

TỔNG HỢP VÀ CẤU TRÚC DÂY HIDRAZON CHỨA VÒNG FUROXAN ĐI TỪ AXIT ISOEUGENOXIAXETIC

Đến Tòa soạn 31-12-2008

HOÀNG THỊ TUYẾT LAN¹, NGUYỄN HỮU ĐÌNH²

¹Trường Đại học Giao thông vận tải

²Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

ABSTRACT

A series of nine hydrazones has been synthesized by condensation of 2-methoxy-4-(3-methyl-2-oxide-1,2,5-oxadiazol-4-yl)phenoxyacetylhydrazine with aromatic aldehydes. The structure of compounds has been confirmed by IR, ¹H NMR and ¹³C NMR.

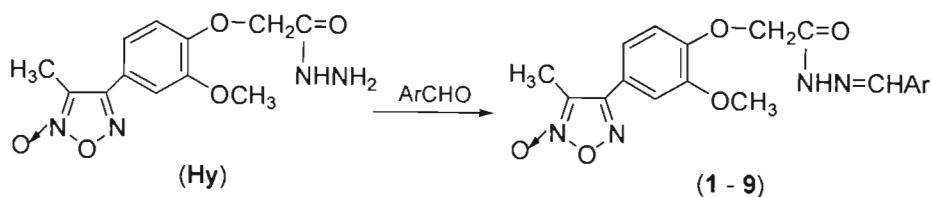
MỞ ĐẦU

Dị vòng 1,2,5-oxadiazol-2-oxit (còn gọi là vòng furoxan) trước đây còn ít được chú ý. Gần đây người ta đã phát hiện thấy một số hợp chất chứa vòng furoxan (1,2,5-oxadiazole-2-oxit) có khả năng kháng nấm, diệt vi khuẩn có tác dụng đối với hệ thống thần kinh điều khiển co dẫn mạch máu [1, 2]. Đặc biệt, các furoxan là các chất giải phóng nitơ oxit (NO) trong điều kiện sinh lý (trong cơ thể) giống như glyxeryl trinitrat, hoặc natri nitroprusside đã được dùng trong trị liệu bệnh tim mạch [3, 4]. Những phát hiện đó đã khuyến khích việc tổng hợp và nghiên cứu các hợp chất có chứa vòng furoxan.

Trong công trình trước [5], chúng tôi đã thông báo việc chuyển hoá axit isoeugenoxaxetic thành 2-metoxi-4-(3-metyl-2-oxide-1,2,5-oxadiazol-4-yl)phenoxyaxetylhidrazin (kí hiệu **Hy**). Bài báo này trình bày kết quả ngưng tụ hidrazit **Hy** với một số andehit thơm nhằm tạo ra dãy hidrazon chứa vòng furoxan.

Tổng hợp các chất

2-Metoxi-4-(3-metyl-2-oxide-1,2,5-oxadiazol-4-yl)phenoxyaxetylhidrazin (**Hy**) được tổng hợp từ axit isoeugenoxaxetic [6] qua 3 giai đoạn phản ứng kế tiếp nhau [5]. Các hidrazon **1 - 9** được điều chế theo sơ đồ sau:



Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 2 mmol **Hy**, 2 mmol andehit thơm (ArCH=O) và một lượng etanol tối thiểu (vừa đủ tan hết chất đầu) trong vòng 8 ± 10 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản

ứng, lọc lấy chất rắn, kết tinh lại trong dung môi thích hợp. Kết quả tổng hợp các hidrazon **1 - 9** được trình bày ở bảng 1. Nhiệt độ nóng chảy đo trên máy GALLENKAMP MPD-350.

Bảng 1: Kết quả tổng hợp các hidrazon 1 - 9

Ar-	Kí hiệu	Dung môi kết tinh	Dạng bề ngoài	Điểm chảy, °C	Hiệu suất, %
C ₆ H ₅ -	1	Etanol - nước	Hình kim, màu xám nhạt	155 - 156	55
4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	2	Etanol - nước	Hình kim, màu trắng	171 - 172	69
4-ClC ₆ H ₄ -	3	Etanol - nước	Hình kim, màu trắng	129 - 130	67
3-HOC ₆ H ₄ -	4	Đioxan- nước	Hình tấm, màu trắng	223 - 224	68
4-HOC ₆ H ₄ -	5	DMF - nước	Hình tấm, màu xám	210	59
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	6	DMF - nước	Hình kim, màu trắng	152 - 153	61
4-(CH ₃) ₂ N C ₆ H ₄ -	7	Etanol - nước	Hình kim, màu trắng	212	65
3,4-OCH ₂ OC ₆ H ₃ -	8	Đioxan- nước	Hình kim, màu xám nhạt	197 - 198	72
3-CH ₃ O-4-HOC ₆ H ₃ -	9	Đioxan- nước	Hình kim, màu trắng	174	69

Nghiên cứu cấu trúc

Phổ IR ghi ở dạng viên nén với KBr trên máy IMPACT 410 Nicolet, tại Viện Hóa học,

Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Một số vân hấp thụ trên phổ hồng ngoại của các hợp chất nghiên cứu được liệt kê ở bảng 2.

Bảng 2: Một số vân phổ hồng ngoại của các hợp chất nghiên cứu, cm⁻¹

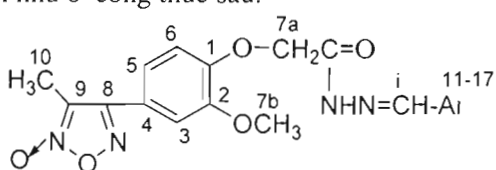
Hợp chất	ν_{OH}/ν_{NH}	ν_{CH}	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=C}$	ν_{NO} furoxan	ν_{C-O}
1	-/3211	3075, 2975, 2840	1683	1608, 1555	1482	1257
2	-/3197	3096, 2974, 2845	1685	1605, 1530	1481	1265
3	-/3333	3060, 2909, 2859	1699	1589, 1532	1479	1259
4	3400 / 3347	3074, 2910, 2845	1683	1600, 1525	1486	1240
5	3548 / 3154	3039, 2950, 2838	1664	1597, 1530	1484	1260
6	-/3232	3075, 2931, 2859	1679	1602, 1580	1480	1250
7	-/3196	3060, 2931, 2852	1682	1602, 1528	1480	1262
8	-/3196	3082, 2954, 2852	1683	1607, 1520	1480	1259
9	3383 / 3340	3075, 2967, 2838	1689	1601, 1509	1482	1260

Như đã biết, nhóm C=N hidrazon và nhóm C=O hidrazit đều hấp thụ ở khoảng 1640 - 1700 cm⁻¹ vì vậy các vân hấp thụ của chúng đã cộng hợp vào nhau thành một vân phổ mạnh duy nhất với tần số trong khoảng 1664 - 1699 cm⁻¹ như

ghi ở bảng 2. Vân hấp thụ mạnh ở gần 1480 cm⁻¹ ở phổ của các chất 1 - 9 được quy cho nhóm O-NO furoxan là dựa theo tài liệu [7].

Để có những thông tin chi tiết hơn về cấu trúc của các hợp chất tổng hợp được, chúng tôi

đã ghi phổ ^1H NMR và ^{13}C NMR của chúng. Phổ được ghi trên máy Bruker (500 MHz) trong d_6 -DMSO, tại Viện Hóa học Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Số chỉ vị trí ở các hợp chất **1** - **9** dùng để phân tích phổ NMR được ghi như ở công thức sau:



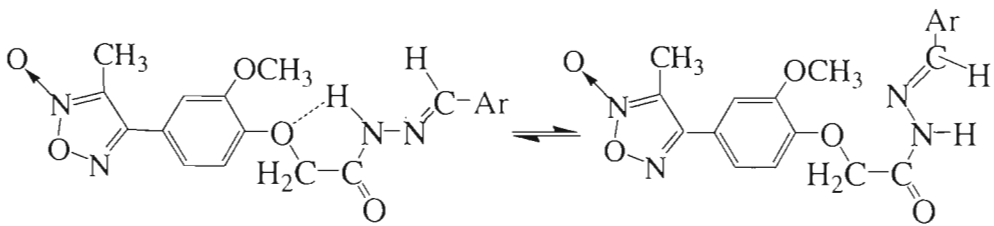
Phổ ^1H -NMR của các hợp chất nghiên cứu khá phức tạp vì chúng có chứa 10 nhóm proton không tương đương. Việc quy kết các vân cộng hưởng một mặt dựa vào độ chuyển dịch hoá học,

độ bội và hằng số tách, mặt khác dựa vào các dữ liệu ở các dãy hợp chất tương tự mà chúng tôi đã nghiên cứu một cách có hệ thống [8, 9]. Kết quả phân tích phổ ^1H NMR được liệt kê ở bảng 3.

Bảng 3 cho thấy, hầu hết các nhóm proton ở các hợp chất nghiên cứu đều cho 2 vân cộng hưởng có dạng như nhau với độ chuyển dịch hoá học khác nhau rất ít. Hiện tượng này thường gặp ở các dãy hidrazit-hidrazon và đã được chúng tôi [10] chứng minh rằng đó là do cấu dạng *syn* và cấu dạng *anti* ở nhóm CO-NH hidrazit gây nên. Sở dĩ xuất hiện hai cấu dạng bên đó là do có sự tạo thành liên kết hydro nội phân tử thuộc cấu dạng *syn* ở các hợp chất nghiên cứu như trong sơ đồ 1.

Bảng 3: Tín hiệu cộng hưởng của các nhóm proton chung cho các hidrazon **1** - **9**, δ , ppm; J, Hz

	H3	H5	H6	H7a	H7b	H10	Hi	H12 - H16	HN
1	7,32; 7,35 d; J: 2	7,27; 7,30 Dd; J: 8; 2	7,06; 7,13 d; J: 8	4,77; s 5,26; s	3,87; s 3,89; s	2,30; s	8,03; s 8,30; s	7,70; 7,71; s; 7,43; 7,44; s; 7,42; s	11,61; s 11,63; s
2	7,33; 7,36 d; J: 2	7,28; 7,30 Dd; J: 8; 2	7,05; 7,12 d; J: 8	4,75; s 5,25; s	3,87; s 3,88; s	2,31; s	7,97; s 8,24; s	7,59; 7,60; d; J: 8 7,25; 7,26; d; J: 8	11,55; s
3	7,32; 7,35 d; J: 2	7,27; 7,30 dd; J: 8,5; 2	7,05; 7,11 d; J: 8,5	4,76; s 5,25; s	3,86; s 3,88; s	2,30; s	8,00; s 8,27; s	7,71; 7,74; d; J: 8,5 7,49; 7,50; d; J: 8,5	11,68; s
4	7,33; 7,35 S	7,27; 7,30 d; J: 8	7,04; 7,08 d; J: 8	4,75; s 5,24; s	3,87; s 3,88; s	2,30; s	7,93; s 8,19; s	7,16; s; 6,82; d; 7,23; t; 7,12; d; J: 8	11,56; s
5	7,33; 7,35 d; J: 2	7,27; 7,30 dd; J: 8,5; 2	7,04; 7,12 d; J: 8,5	4,73; s 5,22; s	3,87; s 3,89; s	2,31; s	7,92; s 8,18; s	7,53 (2H); d; J: 8,5 6,82 (2H); d; J: 8,5	11,41; s
6	7,32; 7,35 d; J: 2	7,29; 7,31 dd; J: 8,5; 2	7,04; 7,12 d; J: 7,5	4,74; s 5,23; s	3,88; s 3,87; s	2,31; s	7,96; s 8,22; s	7,64; 7,65; d; J: 9 6,99; 7,01; d; J: 9	11,48; s 11,50; s
7	7,31; 7,33 d; J: 2	7,27; 7,30 dd; J: 8; 2	7,01; 7,10 d; J: 8	4,69; s 5,19; s	3,85; s 3,86; s	2,29; s	7,86; s 8,10; s	7,48; d; J: 8,5 6,71; 6,72; d; J: 8,5	11,28; s 11,32; s
8	7,35; 7,36 d; J: 2	7,29; 7,31 dd; J: 8; 2	7,05; 7,13 d; J: 8	4,74; s 5,24; s	3,87; s 3,89; s	2,31; s	7,93; s 8,19; s	7,34; d; 6,98; d; J: 8 7,14; 7,16; dd; J: 8; 2	11,51; s 11,48; s
9	7,32; 7,35 d; J: 2	7,27; 7,30 dd; J: 8; 2	7,02; 7,08 d; J: 8,5	4,73; s 5,24; s	3,86; s 3,88; s	2,30; S	7,90; s 8,15; s	7,28; d; 6,82; d; J: 8 7,04; m	11,44; s 11,42; s



Cấu dạng *syn*

Cấu dạng *anti*

Tín hiệu của các proton ở hợp phần hidrazit (H3, H5, H6, H7a, H7b, H10, HN) biến đổi rất ít khi chuyển từ hợp chất này sang hợp chất kia; Sự xuất hiện vân đơn ở 7,8 - 8,4 ppm chứng tỏ sự có mặt của nhóm CH=N hidrazon (Hi); Vân phổ của proton nhóm này và của các proton thơm thuộc hợp phần andehit thay đổi nhiều phù hợp với sự thay đổi cấu tạo của các hợp phần andehit từ chất này sang chất kia. Tín hiệu của các proton thơm ở hợp phần andehit được ghi chung vào một cột (H12 - H16).

Những nhóm proton không chung cho tất cả các hợp chất nghiên cứu thì không đưa vào bảng 3. Đó là những nhóm proton ở hợp phần andehit được liệt kê như sau: ở hợp chất **2**, CH₃ (H17) : 2,34 ppm; s; ở hợp chất **6**, CH₃O (H17): 3,80 ppm; s; ở hợp chất **7**, (CH₃)₂N (H17) : 2,94; 2,95 ppm; s; ở hợp chất **8**, OCH₃O (H17): 6,07; 6,08 ppm; s; ở hợp chất **9**, CH₃O (H17) : 3,80; 3,85 ppm; s.

Trên phổ ¹³C-NMR của các hidrazon **1 - 9** có đủ các tín hiệu đặc trưng cho khoảng 20 nguyên tử cacbon trong phân tử của chúng. Chẳng hạn tín hiệu ở 8,99 - 9,01 đặc trưng cho nhóm metyl đính vào vị trí 2 của vòng furoxan, tín hiệu ở 163 - 168 ppm đặc trưng cho nhóm carbonyl hidrazit. Tuy nhiên việc quy kết chi tiết riêng từng tín hiệu đó cần phải sử dụng phổ 2D NMR nên sẽ được trình bày ở bài báo sau.

KẾT LUẬN

Bằng phản ứng ngưng tụ 2-metoxi-4-(3-metyl-2-oxit-1,2,5-oxadiazol-4-yl)phenoxy-axetylhidrazin tổng hợp từ axit isoeugenoxyaxetic với một số andehit thơm đã

thu được 9 hidrazon có chứa vòng furoxan. Cấu trúc của các hidrazon đã được x

Lời cảm ơn: Công trình được hoàn thành với sự tài trợ của Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cerecetto Hugo and Williams Porcal. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, **5**(1), 57-71 (2005).
2. Cerecetto Hugo, Gonzalez Mercedes, Risso Mariela, Seoane Gustavo, De Cerain Adela Lopez, Ezpeleta Olga, Monge Antonio, Suescun Leopoldo, Mombru Alvaro, Bruno Ana M. Archiv der Pharmazie, **333**(11), 387 (2000).
3. S. V. Pirogov, S. F. Mel'nikova, I. V. Zelinskii, T. V. Romanova, N. P. Spiridonova, N. A. Medvedeva, T. V. Bulartina. Russ. Patent RU 2240321 C2 20 Nov 2004
4. R. Ferioli, A. Fazzini, G. C. Folco, R. Fruttero, R. Canvino, A. Gasco, S. Bongani and M. Civelli. Pharmacol. Res., **28**, 203-212 (1993).
5. Nguyễn Hữu Đình, Hoàng Thị Tuyết Lan, Phạm Văn Hoan, Nguyễn Thị Hiền. Tạp chí Hoá học nhận đăng.
6. Hoàng Đình Xuân, Hoàng Thị Tuyết Lan, Nguyễn Hữu Đình. Tạp chí Khoa học ĐHSB Hà Nội, số 1, 25 - 29 (2007).
7. A. Gasco, A. J. Boulton. Furoxan and benzofuroxan. Interscience Publishers, John Wiley & Sons, New York - London, 1981.

8. Nguyen Huu Dinh, Ngo Thi Ly, Le Thi Thanh Van; Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 41 (6), 1015 - 1021 (2004).
9. Nguyen Huu Dinh, Ngo Thi Ly, Pham Van Hoan. Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 43, 1657 - 1663 (2006).
10. Nguyen Huu Dinh, Hoang Thi Hue. Vietnam Journal of Chemistry, V. 44 (4), 524 - 529 (2006).

Liên hệ: **Nguyễn Hữu Đình**

Khoa Hóa học

Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

141 Xuân Thủy, Quan Hoa, Cầu Giấy Hà Nội.