

TỔNG HỢP VÀ NGHIÊN CỨU MỘT SỐ N-ARYLIDEN[5-(MENTHOXIMETYL)-4-PHENYL -1,2,4-TRIAZOLE-3-YLSUNFANYL]AXETOHIDRAZIT

Đến Tòa soạn 22-8-2006

TRẦN QUỐC SƠN, HOÀNG THỊ LIÊN, NGUYỄN TIẾN CÔNG
Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

SUMMARY

Starting from menthol, 14 compounds containing menthane skeleton have been synthesized; 12 of them are 1,2,4-triazole derivatives. Their structure have been determined by UV, IR, 1D NMR, 2D NMR and MS spectral data. Some synthesized compounds were tested for bactericidal and fungicidal activities.

I - MỞ ĐẦU

Hợp chất thiên nhiên menthol hay *p*-menthan-3-ol đã và đang thu hút sự quan tâm của nhiều tác giả. Để tiếp nối các công trình về hidrazit và hidrazit *N*-thế của axit menthoxiacetit [1 - 4], bài báo này trình bày kết quả tổng hợp và nghiên cứu các *N*-arylidien[5-(menthoximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetohidrazit.

II - THỰC NGHIỆM

Menthoxiacetohidrazit

$C_{10}H_{19}OCH_2CONHNH_2$ (A) được tổng hợp từ menthol theo phương pháp đã mô tả trong tài liệu [2]. Đun hồi lưu dung dịch của A và phenyl isothioxianat (tỷ lệ mol 1:1) trong etanol khoảng 1 giờ; sau khi làm nguội, lọc lấy sản phẩm 1-(menthoxiacetyl)-4-phenylthiosemicabazit (B) và kết tinh lại trong etanol.

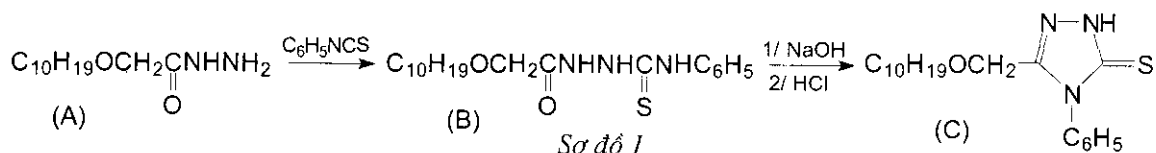
Đun hồi lưu dung dịch của B với NaOH 2 N

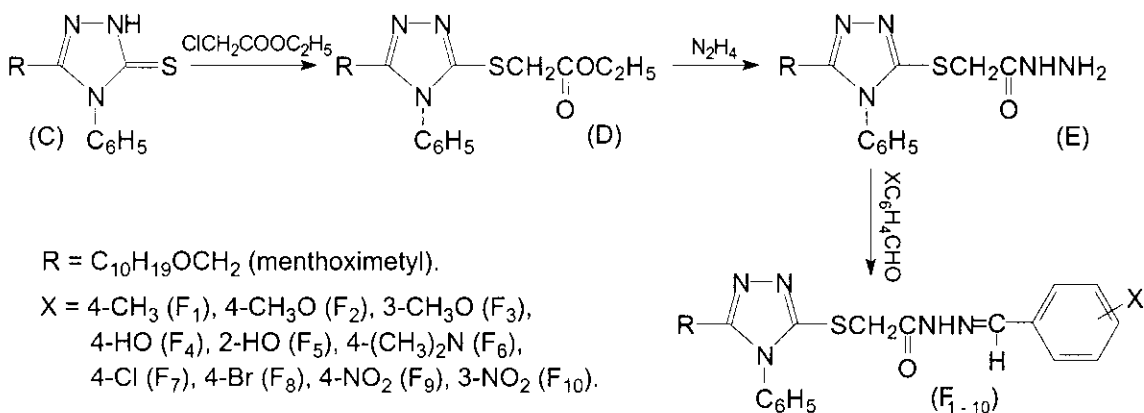
trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, axit hóa bằng HCl loãng thu được 5-(menthoximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thion (C) (sơ đồ 1).

Đun hồi lưu tách nước hỗn hợp của C và etyl clooacetat trong benzen có mặt K_2CO_3 khan. Lọc bỏ chất rắn, cất đuổi benzen và etyl clooacetat dư ở 60 - 70°C/20 mmHg, sản phẩm [5-(menthoximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetat (D) thu được đem sử dụng ngay để điều chế [5-(menthoximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetohidrazit (E) qua phản ứng với hidrazin hidrat (sơ đồ 2).

Ngưng tụ E với các andehit thơm cho sản phẩm là các *N*-arylidien-[5-(menthoximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetohidrazit (F_{1-10}). Các sản phẩm đều được kết tinh lại nhiều lần trong dung môi thích hợp đến nhiệt độ nóng chảy ổn định.

Phổ IR, UV (dung môi etanol), 1H -NMR, ^{13}C -NMR (dung môi DMSO) và MS của các hợp chất khảo sát được đo tại Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.





Sơ đồ 2

III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Trước hết nói về tổng hợp và xác định cấu tạo của các chất trung gian B, C, D, E. Do phenyl isothioxianat có khả năng phản ứng cao nên phản ứng tạo thành 1-(menthoxiacetyl)-4-phenylthiosemicarbazit (B) xảy ra dễ dàng và cho hiệu suất cao (~96%). Việc đóng vòng tiếp theo cũng xảy ra thuận lợi. Cùng với sự khác biệt về nhiệt độ nóng chảy, sự chuyển hóa từ B thành C còn được thấy qua phổ IR của chúng: trên phổ của C không còn thấy xuất hiện pic hấp thụ với cường độ mạnh ở 1666 cm^{-1} đặc trưng cho nhóm C=O, đồng thời đám pic hấp thụ đặc trưng của liên kết N-H lại xuất hiện ở khoảng 3400 cm^{-1} , cao hơn hẳn pic N-H trong B (ở $3163 \div 3263\text{ cm}^{-1}$). Điều này cho thấy vòng triazole đã được tạo thành cùng với nguyên tử hydro trong nhóm N-H khá linh động. Sự linh động của nguyên tử H này cũng chứng tỏ đã có cân bằng thion \rightleftharpoons thiol, tương tự như ở các hợp chất 5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazole mà một số tài liệu [5, 6] đã mô tả. Phổ khối lượng của C có pic với $m/z = 345$ phù hợp với khối lượng phân tử dự kiến. Các phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của C một lần nữa xác nhận sự tạo thành hợp chất này, trong đó proton trong nhóm NH cho tín hiệu ở trường yếu ($13,91\text{ ppm}$), các proton trong nhóm phenyl cho tín hiệu (5H) ở $7,14 \div 7,58\text{ ppm}$, các proton trong nhóm menthoximetyl cho tín hiệu (21H) ở $0,47 \div 4,49\text{ ppm}$, cacbon trong nhóm C=S và C=N cho tín hiệu tương ứng ở $168,29$ và $149,34\text{ ppm}$,...

Tiếp tục cho C phản ứng với etyl cloroaxetat

khi có mặt K_2CO_3 , chúng tôi thu được sản phẩm ở dạng chất lỏng màu nâu. Sau khi cất đuổi dung môi và etyl cloroaxetat ở áp suất thấp, sản phẩm thu được có đầy đủ các đặc trưng của một este với các pic hấp thụ tiêu biểu trên phổ IR ở 1743 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$), 1601 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$ thơm), 2874 và 2953 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-H}}$ no),... Sản phẩm này được dùng ngay để tổng hợp [5-(menthoximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsulfanyl]axetohidrazit (E) qua phản ứng với hidrazin hidrat. Sản phẩm nhận được là một chất rắn. Cùng với các đặc trưng trên phổ IR với các pic ở 3404 cm^{-1} (ν_{NH_2}), 3340 cm^{-1} (ν_{NH}), 1663 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$),... phổ MS cũng cho thấy đây là hidrazit như dự kiến với pic ion phân tử $m/z = 417$. Một số dữ liệu về tổng hợp và phổ IR của các chất trung gian B, C, D, E được tóm tắt ở bảng 1.

Các hidrazit N-thế (F_{1-10}) được tổng hợp qua phản ứng ngưng tụ hidrazit E với một số andehit thơm. Phổ MS của các chất khảo sát (F_8 và F_9) đều có pic ion phân tử ($m/z=583/585$ và $m/z=550$ tương ứng). Qua đó có thể thấy sản phẩm mong muốn đã được tạo ra (xem bảng 2).

Phổ hồng ngoại của các hidrazit N-thế tổng hợp được đều có các cực đại hấp thụ đặc trưng cho các liên kết và các nhóm nguyên tử dự kiến. Đó là $\nu_{\text{N-H}}$ ($3163 \div 3212\text{ cm}^{-1}$); $\nu_{\text{C-H}}$ thơm ($3060 \div 3103\text{ cm}^{-1}$); $\nu_{\text{C-H}}$ no ($2852 \div 2967\text{ cm}^{-1}$); $\nu_{\text{C=O}}$ ($1666 \div 1701\text{ cm}^{-1}$); $\nu_{\text{C=C}}$ thơm và $\nu_{\text{C=N}}$ ($1516 \div 1614\text{ cm}^{-1}$),... (xem bảng 3). Khi chuyển từ hidrazit sang hidrazit N-thế, pic hấp thụ đặc trưng của nhóm C=O không chỉ tăng về tần số hấp thụ mà còn tăng cả về cường độ hấp thụ nữa. Điều này có thể được giải thích là do ảnh

hưởng liên hợp của hợp phần cacbonyl vừa ghép vào.

Bảng 1: Số liệu về tổng hợp và phổ IR của các chất trung gian

Hợp chất	$t_{nc}^{\circ}, ^{\circ}C$ (dmkt)	Hs, %	Phổ IR (ν), cm^{-1}						
			ν_{NH}	ν_{C-H} (thơm)	ν_{C-H} (no)			$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=C}$ và $\nu_{C=N}$
B	129 (etanol)	96	3263	3070	2970	2920	2870	1666	1600 -
C	140 (etanol)	81	~3400	3096	2952	2917	2867	-	1596 1578
D	-	52	-	3068	2952	2910	2873	1743	1601 -
E	134 (etanol)	65	3340	3060	2967	2910	2874	1663	1609 -

Bảng 2: Số liệu về tổng hợp các hidrazit N-thế

HC	X	$t_{nc}^{\circ}, ^{\circ}C$ (dmkt)	Hs, %	HC	X	$t_{nc}^{\circ}, ^{\circ}C$ (dmkt)	Hs, %
F ₁	4-CH ₃	162 (etanol)	67	F ₆	4-(CH ₃) ₂ N	175 (etanol)	58
F ₂	4-CH ₃ O	170 (etanol)	39	F ₇	4-Cl	174 (etanol+dioxan)	63
F ₃	3-CH ₃ O	165 (etanol)	42	F ₈	4-Br	189 (etanol+dioxan)	79
F ₄	4-HO	238 (dioxan)	86	F ₉	4-NO ₂	186 (etanol)	74
F ₅	2-HO	164 (etanol:dioxan)	79	F ₁₀	3-NO ₂	126 (etanol)	78

Bảng 3: Một số dữ liệu về phổ UV và IR của các hidrazit N-thế

Hợp chất	Phổ UV		Phổ IR (ν), cm^{-1}						
	$\lambda_1, nm/l\epsilon$	$\lambda_2, nm/l\epsilon$	ν_{NH}	ν_{C-H} (thơm)	ν_{C-H} (no)			$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=C}$ và $\nu_{C=N}$
F ₁	218/4,51	287/4,44	3168	3060	2952	2931	2860	1678	1604 1563
F ₂	219/4,33	294/4,38	3175	3075	2952	2931	2867	1680	1604 1560
F ₃	-	-	3175	3103	2952	2931	2866	1677	1604 1583
F ₄	221/4,55	294/4,57	3170	3098	2955	2930	2869	1667	1605 1585
F ₅	-	-	3188	3063	2960	2932	2868	1701	1623 1573
F ₆	235/3,70	346/3,95	3163	3070	2952	2927	2869	1666	1605 1529
F ₇	-	-	3175	3068	2960	2931	2867	1680	1608 1596
F ₈	218/4,48	288/4,49	3168	3060	2953	2924	2852	1683	1597 1575
F ₉	218/4,32	289/4,37	3175	3096	2967	2931	2874	1677	1614 1516
F ₁₀	230/4,25	322/4,30	3212	3089	2960	2924	2867	1696	1596 1528

Trên phổ tử ngoại của các hidrazit N-thế tổng hợp được có ít nhất 2 cực đại hấp thụ mạnh thường thấy ở các hidrazit N-thế (xem bảng 3). Cực đại có bước sóng ngắn $\lambda_1 = 218 \div 235$ nm ($l\epsilon = 3,70 \div 4,55$) ít bị biến đổi khi thay đổi bản chất các nhóm thế trong hợp phần cacbonyl, có lẽ

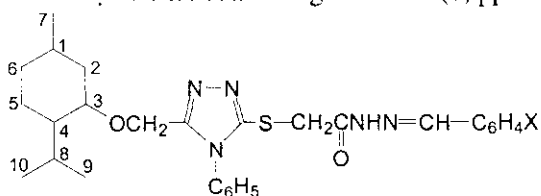
ứng với sự chuyển mức năng lượng $\pi-\pi^*$ của các cromopho hợp phần trong phân tử. Cực đại có bước sóng dài $\lambda_2 = 287 \div 346$ nm ($l\epsilon = 4,2 \div 4,6$) biến đổi rõ rệt khi thay đổi nhóm thế X, nên được coi là ứng với bước chuyển $\pi-\pi^*$ của cromopho dài nhất trong phân tử. Các nhóm đẩy

electron ($\sigma < 0$) đều làm chuyển dịch cực đại hấp thụ về phía sóng dài hơn theo trật tự $-\text{CH}_3 < -\text{OCH}_3 < -\text{OH} < -\text{N}(\text{CH}_3)_2$ vì đều làm tăng chiều dài và độ phân cực của cromophore chính. Nhóm $-\text{NO}_2$ hút electron ($\sigma > 0$) ở vị trí *para* cũng gây hiệu ứng batocrom, có lẽ do tăng độ phân cực ngược chiều.

Khi phân tích phổ NMR của các hidrazit *N*-thế tổng hợp được, chúng tôi coi mỗi phân tử gồm 3 phần: khung menthan, đoạn mạch hở với dị vòng và các vòng benzen. Các proton và cacbon của khung menthan cho tín hiệu ở vùng trường mạnh nhất. Các tín hiệu này đều xuất

hiện trong khoảng hẹp nên việc quy kết rất khó khăn, tuy nhiên chúng có sự tương đồng với các tín hiệu của các proton và cacbon trên khung menthan trong hợp chất *N*-arylidementhoxiacetohidrazit [3]. Vì thế, có thể sử dụng phương pháp phân tích tương tự để quy kết các tín hiệu trong trường hợp này. Chẳng hạn, các tín hiệu của H^7 , H^9 , H^{10} là doublet, trong khi tín hiệu của các proton khác là multiplet; tín hiệu của C^3 và H^3 luôn xuất hiện ở trường yếu nhất do C^3 liên kết trực tiếp với oxi; trên phổ HMBC, H^9 có điểm giao với C^{10} còn H^{10} có điểm giao với C^9 ... (kết quả quy kết ở bảng 4).

Bảng 4: Tín hiệu NMR của khung menthan (δ , ppm và J, Hz)



Hợp chất	X	H^1	H^2	H^3	H^4	H^5	H^6	H^7	H^8	H^9	H^{10}
F_2	4- CH_3O	1,23	1,85 0,52	2,96	0,94 (m)	1,46 0,81	1,55 0,72	0,81d J=6,5	1,68	0,72d J=7,0	0,45d J=5,5
F_6	4- $(\text{CH}_3)_2\text{N}$	1,22	1,85 0,52	2,98	0,94 (m)	1,46 0,81	1,55 0,72	0,81d J=6,5	1,68	0,72d J=7,0	0,45d J=6,5
F_8	4-Br	1,28	1,91 0,58	3,03	0,99 (m)	1,51 0,86	1,60 0,77	0,86d J=6,5	1,72	0,77d J=7,0	0,50d J=6,5
F_{10}	3- NO_2	1,23	1,85 0,52	2,98	0,94(m)	1,46 0,85	1,54 0,71	0,81d J=6,5	1,67	0,71d J=7,0	0,45d J=6,5
F_2	4- CH_3O	30,70	39,10	77,56	47,46	22,57	33,85	22,05	24,58	20,74	15,72
F_6	4- $(\text{CH}_3)_2\text{N}$	30,71	39,10	77,55	47,47	22,57	33,86	22,06	24,58	20,76	15,73
F_8	4-Br	30,71	39,10	77,54	47,45	22,55	33,85	22,06	24,56	20,75	15,71
F_{10}	3- NO_2	30,72	39,10	77,55	47,47	22,56	33,86	22,07	24,57	20,28	15,72

Đối với đoạn mạch hở và dị vòng triazole, H^6 luôn cho tín hiệu ở trường yếu nhất (11,33 ÷ 11,98 ppm) trên phổ $^1\text{H-NMR}$, thứ đến là tín hiệu của H^{17} (7,86 ÷ 8,53 ppm). Trong khi đó, C^{15} cũng luôn cho tín hiệu ở trường yếu nhất trên phổ $^{13}\text{C-NMR}$. H^{11} và H^{14} đều cho tín hiệu ở vùng trường trung bình (4,01 ÷ 4,59 ppm), nhưng trên phổ HMBC H^{11} có điểm giao với C^3 còn H^{14} có điểm giao với C^{15} . Các tín hiệu của C^{11} và C^{14} cũng được xác định vì chúng tạo điểm

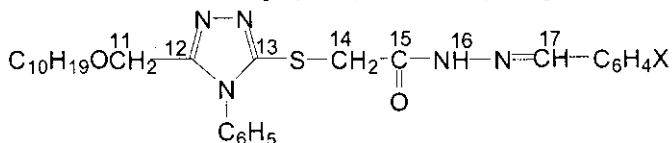
giao tương ứng với H^{11} hay H^{14} trên phổ HSQC. Dấu hiệu tạo điểm giao giữa H^{11} và C^{12} , giữa H^{14} với C^{13} trên phổ HMBC cho phép xác định được tín hiệu của $\text{C}^{12,13}$. Tín hiệu của C^{17} được xác định nhờ tạo điểm giao với H^{17} trên phổ HSQC. Kết quả quy kết được tóm tắt ở bảng 5.

Các tín hiệu của H^{21a} (3H trong F_2 và 6H trong F_6) ở vùng trường mạnh có thể dễ dàng nhận biết được. H^{21a} lại tạo điểm giao với C^{21} trên phổ HMBC, nên biết được tín hiệu của C^{21} .

Nhận thấy H¹⁷ có điểm giao với C¹⁸, C^{19,23} và C¹⁸ còn có điểm giao với H^{20,22} trên phổ HMBC, từ đó xác định được các tín hiệu của C¹⁸, C^{19,23},

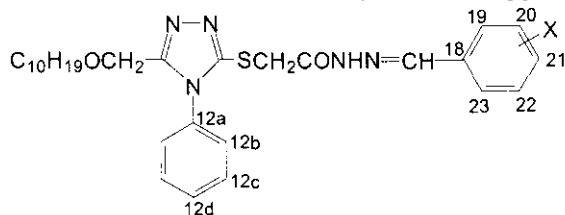
H^{20,22}. Các tín hiệu của H^{19,23} và C^{20,22} được xác định nhờ tạo điểm giao tương ứng với C^{19,23} và H^{20,22} trên phổ HSQC.

Bảng 5: Tín hiệu NMR của bộ phận mạch hở và dị vòng triazole (δ, ppm)



Hợp chất	X	H ¹¹	H ¹⁴	H ¹⁶	H ¹⁷	C ¹¹	C ¹²	C ¹³	C ¹⁴	C ¹⁵	C ¹⁷
F ₂	4-CH ₃ O	4,36	4,03	11,49	7,94	58,73	152,95	150,97	34,81	162,93	143,65
		4,53	4,43	11,57	8,12				34,94	168,09	146,94
F ₆	4-(CH ₃) ₂ N	4,36	4,01	11,33	7,86	58,73	152,95	150,65	34,92	162,51	144,60
		4,52	4,41	11,40	8,02				35,00	167,73	147,84
F ₈	4-Br	4,42	4,12	11,75	8,04	58,73	152,97	150,78	34,71	163,34	142,57
		4,59	4,51	11,85	8,23				34,86	168,44	145,77
F ₁₀	3-NO ₂	4,36	4,09	11,86	8,48	58,73	153,01	150,77	34,69	163,68	144,62
		4,52	4,49	11,98	8,53				34,86	168,66	148,20

Bảng 6: Tín hiệu NMR của các vòng benzen (δ, ppm và J, Hz)



Vị trí	4-CH ₃ O		4-(CH ₃) ₂ N		4-Br		3-NO ₂	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
12a	-	132,86	-	132,88	-	132,85	-	132,89
12b	7,48 m	126,85	7,46 m	126,86	7,52 m	126,85	7,48 m	126,88
12c	7,59 m	129,64	7,60 m	129,54	7,65 m	129,67	7,59 m	129,69
12d	7,60 m	129,84	7,62 m	129,81	7,66 m	129,82	7,61 m	129,76
18	-	121,24	-	121,24	-	133,26	-	135,88
19	7,63d J = 8,5	128,39	7,49d J = 9,0	128,10	7,70 d J = 5,5	128,80	8,32 s	121,09
20	7,01d J = 8,5	114,28	6,73d J = 9,0	111,73	7,68 d J = 5,5	131,76	-	148,20
21 [21a]	- [3,81]	160,57 [55,39]	- [2,96]	151,44 [39,10]	-	123,23	8,25 d J = 8,5	124,22
22	7,01 d J = 8,5	114,32	6,73d J = 9,0	111,72	7,68 d J = 5,5	131,76	7,74 m	130,39
23	7,63 d J = 8,5	128,39	7,49 d J = 9,0	128,10	7,70 d J = 5,5	128,80	8,12 d J = 7,5	133,21

Đối với nhóm phenyl, có thể xác định ngay được tín hiệu của C^{12a} không chỉ vì tín hiệu này xuất hiện ở trường yếu nhất (C^{12a} liên kết trực tiếp với nitơ) so với các tín hiệu của các nguyên tử cacbon còn lại mà còn vì nó không tạo điểm giao tương ứng trên phổ HSQC. Trên phổ HMBC, C^{12a} có điểm giao với H^{12c} , ngoài ra H^{12c} còn có điểm giao với C^{12b} và C^{12d} nữa. Sử dụng phổ HSQC, ta xác định ngay được tín hiệu của C^{12c} ; bên cạnh đó C^{12b} tạo tín hiệu giao với H^{12b} (2H) còn C^{12d} tạo tín hiệu giao với H^{12d} (1H) nên cũng phân biệt được H^{12b} với H^{12d} và C^{12b} với C^{12d} . Kết quả quy kết được biểu diễn ở bảng 6.

Một số hợp chất tổng hợp được (C , E , F_1 và F_9) đã được thăm dò hoạt tính kháng vi sinh vật đối với các chủng: vi khuẩn Gram (-): *E. coli*, *P. aeruginosa*; vi khuẩn Gram (+): *B. subtilis*, *S. aureus*; nấm mốc: *Asp. Niger*, *F. oxysporum*; nấm men: *C. albicans*, *S. cerevisiae*. Kết quả cho thấy hợp chất dạng thion (C) có hoạt tính kháng vi sinh vật tốt hơn so với các hidrazit N -thế (F_1 và F_9), trong đó khả năng kháng khuẩn thường thể hiện mạnh nhất đối với khuẩn *E. coli*. Không có hợp chất nào có khả năng kháng nấm men *C. albicans*.

IV - KẾT LUẬN

1. Đã tổng hợp được 14 hợp chất bao gồm 1-(menthoxiacetyl)-4-phenylthiosemicacbazit; 5-(menthoximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thion; etyl este, hidrazit và hidrazit N -thế của axit [5-(menthoximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetic. Tất cả các hợp chất tổng hợp được đều chưa thấy trong các tài liệu

tham khảo. Bốn chất trong đó đã được thăm dò hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm.

2. Đã xác định cấu tạo của các hợp chất tổng hợp được bằng các phương pháp phổ UV, IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC và HMBC và MS.

Công trình này được sự hỗ trợ về kinh phí của Chương trình nghiên cứu cơ bản trong lĩnh vực Khoa học tự nhiên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Quốc Sơn, Nguyễn Lê Tuấn. Tuyển tập các công trình Hội nghị Khoa học và Công nghệ Hóa hữu cơ toàn quốc lần thứ hai, Hà Nội, Tr. 59 - 62 (2001).
2. Trần Quốc Sơn, Nguyễn Tiến Công, Phạm Thị Hoa. Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học, T. 10(2), Tr. 40 - 45 (2005).
3. Trần Quốc Sơn, Nguyễn Tiến Công, Phạm Thị Hoa. Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học, T. 10(3), Tr. 58 - 65 (2005).
4. Trần Quốc Sơn, Phạm Thị Hoa, Nguyễn Tiến Công, Hoàng Thị Liên. Tạp chí Hóa học và Ứng dụng, số 1 (49), Tr. 34 - 37 (2006).
5. M. Pitucha, M. Wujec and M. Dobosz. Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowka Lublin-Polonia. Sectio AA, Vol. LIX(12), P. 122 - 143 (2004).
6. U. S. Pathak, M. B. Devani, C. J. Shishoo, S. A. Shah. Indian J. Chem., Vol. 28B, P. 83 - 86 (1989).