

NGHIÊN CỨU PHỔ NMR CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT 2-ARYL-4-(4'-HIĐROXI-N-METYLQUINOLIN-2'-ON-3'-YL)-2,3-DIHIĐRO-1H-1,5-BENZODIAZEPIN

Đến tòa soạn: 20 - 8 - 2016

Dương Ngọc Toàn

Khoa Hóa học - Trường Đại học Sư phạm Thái Nguyên

SUMMARY

STUDY ON NMR SPECTRA OF SOME COMPOUNDS 2-ARYL-4-(4'-HYDROXY-N-METHYLQUINOLIN-2'-ON-3'-YL)- 2,3-DIHYDRO-1H- 1,5-BENZODIAZEPINES

The ^1H and ^{13}C characteristics NMR spectra of the compounds 2-aryl-4-(4'-hidroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-dihiđro-1H-1,5-benzodiázeplin was discussed. The spectrum signal is provided based on the 2D NMR spectra: HSQC and HMBC.

1. MỞ ĐẦU

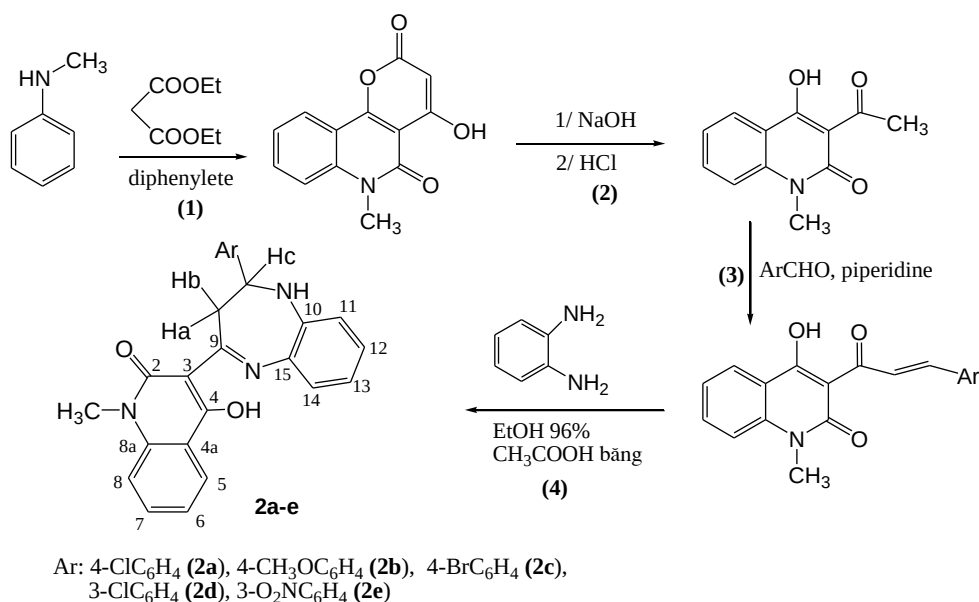
Benzodiázeplin và dẫn xuất của nó tạo thành một lớp quan trọng của các hợp chất dị vòng bởi nó có một loạt các tính chất trị liệu và dược lý [1]. Các dẫn xuất của benzodiázeplin được sử dụng rộng rãi như thuốc chống co giật, thuốc chống lo âu, giảm đau, an thần, chống trầm cảm và thuốc gây mê [2]. Hoạt tính của dẫn xuất 1,5-benzodiázeplin đã được nghiên cứu chữa một số bệnh như ung thư, nhiễm siêu vi và các rối loạn tim mạch [3,4]. Đồng thời, dẫn xuất benzodiázeplin cũng có tầm quan trọng trong thương mại và được sử dụng làm thuốc nhuộm cho sợi acrylic trong nhiếp ảnh [5]. Thời gian gần đây, nhóm nghiên cứu của chúng tôi đã nghiên cứu tổng hợp, nghiên cứu tính chất hóa học và tính chất phổ của một số dẫn xuất benzodiázeplin xuất phát từ các hợp chất xeton α,β -không no trung gian. Các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hidroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-dihiđro-1H-1,5-benzodiázeplin được tổng hợp qua 4 giai đoạn, đi từ chất đầu N-metylanilin bằng phương pháp đun hồi lưu. Trong bài báo này, chúng tôi thảo luận, báo cáo về đặc điểm phổ NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hidroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-dihiđro-1H-1,5-benzodiázeplin.

2. THỰC NGHIỆM

Phương pháp tổng hợp các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-*N*-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-đihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin xuất phát từ các hợp chất xeton α,β -không no trung gian bằng phản ứng với *o*-phenylendiamin theo phương pháp sau: Đun hồi lưu 30-40 giờ hỗn hợp gồm 10^{-3} mol xeton α,β -không no với 10^{-3} mol *o*-phenylendiamin trong dung môi etanol tuyệt đối và xúc tác là 5 - 7 giọt axit axetic băng. Sản phẩm tách ra được lọc hút và kết tinh lại trong dung môi thích hợp đến khi trên bản mỏng silicagel chỉ cho một vết gọn và tròn. Các giai đoạn (1), (2) và (3) được thực hiện theo tài liệu [6]. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trong dung môi DMSO- d_6 với chất chuẩn nội TMS, trên máy BRUKER XL-500 tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Các dữ liệu phổ ^1H và ^{13}C NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-*N*-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-đihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin được thể hiện trên *Bảng 1* và *Bảng 2*. Từ *Bảng 1* và *2* thấy các tín hiệu cộng hưởng trên phổ ^1H và ^{13}C NMR của các hợp chất tổng hợp được đều nằm ở những vùng thích hợp tương ứng với công thức cấu tạo dự kiến ban đầu. Phổ ^1H NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-*N*-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-đihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin cho thấy các tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho proton thơm xuất hiện trong vùng $\delta_{\text{H}} = 6,90\text{-}8,22$ ppm (proton trong vòng benzen và vòng quinolin), các proton no Ha, Hb cộng hưởng ở vùng $\delta_{\text{H}} = 3,00\text{-}4,34$ ppm, Hc cộng hưởng ở vùng $\delta_{\text{H}} = 5,16\text{-}5,46$ ppm, proton nhóm *N*-metyl trong hợp phần quinolin có tín hiệu cộng hưởng ở vùng $\delta_{\text{H}} = 3,41\text{-}3,47$ ppm, proton nhóm NH có tín hiệu cộng hưởng ở vùng $\delta_{\text{H}} = 6,13\text{-}6,30$ ppm.



*Sơ đồ 1: Sơ đồ tổng hợp các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-*N*-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-đihidro-1*H*-1,5-benzodiazepin.*

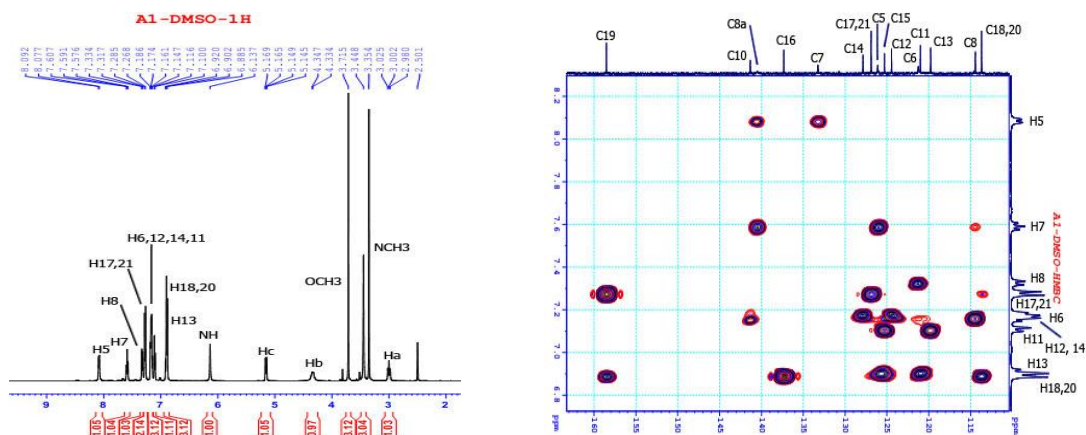
Trên phổ ^1H NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-*N*-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-dihiđro-1*H*-1,5-benzodiazepin không thấy sự xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của proton trong nhóm OH trong hợp phần coumarin, điều này có thể giải thích như sau: do liên kết hiđro nội phân tử giữa nguyên tử N của nhóm $\text{C}_9=\text{N}$ và nguyên tử hiđro của $\text{C}_4\text{-OH}$ làm cho tín hiệu của proton nhóm OH dịch chuyển về phía trường yếu đến mức trên phổ đồ (chỉ ghi đến 13 ppm) không ghi được tín hiệu của proton này. Phổ ^{13}C NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-*N*-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-dihiđro-1*H*-1,5-benzodiazepin thấy đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các nguyên tử cacbon không tương đương ở những vùng thích hợp (Bảng 2). Từ Bảng 2 nhận thấy tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho nguyên tử cacbon nhóm $\text{C}_9=\text{N}$ trong vòng benzodiazepin nằm ở vùng trường yếu với $\delta_{\text{C}} = 171,5\text{-}172,4$ ppm và 2 nguyên tử cacbon no Ca,b, Cc cộng hưởng ở vùng trường mạnh với $\delta_{\text{C}} = 36,2\text{-}65,7$ ppm, nguyên tử cacbon nhóm *N*-metyl trong hợp phần quinolin cộng hưởng ở vùng trường mạnh với $\delta_{\text{C}} = 28,6$ ppm.

Các tín hiệu cộng hưởng trên phổ ^1H và ^{13}C NMR được quy kết dựa vào phổ 2D NMR: HSQC và HMBC của hợp chất tiêu biểu **2a**.

Trên phổ HMBC của hợp chất **2a** thấy pic giao giữa nguyên tử proton trong nhóm $-\text{OCH}_3$ với nguyên tử cacbon có độ chuyển dịch hóa học $\delta_{\text{C}} = 158,5$ ppm, chúng tôi quy kết đây là tín hiệu của cacbon C-19. Tương tự, trên phổ HMBC thấy pic giao của nguyên tử C-19 với các tín hiệu proton có độ chuyển dịch hóa học $\delta_{\text{H}} = 7,28$ ppm và $\delta_{\text{H}} = 6,90$ ppm, chúng tôi quy kết đây là các proton H-17,21 và H-18,20. Đồng thời, dựa vào tín hiệu giao giữa Hc $\delta_{\text{H}} = 5,16$ ppm với cacbon có độ chuyển dịch hóa học $\delta_{\text{C}} = 126,9$ ppm, trên phổ HSQC thấy tín hiệu này giao với proton ở $\delta_{\text{H}} = 7,28$ ppm, chúng tôi quy kết đây là proton H-17,21 vậy tín hiệu còn lại là H-18,20. Từ tín hiệu giao trên phổ HMBC của Hc với nguyên tử cacbon ở $\delta_{\text{C}} = 141,3$ ppm chúng tôi cho rằng đây là tín hiệu của C-10. Từ tín hiệu giao của C-10 với nhóm proton ở $\delta_{\text{H}} = 7,17$ ppm trên phổ HMBC, chúng tôi quy kết đây là tín hiệu proton của H-12, H-14. Dựa vào phổ HSQC chúng tôi quy kết được C-12 và C-14. Trên phổ HSQC thấy tín hiệu proton ở $\delta_{\text{H}} = 6,13$ ppm (1H, s) không giao với nguyên tử C nào, chúng tôi quy kết đây là tín hiệu của proton nhóm NH. Từ phổ HMBC nhận thấy proton nhóm NH có 2 tín hiệu giao với 2 nguyên tử cacbon ở $\delta_{\text{C}} = 125,3$ ppm và 121,0 chúng tôi quy kết đây là tín hiệu cacbon của C-15 và C-11, đồng thời dựa vào phổ HSQC thấy tín hiệu cacbon ở $\delta_{\text{C}} = 125,3$ ppm không giao với proton nào, chúng tôi quy kết đó là tín hiệu của cacbon bậc 4 C-15, tín hiệu còn lại có giao với proton ở $\delta_{\text{H}} = 7,12$ ppm (1H, d, J : 8,0) đó là H-11 và cacbon là C-11. Từ tín hiệu giao trên phổ HMBC của H-11 với C-15 và tín hiệu giao nữa tại $\delta_{\text{C}} = 119,7$ ppm chúng tôi quy kết đây là C-13, dựa vào phổ HSQC quy kết được H-13. Từ tín hiệu giao trên phổ HMBC của proton nhóm NCH_3 với 2 cacbon ở 163,1 ppm và 140,5 ppm, chúng tôi quy kết đây lần lượt là 2 cacbon bậc 4 C-2 và C-8a (không có giao với proton nào trên phổ HSQC). Từ tín hiệu giao của C-8a với 2 proton ở

8,08 ppm (1H, d, J : 7,5) và 7,60 ppm (1H, t, H-7, J : 7,5) chúng tôi quy kết đây là tín hiệu của H-5 và H-7...

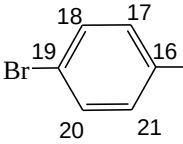
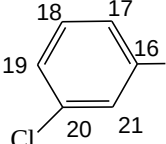
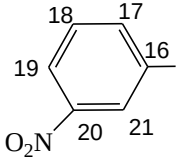
Như vậy lập luận của chúng tôi là phù hợp với công thức cấu tạo của hợp chất **2a**



Hình 1: Phổ ^1H NMR (trái) và một phần phổ HMBC của **2a** (phải).

Bảng 1: Dữ kiện phổ ^1H NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-đihidro-1H-1,5-benzodiazepin (DMSO – d_6)

Hợp chất	Ar	Phổ ^1H NMR: δ ppm (J : Hz)				
		H _a , H _b , H _c	H-5, H-6, H-7, H-8	NH	H-11, H-12, H-13, H-14	H vòng Ar
2a		3,00(1H, t, H _a , J : 11); 4,34(1H, d, H _b , J : 6,5); 5,16(1H, dd, J : 10,0 và 2,0, H _c).	7,17(1H, t, H-6, J : 7,5); 7,33(1H, d, H-8, J : 7,5); 7,60(1H, t, H-7, J : 7,5) 8,08(1H, d, H-5, J : 7,5); 3,44(3H, s, N-CH ₃).	6,13 (1H, s)	6,90(1H, t, H-13, J : 8,5); 7,12(1H, d, H-11, J : 8,0); 7,17(2H, m, H-12, H-14).	6,90(2H, d, H-18, H-20, J : 8,5); 7,28(2H, d, H-17, H-21, J : 8,5); 3,71(3H, s, OCH ₃).
2b		3,21(1H, s, H _a , J : 11,0); 4,21(1H, s, H _b); 5,23(1H, d, J : 8,0, H _c).	7,17(1H, t, H-6, J : 7,5); 7,33(1H, d, H-8, J : 7,5); 7,59(1H, t, H-7, J : 7,5) 8,09(1H, d, H-5, J : 7,5); 3,44(3H, s, N-CH ₃).	6,27 (1H, s)	6,92(1H, t, H-13, J : 7,5); 7,12(1H, d, H-11, J : 8,0); 7,18(2H, m, H-12, H-14).	7,38(4H, s, H-18, H-20, H-17, H-21).

2c		3,26(1H, t, Ha); 4,22(1H, s, Hb); 5,24(1H, d, J: 9,0, Hc).	7,17(1H, m, H-6); 7,35(1H, d, H-8, J: 8,5); 7,62(1H, td, H-7, J: 8,5 và 1,5); 8,10(1H, d, H-5, J: 7,5); 3,46(3H, s, N-CH ₃).	6,28 (1H, s)	6,93(1H, t, H-13, J: 7,5); 7,12(1H, d, H-11, J: 8,0); 7,19(2H, m, H-12, H-14).	7,53(2H, d, H-18, H-20, J: 8,5); 7,33(2H, d, H-17, H-21, J: 8,5).
2d		3,22(1H, s, Ha); 4,18(1H, s, Hb); 5,22(1H, d, J: 8,5, Hc).	7,17(1H, m, H-6); 7,35(1H, m, H-8); 7,56(1H, t, H-7, J: 7,5); 8,06(1H, d, H-5, J: 7,5); 3,41(3H, s, N-CH ₃).	6,30 (1H, s)	6,91(1H, t, H-13, J: 7,5); 7,12(3H, m, H-11, H-12, H-14).	7,31(3H, m, H-17, H-18, H-19); 7,39(1H, s, H-21).
2e		3,77(1H, dd, Ha, J: 11,5); 3,99(1H, s, Hb); 5,46(1H, d, J: 8,5, Hc).	7,17(1H, m, H-6); 7,35(1H, d, H-8, J: 8,0); 7,58(1H, m, H-7); 8,07(1H, d, H-5, J: 7,5); 3,47(3H, s, N-CH ₃).	6,30 (1H, s)	6,96(1H, t, H-13, J: 7,5); 7,13 – 7,17 (3H, m, H-11, H-12, H-14).	7,63(1H, m, H-18); 7,82(1H, d, H-17, J: 7,5); 8,05(1H, d, H-19, J: 7,5); 8,22(1H, d, H-21).

Bảng 2: Dữ kiện phổ ^{13}C NMR của các 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-N-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-đihidro-1H-1,5-benzodiazepin (dung môi DMSO – d₆)

Vị trí C	Phổ ^{13}C NMR (δ : ppm)				
	a	b	c	d	e
2	163,1	163,2	163,1	163,0	163,2
3	101,1	101,2	101,1	101,3	101,2
4	179,1	179,3	179,2	179,7	179,8
5	126,1	126,1	126,1	126,1	126,0
6	121,2	121,2	121,3	121,2	121,4
7	133,2	133,3	133,4	133,2	133,5
a,b	37,7	37,1	37,0	37,0	36,2
c	65,7	65,4	65,5	65,4	65,2
8	114,4	114,5	114,5	114,3	114,5
9	171,8	171,5	172,4	171,6	171,4
10	141,3	141,1	141,2	141,1	141,1
11	121,0	120,9	121,9	120,8	120,7
12	124,4	124,5	124,5	124,5	124,7
13	119,7	120,0	120,0	120,0	120,2
14	127,8	127,9	128,0	127,9	128,1
15	125,3	125,4	125,4	125,7	125,4

16	137,3	131,8	120,3	132,9	146,6
17	126,9	127,6	128,0	125,4	122,1
18	113,7	128,2	131,1	124,4	120,7
19	158,5	143,8	144,2	130,2	132,7
20	113,7	128,2	131,1	147,2	147,5
21	126,9	127,6	128,0	127,2	129,8
4a	114,6	114,5	113,8	114,7	114,6
8a	141,0	140,5	140,7	140,6	141,2
Khác	28,6 NCH ₃ 55,0 OCH ₃	28,6 NCH ₃	28,6 NCH ₃	28,6 NCH ₃	28,6 NCH ₃

Khối lượng phân tử của chất **2c** được kiểm tra bằng phổ LC MS, khối lượng tính toán với công thức phân tử C₂₅H₂₀O₂N₃Br: M = 474. Kết quả, trên phổ +MS thấy xuất hiện 2 pic (với *m/z*): 473,9 và 474,9 với tỷ lệ cường độ 1:1, điều này phù hợp với khối lượng phân tử của hợp chất **2c**.

4. KẾT LUẬN

Phổ ¹H và ¹³C NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(4'-hiđroxi-*N*-metylquinolin-2'-on-3'-yl)-2,3-dihiđro-1*H*-1,5-benzodiazepin đã được nghiên cứu và thảo luận. Các tín hiệu cộng hưởng đặc trưng trên phổ ¹H và ¹³C NMR của các hợp chất đã được quy kết đầy đủ và phù hợp với công thức cấu tạo dự kiến ban đầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dương Ngọc Toàn, *Luận án Tiến sĩ Hóa học*, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội, **2015**.
2. Sharp J. T., Katritzky A. R., Rees C., W, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry on CD ROM*. Pergamon, Vol. 1, pp 595-615, and references cited therein, **1997**.
3. Braccio M. D., Grossi G., Romoa G., Vargiu L., Mura M., Marongiu M.E., *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 935-949, **2001**.
4. Merluzzi V., Hargrave K. D., Labadia M., Grozinger K., Skoog M., Wu J. C., Shih C.K., Eckner K., Hattox S., *Science*, 250, 1411-1413, **1990**.
5. Harris, R.C.; Straley, J.M., *U.S. Patent 1537757*,. **1968**; [*Chem. Abstr.* 1970, 73, 100054].
6. Nguyễn Minh Thảo, Vũ Thị Minh Thư, Trần Văn Sơn, *Tạp chí Hoá học* T.48 (2), tr. 157, **2010**.
7. Nguyễn Hữu Đình, Trần Thị Đà, *Ứng dụng một số phương pháp phổ nghiên cứu cấu trúc phân tử*, Nhà xuất bản Giáo dục, Hà Nội, **1999**..