

NGHIÊN CỨU CHUYỂN HOÁ MỘT SỐ XETON α,β -KHÔNG NO ĐI TỪ 2-HIDROXI-5-METOXI AXETOPHENON

Đến Tòa soạn 14-10-2007

NGUYỄN MINH THẢO, BÙI THỊ THUÝ VÂN, 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 with *p*-nitrophenylhydrazine. These α,β -unsaturated ketones, however, will be transformed to correspondent flavonoid-type compounds by the action of hydrogen peroxide (H_2O_2) in base condition. Structure of these products was confirmed by IR, 1H -NMR and MS spectroscopic data. Biological activities of these compounds have been investigated.*

I - ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những bài báo trước đây [1, 2], chúng tôi đã thông báo về sự tổng hợp và xác định cấu tạo cũng như hoạt tính sinh học của một số xeton α,β -không no đi từ 2-hidroxi-5-metoxiaxetophenon với các andehit thơm và dị vòng thơm. ở bài báo này chúng tôi tiếp tục nghiên cứu chuyển hoá các xeton α,β -không no đó thành các hợp chất chứa vòng pirazolin và các hợp chất tương tự flavon.

II - THỰC NGHIỆM

Phổ hồng ngoại được ghi trên máy Impact 410-Nicolet dưới dạng ép viên với KBr; phổ cộng hưởng từ proton được ghi trên máy DRX 500 Bruker trong dung môi DMSO- d_6 đều ở Phòng Nghiên cứu cấu trúc-Viện Hoá học-Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ khối lượng được ghi trên máy LC-MSD-Trap-SL tại Phòng thí nghiệm Vật liệu-Khoa Hoá học-Trường Đại học Khoa học Tự nhiên-ĐHQGHN.

Các xeton α,β -không no đi từ 2-hidroxi-5-

metoxi axetophenon được tổng hợp theo tài liệu [1].

Phương pháp chung tổng hợp các hợp chất pirazolin (II₁₋₇)

Đun sôi hồi lưu hỗn hợp của xeton α,β -không no tương ứng với *p*-nitrophenyl-hidrazin theo tỉ lệ mol 1:1 trong etanol (có vài giọt axit axetic làm xúc tác) mất khoảng 4-8 giờ. Sản phẩm tách ra ở dạng kết tủa rắn được lọc hút, để khô ngoài không khí và kết tinh lại từ etanol.

Các hằng số vật lý và dữ kiện phổ của các dẫn xuất pirazolin được ghi ở bảng 1 và 2.

Phương pháp chung tổng hợp flavanon (F_{1,2})

Các flavanon nhận được ngay khi tổng hợp xeton α,β -không no như đã mô tả ở [1]. Kết quả trình bày ở bảng 3.

Phương pháp chung tổng hợp các flavonol (III₁₋₇)

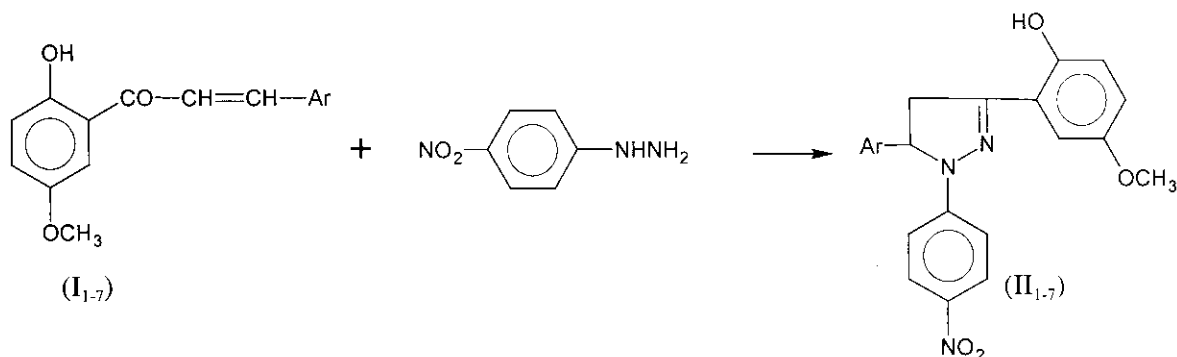
Cho vào bình cầu đáy tròn 0,001 mol xeton α,β -không no với 10 ml etanol rồi làm lạnh tới 0°C. Sau đó vừa khuấy vừa nhỏ từ từ từng giọt của 1ml dung dịch NaOH 20% vào hỗn hợp

phản ứng. Tiếp theo thêm cẩn thận 1,8ml dung dịch H_2O_2 20% vào bình (thêm từng giọt) trong sự làm lạnh rồi khuấy tiếp 1,5 giờ, sau đó nâng nhiệt độ tới 30°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ nữa. Khi phản ứng kết thúc đổ hỗn hợp phản ứng vào cốc đã chứa sẵn nước đá đập vụn rồi trung hoà bằng axit HCl loãng đến môi trường axit yếu. Sản phẩm tách ra ở dạng kết tủa được lọc hút, rửa sạch bằng nước lạnh, để khô ngoài không khí và kết tinh lại từ ethanol.

Kết quả được giới thiệu ở bảng 4.

III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Ở hướng chuyển hoá thứ nhất, chúng tôi đã thực hiện phản ứng của các xeton α,β -không no với *p*-nitrophenylhydrazin bằng sự đun sôi hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong ethanol với vài giọt axit axetic làm xúc tác:



Sản phẩm đều là chất rắn tinh thể, có nhiệt độ nóng chảy và giá trị R_f^* trên sắc kí bản mỏng khác với giá trị tương ứng của các chất đầu. Kết quả được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1: Các hợp chất pirazoline $\text{II}_{1.7}$

STT	Ar	$t_{\text{nc}}, ^\circ\text{C}$	R_f^*	Hiệu suất %	Phổ hồng ngoại, cm^{-1}		
					ν_{OH}	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$	ν_{NO_2}
II_1	<i>p</i> -Clophenyl	289-290	0,68	41	3302	1597	1526,1309
II_2	<i>p</i> -Bromphenyl	288-289	0,60	42	3301	1596	1528,1308
II_3	<i>p</i> -Tolyl	285-286	0,58	38	3302	1596	1526,1305
II_4	<i>p</i> -Nitrophenyl	267-268	0,61	37	3319	1589	1516,1342
II_5	<i>m</i> -Nitrophenyl	265-267	0,71	40	3333	1594	1526,1313
II_6	<i>p</i> -Đimetylaminophenyl	233-234	0,75	40	3311	1597	1524,1302
II_7	Indolyl-3	244-245	0,66	41	3399	1591	496,1305

*Bản mỏng silicagel. Hệ dung môi: *n*-hexan: etylaxetat = 3:1 (theo thể tích).

Trên phổ hồng ngoại của các pirazolin đã thấy mất đi vân đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm CO liên hợp trong các xeton α,β -không no. Trong khi đó vẫn có vân đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm OH phenol ở khoảng $3301 - 3399\text{ cm}^{-1}$, nhóm C=C và C=N ở khoảng $1589 - 1596\text{ cm}^{-1}$ và dao động đặc trưng cho nhóm NO_2 ở $1516 - 1528$ và $1302 - 1342\text{ cm}^{-1}$.

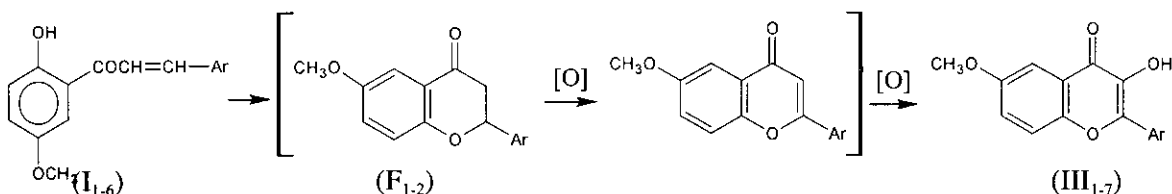
Trên phổ cộng hưởng từ proton của các hợp chất pirazolin đều thấy mất đi tín hiệu một cặp vân đôi dưới dạng hiệu ứng mái nhà đặc trưng cho chuyển dịch hoá học của nhóm trans-vinyl trong các xeton α,β -không no; trong khi đó thấy xuất hiện các tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch

hoá học của hai proton ở vị trí 4 ($2,77 - 2,83$ và $3,34 - 3,48\text{ ppm}$) và một proton ở vị trí 5 ($5,06 - 5,48\text{ ppm}$) của vòng pirazolin được tạo thành. Mặt khác, ngoài các tín hiệu đặc trưng cho các proton của hai vòng thơm trong các xeton α,β -không no vẫn xuất hiện thì trên phổ của các pirazolin còn có thêm các tín hiệu đặc trưng cho độ chuyển dịch hóa học của các proton ở hợp phần *p*-nitrophenyl (2 tín hiệu đều ở dạng vân đôi với $J = 9\text{ Hz}$, mỗi tín hiệu ứng với 2H, ở khoảng $6,76 - 7,37$ và $8,02 - 8,29\text{ ppm}$). Điều này hoàn toàn phù hợp với các dữ kiện tương ứng trong tài liệu tham khảo [3]. Bảng 2 giới thiệu các dữ kiện phổ $^1\text{H-NMR}$ của các pirazolin tổng hợp được.

Bảng 2: Dữ kiện phổ $^1\text{H-NMR}$ của các pirazolin (II₁₋₇)

STT	Ar	Độ chuyển dịch hoá học của các proton vòng pizarolin $\delta\text{ ppm}$ (J Hz)		
		H _{4a}	H _{4b}	H ₅
II ₁	<i>p</i> -Clophenyl	2,78 (q; 16,5; 12)	3,77 (q; 16,5; 3)	5,23 (q; 12; 3)
II ₂	<i>p</i> -Bromphenyl	2,77 (q; 17; 12)	3,38 (q; 17; 3)	5,22 (q; 12; 3)
II ₃	<i>p</i> -Tolyl	2,79 (q; 17; 12)	3,35 (q; 17; 3)	5,16 (q; 12; 3)
II ₄	<i>p</i> -Nitrophenyl	2,78 (q; 17; 12)	3,45 (q; 17; 3)	5,42 (q; 12; 3)
II ₅	<i>m</i> -Nitrophenyl	2,83 (q; 16,5; 12)	3,48 (q; 16,5; 3)	5,41 (q; 12; 3)
II ₆	<i>p</i> -Đimetylaminophenyl	2,83 (q; 17; 12)	3,34 (q; 17; 3)	5,06 (q; 12; 3)
II ₇	Indolyl-3	3,55 (q; 18,5; 12)	4,12 (q; 18,5; 5)	5,98 (q; 12; 5)

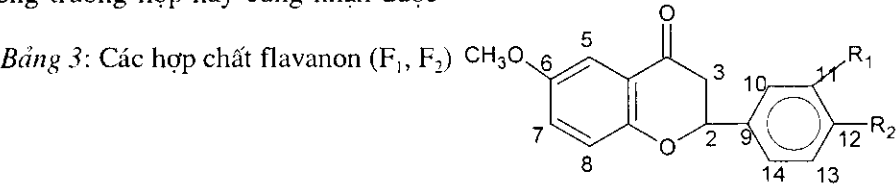
Hướng chuyển hoá thứ hai là thực hiện phản ứng cộng hợp đóng vòng nội phân tử của nhóm OH ở vị trí ortho vào nhóm vinyl, rồi kèm theo hoặc không quá trình oxi hoá tiếp theo để tạo thành hợp chất flavonoit.



Trong công trình trước [2], khi tổng hợp xeton α,β -không no đi từ 2-hidroxi-5-metoxiaxetophenon với benzandehit, chúng tôi đã thấy phản ứng dẫn thẳng tới dẫn xuất

flavanon (F1) mà cấu tạo của nó được xác định nhờ phổ IR, $^1\text{H-NMR}$ và MS. Kết quả cũng tương tự khi chúng tôi thực hiện các phản ứng ngưng tụ của 2-hidroxi-5-metoxiaxetophenon

với valinin (4-hidroxi-3-metoxibenzandehit), sản phẩm kiểu flavanon(F_2) (xem bảng 3). nghĩa là trong trường hợp này cũng nhận được



STT	R_1	R_2	$t^{\circ}nc, ^{\circ}C$	R_f^*	Hiệu suất %	Phổ IR; ν_{CO}, cm^{-1}	Phổ 1H -NMR: δppm (J Hz)
F_1^{***}	H	H	129-130	0,61	33	1673	3,77(s, 3H, OCH_3); 2,84 (q, 1H, H_{3a} , $J_1 = 17$; $J_2 = 3$); 3,23 (q, 1H, C_3-H_{3b} ; $J_1 = 17$; $J_3 = 13$); 5,61 (q, 1H, H_2 , $J_1=13$, $J_2 = 3$); 7,07 (d, 1H, H_8 , $J = 8,5$); 7,21(m, 1H, $C_{12}-H$); 7,23(d, 1H, C_5-H , $J = 2$); 7,39(q, 1H, C_7-H , $J_0 = 8,5$, $J_m = 2$); 7,43 (m, 2H, $C_{11}-H$ và $C_{13}-H$); 7,55 (m, 2H, $C_{10}-H$ và $C_{14}-H$).
F_2^{***}	OH	OCH_3	152-153	0,65	30	1689(CO) 3377 (OH)	3,67 (s, 3H, $C_{11}-OCH_3$); 3,78 (s, 3H, C_6-OCH_3); 2,75 (q, 1H, C_3-H_a , $J_1 = 17$, $J_2 = 3$); 3,27 (q, 1H, C_3-H_b , $J_1 = 17$, $J_2 = 13,5$); 5,45 (q, 1H, C_2-H , $J_1 = 13,5$, $J_2 = 3$); 6,79 (d, 1H, $C_{13}-H$, $J = 8$); 6,92 (q, 1H, $C_{14}-H$, $J_0 = 8$, $J_m = 2$); 7,03 (d, 1H, C_8-H , $J = 8,5$); 7,11 (d, 1H, C_5-H , $J = 2$); 7,19 (q, 1H, $C_{10}-H$, $J_0 = 8,5$, $J_m = 3$); 7,22 (d, 1H, C_7-H , $J_m = 3$); 9,10 (s, 1H; OH).

*Bản mỏng silicagel. Hệ dung môi: *n*-hexan: clorofom = 1:1 (theo thể tích).

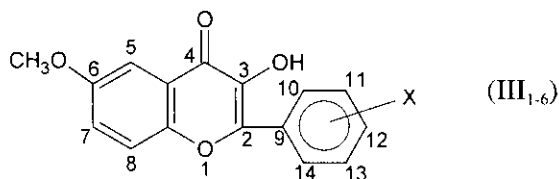
**Phổ MS : $M^+(m/z) = 297$; $C_{16}H_{11}O_5N$; $M = 297$.

***Phổ MS : $M^+(m/z) = 300$ (M^+); $C_{17}H_{16}O_5$; $M = 300$.

Nhưng khi đun nóng xeton α,β -không no với dung dịch H_2O_2 20% trong sự có mặt của NaOH, chúng tôi lại nhận được các loại sản phẩm loại flavonol [4], nghĩa là sau khi cộng hợp đóng vòng như trên thì H_2O_2 làm nhiệm vụ oxi hoá (dehidro hoá) flavanon thành flavon rồi lại tiếp tục oxi hoá flavon thành flavonol (chuyển thành ở vị trí 3) như phương trình phản ứng ở trên. Riêng phản ứng ngưng tụ của 2-hidroxi-5-metoxiaxetophenon với *o*-nitrobenzandehit(để tạo ra xeton α,β -không no) lại dẫn thẳng tới sản phẩm loại flavonol(III₆). Có lẽ trong trường hợp này chính oxi trong không khí đóng vai trò tác nhân oxi hóa.

Kết quả các hợp chất flavonoit được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4: Các hợp chất flavonol



STT	X	t ^{°nc} , °C	R _f *	Hiệu suất, %	Phổ ¹ H-NMR, δppm (J Hz)
III ₁	<i>p</i> -clo	197- 198	0,71	40	3,88 (s, 3H, OCH ₃); 7,42 (q, 1H, C ₇ -H, J ₀ = 9, J _m = 3); 7,45 (d, 1H, C ₅ -H, J = 3); 7,64(d, 2H, C ₁₀ -H và C ₁₄ -H, J = 9); 7,73 (d, 1H, C ₈ -H; J = 9); 8,25 (d, 2H, C ₁₁ -H và C ₁₃ -H, J = 9); 9,73 (s, 1H, OH).
III ₂	<i>p</i> -Brom	194- 195	0,73	40	3,88 (s, 3H, OCH ₃); 7,42 (q, 1H, C ₇ -H, J ₀ = 9, J _m = 3); 7,44 (d, 1H, C ₅ -H, J = 3); 7,73 (d, 1H, C ₈ -H, J = 9); 7,77 (d, 2H, C ₁₀ -H và C ₁₄ -H, J = 9); 8,17 (d, 2H, C ₁₁ -H và C ₁₃ -H, J = 9); 9,74 (s, 1H, OH).
III ₃	<i>p</i> -Metyl	204- 205	0,65	36	2,37 (s, 3H, -CH ₃); 3,83 (s, 3H, OCH ₃); 7,28 (q, 2H, C ₅ -H và C ₇ -H, J ₀ = 7, J _m = 3); 7,31 (d, 2H, C ₁₁ -H và C ₁₃ -H, J = 8,5); 7,70 (d, 1H, C ₈ -H =, J = 7); 8,63 (d, 2H, C ₁₀ -H và C ₁₄ -H, J = 8,5
III ₄	<i>p</i> -Nitro	243- 244	0,60	35	3,86 (s, 3H, OCH ₃); 7,33(q, 1H, C ₇ -H, J ₀ = 9, J _m = 3); 7,40 (d, 1H, C ₅ -H, J _m = 3); 7,65 (d, 1H, C ₈ -H, J = 9); 8,27 (d, 2H, C ₁₀ -H và C ₁₄ -H, J = 9); 8,66 (d, 2H, C ₁₁ -H và C ₁₃ -H, J = 9)
III ₅	<i>m</i> -Nitro	180- 181	0,61	38	3,85 (s, 3H, OCH ₃); 7,34 (d, 1H, C ₁₃ -H, J = 7,5); 7,42 (1H, C ₅ -H); 7,70 (2H, C ₇ -H và C ₈ -H); 8,10 (1H, C ₁₄ -H); 8,75 (1H, C ₁₂ -H); 9,64 (1H, C ₁₀ -H); 9,87 (s, 1H, OH)
III ₆ **	<i>o</i> -Nitro	194- 195	0,70	34	3,91 (s, 3H, OCH ₃); 7,29 (m, 1H, C ₁₄ -H); 7,45 (q, 1H, C ₇ -H, J ₀ = 9; J _m = 3); 7,59 (m, 2H, C ₁₂ -H và C ₁₃ -H); 7,67 (d, 1H, C ₅ -H, J = 3); 7,79 (d, 1H, C ₈ -H, J = 9); 8,00 (d, 1H, C ₁₁ -H, J = 8); 11,61 (s, 1H, OH)
III ₇	<i>p</i> - Dimethylamino	164- 165	0,70	38	3,02 (s, 6H, CH ₃ -N-CH ₃); 3,87 (s, 3H, OCH ₃); 6,85(d, 2H, C ₁₀ -H và C ₁₄ -H, J = 9); 7,36 (q, 1H, C ₇ -H, J ₀ = 9, J _m = 3); 7,43 (d, 1H, C ₅ -H, J=3); 7,68 (d, 1H, C ₈ -H, J = 9); 8,11 (d, 2H, C ₁₁ -H và C ₁₃ -H, J = 9); 9,06 (s, 1H, OH)

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

**Phổ IR (cm⁻¹): 3113(ν_{OH}), 1606(ν_{CO}), 1531 và 1335 (ν_{NO2})

Như vậy với dữ kiện phổ $^1\text{H-NMR}$ chúng tôi đã xác định được cấu tạo của các sản phẩm nhận được chính là hợp chất kiểu flavonol và điều này cũng phù hợp với tài liệu tham khảo về các hợp chất tương tự [4 - 6].

Để xem xét hoạt tính sinh học chúng tôi đã gửi thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm của các hợp chất đã tổng hợp được tại phòng Nghiên cứu vi sinh vật - Bệnh viện 19-8 - Bộ Công an, theo phương pháp đã được ghi trong Dược điển Việt Nam.

Chất thử nghiệm được pha trong dimetylformamit (DMF) ở nồng độ 10 mg/ml. Đục lỗ trên nền thạch đã được cấy vi khuẩn rồi nhỏ vào các lỗ đó dung dịch thử nghiệm ở mức 25, 50 và 100 μl . Chúng loại vi sinh vật được thử nghiệm là: *Staphylococcus epidermidis*(S.e.) thuộc (gr+); *Entesbauser*(gr-) và nấm men *Candida albican*(C.a.). Kết quả được đánh giá bởi độ lớn của đường kính vòng tròn vô khuẩn. Nhận thấy tất cả các hợp chất dãy pirazolin(II₁₋₇) và dãy flavonol(III₁₋₇) chỉ có tác dụng kháng khuẩn gr(-) và chống nấm ở mức 100 μl . Một số chất (II₇, III₄, III₅, III₆) có hoạt tính trung bình với khuẩn gr(-) và nấm men ở mức 50 μl .

IV - KẾT LUẬN

Bằng phản ứng của các xeton α,β -không no với *p*-nitrophenylhydrazin đã tổng hợp được một dãy (7 hợp chất) dẫn xuất chứa vòng pirazolin. Trong điều kiện tương tự đã nhận được 2 hợp chất có cấu trúc flavanon khi ngưng tụ 2-hidroxi-5-metoxiaxetophenon với benzandehit và với valinin, cũng như nhận được 1 hợp chất

loại flavonol khi ngưng tụ với o-nitrobenzandehit. Khi đun nóng xeton α,β -không no với dung dịch H_2O_2 20% trong kiềm đã nhận được một dãy hợp chất loại flavonol (6 chất).

Cấu tạo của các sản phẩm được xác định nhờ phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ proton và phổ khối lượng. Hoạt tính sinh học của các hợp chất đó đã được thử nghiệm.

Công trình 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, Nguyễn Văn Vinh, Nguyễn Văn Thuấn, Bùi Thị Thuý Vân. Tuyển tập các báo cáo của Hội nghị Khoa học và Công nghệ Hoá học Hữu cơ toàn quốc lần thứ IV, Hà Nội- 10/2007.
2. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Nguyễn Thị Phương Nhung, Nguyễn Thị Sen, Đào Thị Thảo. Tạp chí Hoá học, T. 44(4), 440 - 444 (2006).
3. V. I. Iakovenko, E. T. Oganhiexian, V. P. Evolinskii, V. F. Zakharov. Khim.- Farm. Zh., T.10 (11), 97 - 99 (1976) (Tiếng Nga).
4. R. B. Palkar, H. E. Master. Indian Journal of Chemistry, Vol. 39B, 141 - 144 (2000).
5. S. Habtemariam. J. Nat. Prod. T. 60, 775 - 778 (1997).
6. Yongqiang Wang, Wenfei Tan, Weidong Z. Li, Yulin Li. J. Nat. Prod., T. 64, 196 - 199 (2001).

[STUDY ON TRANSFORMATION OF SOME α,β -UNSATURATED KETONES FROM 2-HYDROXY-5-METHOXY ACETOPHENONE].