của amit. Trong số các loại thuốc thông thường có khá nhiều loại thuốc sử dụng hoạt chất thuộc loại amit [1]. Paraxetamol (p-CH₃CONHC₆H₄OH), phenaxetin (p-CH₃CONHC₆H₄OC₂H₅) được dùng làm thuốc giảm đau, hạ nhiệt. Vitamin B₅ chính là β-piridin cacboxamit, kordiamin (thuốc hồi sức tăng lực) là β-piridin-N, N-dimetylcacboxamit.

Hiện nay các arylamin gắn kết với các dị vòng đang thu hút sự chú ý của nhiều nhà hóa học [2]. Các hợp chất chứa dị vòng furoxan (hay N-oxit-1,2,5-oxadiazole) thuộc loại hợp chất có hoạt tính kháng nấm, diệt khuẩn, kháng ung thư và có tác dụng đối với hệ thống thần kinh điều khiển co dẫn mạch máu [3, 4]. Tuy nhiên các arylamin đính với vòng furoxan hầu như còn ít được nghiên cứu, chẳng hạn ở công trình [5], chúng tôi đã tổng hợp arylamit chứa vòng furoxan đi từ anetol trong tinh dầu hồi. Trong công trình này chúng tôi trình bày kết quả nghiên cứu chuyển hóa eugenol trong tinh dầu hương nhu thành các amit chứa vòng furoxan.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Tổng hợp các chất

Tổng hợp các chất đầu: Eugenol được tách từ tinh dầu hương nhu, isoeugenol, isometyleugenol và 4-(3,4-dimetoxiphenyl)-3-metylfuroxan (**M1**) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu [6].

¹ Giảng viên khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Hồng Đức

Tổng hợp các chất nitro và amin chứa vòng furoxan: Hợp chất 4-(3,4-dimetoxi-2-nitrophenyl)-3-metylfuroxan (**M2**) và 4,5-dimetoxi-2-(3-metylfuroxan-4-yl) phenylamin (**M3**) đã được chúng tôi tổng hợp và đã công bố ở công trình [7]. **M3** được chúng tôi nhận dạng lại bằng IR, ^1H NMR và ^{13}C NMR (bảng 2 và 3).

Tổng hợp các amit chứa vòng furoxan:

- Tổng hợp N - [4,5-dimetoxi-2-(3-metylfuroxan-4-yl) phenyl] axetamid:

Hoà tan hết 1 mmol **M3** vào 30ml ancol etylic cho vào bình cầu nhám dung tích 50ml có lắp ống sinh hàn, tiếp tục cho 1,2 mmol anhidrit axetic vào rồi đun sôi trong 3 giờ. Để nguội lọc lấy chất rắn, rửa lại bằng nước cất và kết tinh lại trong ethanol thu được chất **E1**, là chất hình kim, màu trắng. Hiệu suất 90%. Nhiệt độ nóng chảy 171-172°C.

- Tổng hợp axit N - [4,5-dimetoxi-2-(3-metylfuroxan-4-yl) phenyl] benzen-2-caboxamid-1-cacboxylic:

Hoà tan hết 1 mmol **M3** vào 30ml ancol etylic cho vào bình cầu nhám dung tích 50ml có lắp ống sinh hàn, tiếp tục cho 1,1 mmol anhidrit phtalic vào rồi đun sôi trong 2 giờ. Để nguội lọc chất rắn tách ra, rửa lại bằng nước cất và kết tinh lại trong ethanol thu được chất **E2**, là chất hình kim, màu trắng. Hiệu suất 86%. Nhiệt độ nóng chảy 154-155°C.

2.2. Phương pháp xác định cấu trúc

Nhiệt độ nóng chảy của các chất được đo trên máy Gallemkamp tại Bộ môn Hóa Hữu cơ Trường Đại học Sư phạm Hà Nội.

Phổ IR đo trên máy IMPACT 410 Nicolet, ép viên với KBr tại Viện Hoá học thuộc Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Phổ ^1H NMR được đo trong d_6 -DMSO, máy Bruker Avance 125 MHz tại Viện Hoá học thuộc Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

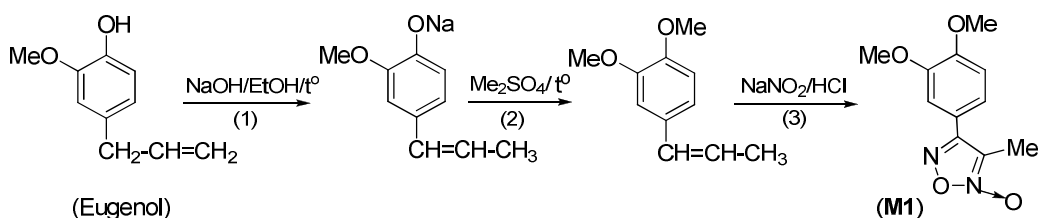
Phổ ^{13}C NMR được đo trong d_6 -DMSO, máy Bruker Avance 500 MHz tại Viện Hoá học thuộc Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Tổng hợp các chất

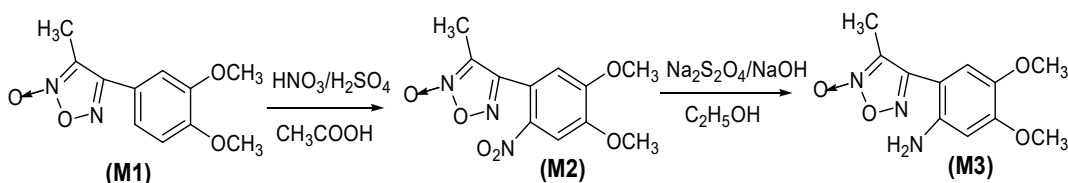
Việc chuyển hóa từ eugenol thành isometyleugenol rồi đóng vòng furoxan được thực hiện theo các phương pháp truyền thống như mô tả trong tài liệu [6] theo sơ đồ 1 dưới đây.

Phản ứng 3 cần thực hiện ở nhiệt độ 10 - 15°C vì ở nhiệt độ cao sẽ tạo thành hỗn hợp 2 đồng phân khác nhau về vị trí nhóm N-oxit (nhóm N-oxit ở gần nhóm methyl hoặc ở gần nhóm phenyl).



Sơ đồ 1. Chuyển hóa eugenol thành 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-metylfuroxan

Tổng hợp các chất nitro và amin chứa vòng furoxan: Hợp chất 4-(3,4-dimethoxy-2-nitrophenyl)-3-metylfuroxan (**M2**) và 4,5-dimethoxy-2-(3-metylfuroxan-4-yl) phenylamin (**M3**) đã được chúng tôi tổng hợp và đã công bố ở công trình [7], theo sơ đồ 2 sau:



Sơ đồ 2. Chuyển hóa M1 thành M3

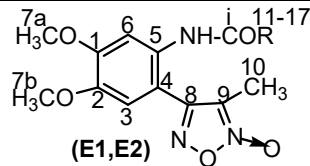
Khi nitro hóa **M1** bằng hỗn hợp axit nitric và axit sunfuric trong dung môi axit axetic theo phương pháp thông thường rồi kết tinh sản phẩm rắn trong ancol thì thu được một chất kết tinh màu vàng nóng chảy ở 195°C - 196°C được kí hiệu là **M2**.

Cho **M2** tan trong ancol etylic rồi khử bằng hỗn hợp khử Na₂S₂O₄/NaOH thu được hợp chất dạng tinh thể hình kim màu vàng nóng chảy ở 175-176°C, được ký hiệu là **M3**. Hợp chất **M3** được xác định bằng các phương pháp phổ IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ở bảng 1, 2, 3.

Hai amit **E1**, **E2** đều được tổng hợp theo phương pháp truyền thống với hiệu suất cao, dễ kết tinh và có nhiệt độ nóng chảy cao. Hai amit này là dẫn xuất của 4,5-dimethoxy-2-(3-metylfuroxan-4-yl) phenylamin là các chất chưa thấy mô tả trong các tài liệu tham khảo nên cấu trúc của chúng được xác định nhờ phổ IR (bảng 1), ¹H NMR (bảng 2), ¹³C NMR (bảng 3), HSQC, HMBC, MS.

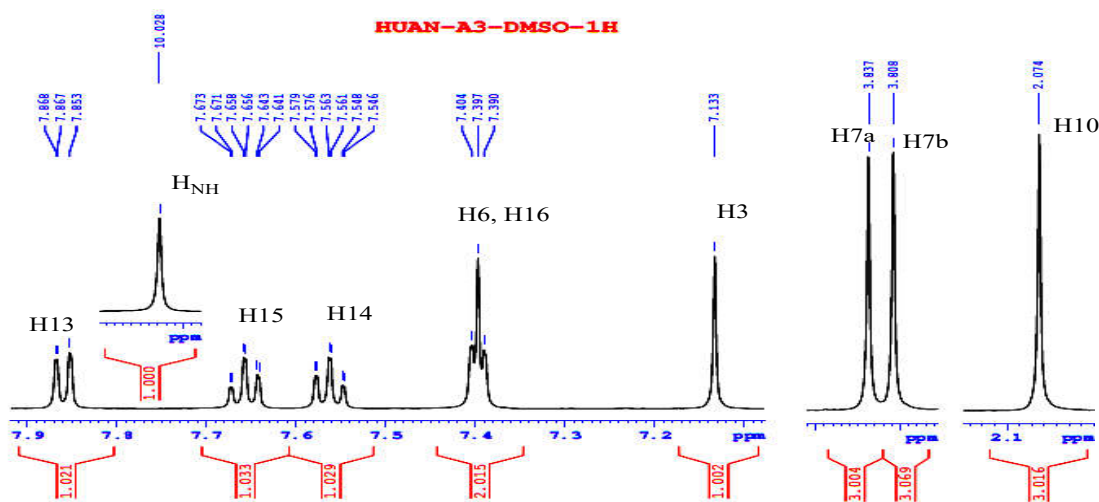
3.2. Xác định cấu trúc

Từ các số liệu phân tích ở bảng 1 cho thấy trên phổ hồng ngoại của các amit đều thể hiện rõ các vân cơ bản phù hợp với công thức dự kiến. Chẳng hạn vân NH thể hiện ở khoảng 3206-3261 cm⁻¹, đặc biệt vân C=O ở (-CONH-) bị liên hợp với nhóm -NH nên thể hiện ở vùng thấp hơn và cường độ yếu hơn C=O của axit tự do. Các vân ν_{C=N}, ν_{C=C} thể hiện trên 3 vân khoảng 1487-1618 cm⁻¹. So sánh phổ IR của amit và amin cho thấy các vân phổ cơ bản của các chất tương đồng của hai loại chất này không khác biệt nhiều. Có lẽ do phân tử lớn lại chứa đồng thời nhiều nhóm hấp thụ dẫn đến sự đan xen các tần số dao động lên nhau.

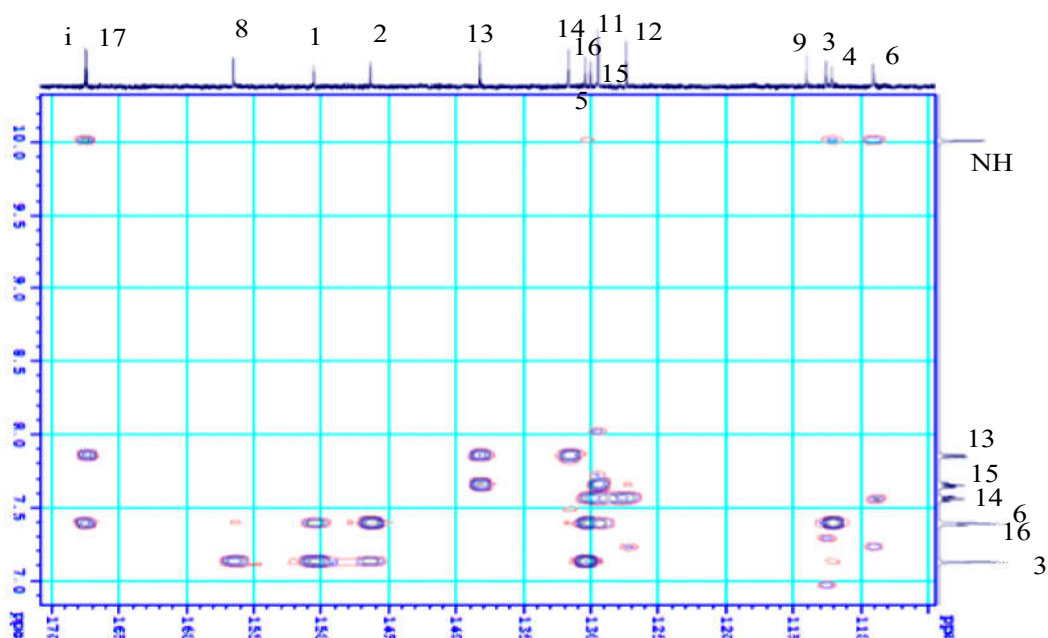
Bảng 1. Một số vân hấp thụ chính trên phổ IR của các amin và amit								
	R	VN-H (VO-H)	VC-H (thơm)	VC-H (no)	VC=O	VC=N, VC=C	VONO	V=C-O
M3	-	3461, 3362	3001	2944, 2852	-	1619, 1567	1423	1239, 1148
E1	CH ₃	3261	3044	2952, 2839	1672	1618, 1531, 1487	1430	1257, 1140
E2	C ₆ H ₄ COOH	3206 (3497)	3029	2945, 2838	1726, 1647	1608, 1535, 1501	1447	1264, 1156

Vì các amit có cấu trúc phức tạp nên để xác định chính xác các tín hiệu proton, chúng tôi đã nhờ vào phổ HSQC và HMBC chúng được phân tích các tín hiệu quy kết được đưa vào bảng 2. Chẳng hạn phổ ^1H NMR của **E2** được quy kết như sau:

Proton H3 và H6 đều thể hiện bởi vân đơn với độ chuyển dịch hóa học 1H lần lượt ở 7,13 ppm và 7,40 ppm; Proton H7a và H7b cho vân đơn với độ chuyển dịch hóa học 3H lần lượt ở 3,84 ppm, 3,81 ppm; H10 cho vân đơn với độ chuyển dịch hóa học 3H ở 2,07 ppm; NH₂ cho vân đơn ở 10,03 ppm; H16 cho vân đôi với độ chuyển dịch hóa học 1H ở 7,40 ppm với J=7; H14 cho vân ba với độ chuyển dịch hóa học 1H ở 7,56 ppm với J=8; Proton H15 cho vân ba với độ chuyển dịch hóa học 1H ở 7,66 ppm với J=7,5; Proton H13 cho vân đôi với độ chuyển dịch hóa học 1H ở 7,86 ppm với J=7,5.



Hình 1. Phổ ^1H NMR giãn của amit **E2**



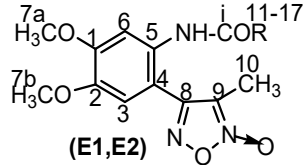
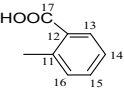
Hình 2. Phổ HMBC giản của E2

Bảng 2 cho thấy trong độ chuyển dịch hóa học của các proton ở hợp phần amin (H3, H6, H7a, H7b và H10) biến đổi ít từ hợp chất này sang hợp chất khác. Độ chuyển dịch hóa học của các proton của hợp phần amin của amit lớn hơn của amin khoảng 0,04 - 0,90 ppm.

Bảng 2. Tín hiệu cộng hưởng ^1H NMR của các hợp chất amit và amin, δ (ppm), J (Hz)								
	R	NH	H3 H6	H7a H7b	H10 H11	H12 H16	H13 H15	H14 H17
M3	-	NH ₂ : 5,34	6,81 s 6,50 s	3,75 s 3,67 s	2,17 s	-	-	-
E1	$^{11}\text{-CH}_3$	9,60 s	7,06 s 7,24 s	3,79 s 3,76 s	1,94 s 2,00 s	- -	- -	- -
E2		10,03 s	7,13 s 7,40 s	3,84 s 3,81 s	2,07 s -	7,40 d J = 7	7,86 dJ = 7,5 7,66 tJ = 7,5	7,56 t J = 8 -

Các amit tổng hợp được đều có từ 12-18 nguyên tử cacbon trong đó có hợp chất có 14 nguyên tử cacbon thơm. Vì vậy, việc xác định chính xác độ chuyển dịch hóa học của từng nguyên tử cacbon không phải dễ dàng. Để xác định được độ chuyển dịch hóa

học của mỗi cacbon, chúng tôi dựa vào phổ HSQC và HMBC của chất **E2** để tìm ra quy luật biến đổi của những hợp phần giống nhau và xác định các nguyên tử cacbon ở hợp phần còn lại. Hợp chất **E1** không có phổ hai chiều, chúng tôi dựa vào chất **E2** chứa hợp phần tương tự và đã có phổ hai chiều. Kết quả phân tích phổ ^{13}C NMR của **E1**, **E2** thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3. Tín hiệu ^{13}C NMR của các hợp chất amin, amitδ (ppm)											
H/c	R	C1 C2	C3 C4	C5 C6	C7a C7b	C8 C9	C10	C11 C14	C12 C16	C13 C15	Ci C17
M3		150,24 140,31	113,66 99,93	142,63 100,24	55,24 55,39	156,98 113,57	9,07	-	-	-	-
E1	$^{\text{11}}\text{-CH}_3$	151,05 146,59	113,08 112,06	130,75 109,55	56,42 56,15	157,12 114,37	8,71	23,64 -	- -	- -	- 168,86
E2		150,57 146,40	112,62 112,16	130,47 109,09	56,00 55,66	156,52 114,01	8,32	129,53 131,70	127,38 130,06	138,27 129,49	167,54 167,42

Từ tín hiệu proton của **E2** ở bảng 2 cho thấy 4 proton ở hợp phần amit (vòng thơm của anhidrit) cho 4 tín hiệu khác nhau, kết hợp số liệu ở bảng 3 cho thấy 6 tín hiệu phổ ^{13}C của 6C ở hợp phần amit là khác nhau. Điều này có thể khẳng định chỉ có một nhóm CO ở anhidrit phản ứng với amin cho công thức amit **E2** như ở bảng 2 và 3.

Chúng tôi đã đo phổ ESI MS của **E1**, **E2**. Trên hai phổ này đều xuất hiện pic ion giả phân tử ở 316 au (100%) và 422 au (100%), nó cho biết khối lượng phân tử **E1**, **E2** là 293 au và 399 au trùng với tính toán theo công thức.

4. KẾT LUẬN

Eugenol (trong tinh dầu hương nhu) đã được chuyển hóa thành 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-metylfuroxan (**M1**). Nitro hóa **M1** rồi tiếp tục khử thu được 4,5-dimethoxy-2-(3-metylfuroxan-4-yl) phenylamin (**M3**). Amit hóa M3 bằng anhidrit axetic và anhidrit phtalic thì thu được hai amit **E1**, **E2**. Cấu trúc của các chất **E1**, **E2** đã được xác định nhờ phân tích các phổ IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HSQC, HMBC và ESI MS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] R. B. Silverman (1992), *The organic chemistry of Drug Design and Action*, San Diego Academic Press.

- [2] Nguyễn Thị Thu Lan, Trần Thụy Thái Hà, Trương Thị Phương Thanh (2008), *Tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của một số dẫn xuất amit vòng thơm và amit dị vòng*, Tạp chí khoa học Đại học Huế số 48, Tr 93 - 101.
- [3] Cerecetto Hugo and Williams Porcal (2005), *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 5, No 1, 57 - 71.
- [4] Nguyen Huu Dinh, Trinh Thi Huan, Hoang Thi Tuyet Lan, Sang-Bae Han (2013), *Hidrazones and 1,3-thiazolidin-4-ones incorporating furoxan moiety synthesized from eugenol the main constituent of Ocimum sanctum L.oil*, *Heterocycles*, Vol. 87, No 11, pp. 2319 - 2332.
- [5] Ngô Thị Lý, Trịnh Thị Huân, Nguyễn Hữu Đình (2005), *Tổng hợp và cấu trúc một vài amit chứa vòng furoxan*, Tạp chí Hóa học, T.43(3), Tr. 361 - 365.
- [6] Nguyen Huu Dinh, Ngo Thi Ly, Pham Van Hoan (2006), *Some Imines and Azo Compounds Containing Furoxan Ring Synthesized from Methylisoeugenol*, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 43, 1657 - 1663.
- [7] Trịnh Thị Huân, Nguyễn Hữu Đình (2011), *Tổng hợp Arylhidrazin chứa vòng furoxan đi từ Eugenol trong tinh dầu hương nhu*, Tạp chí Khoa Học và Công Nghệ, tập 49 số 3A, T225 - 231.

SYNTHESIS, STRUCTURE OF SOME AMIDES ARE DERIVATIVES OF 3-METYL-4-(2-AMINO-4,5-DIMETOXYPHENYL) FUROXAN WITH EUGENOL ISOLATED FROM OCIMUM SANETUN L. ESSENTIAL OIL

Trinh Thi Huan

ABSTRACT

Eugenol isolated from Ocimum sanetum L. essential oil which is transformed into 3-methyl-4-(2-amino-4,5-dimetoxiphenyl) furoxan (M3). From M3 compounds we have synthesized two new amides as E1, E2. Their structure were confirmed by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, HSQC, HMBC và ESI MS spectra.

Keyword: *Eugenol, furoxan, amin, amit compound.*