

NGHIÊN CỨU SỰ TẠO VÒNG FUROXAN TỪ NHÁNH ALLYL CỦA AXIT EUGENOXYAXETIC

Đến Tòa soạn 17-01-2008

NGUYỄN HỮU ĐÌNH, HOÀNG THỊ TUYẾT LAN, PHẠM VĂN HOAN, NGUYỄN THỊ HIỂN

Khoa Hoá học, Trường Đại học Sư phạm, Hà Nội

ABSTRACT

Eight furoxans were synthesized starting from eugenoxycetic acid by isomerization following with cyclization, hydrazidation and nitration. The structure of the furoxans have been examined by IR, LC-UV, ^1H NMR, ^{13}C NMR and MS spectroscopy.

I - MỞ ĐẦU

Các dẫn xuất có hoạt tính của eugenol (tách từ tinh dầu hương nhu, đinh hương) thường dễ được cơ thể chấp nhận và ít gây ra phản ứng phụ do nguồn gốc thực vật của chúng. Axit eugenoxycetic được chú ý nghiên cứu từ lâu do nó thể hiện hoạt tính kích thích sinh trưởng thực vật [1, 2]. Trong công nghiệp, nó được sử dụng làm chất bảo quản thực phẩm [3].

Mới đây, chúng tôi đã tổng hợp dãy hợp chất chứa vòng furoxan từ metyleugenol và nhận thấy có nhiều hợp chất thể hiện hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm ở nồng độ 12,5 $\mu\text{g/ml}$ [4]. Trong bài báo này, chúng tôi trình bày kết quả nghiên cứu dãy hợp chất chứa vòng furoxan tổng hợp từ axit eugenoxycetic.

II - THỰC NGHIỆM

1. Phản ứng tạo vòng furoxan

Vừa khuấy vừa thêm từ từ 2 g NaNO_2 vào dung dịch 0,01 mol axit isoeugenoxycetic (hoặc metyl-, etyl isoeugenoxycetat hoặc isoeugenoxycetyl hidrazin) trong 5 ml axit axetic ở nhiệt độ 0 - 20°C trong vòng 3 giờ. Thêm vào hỗn hợp phản ứng 10 ml dung dịch axit clohidric loãng. Lọc lấy kết tủa, rửa bằng

nước đến hết ion clorua. Kết tinh lại trong hỗn hợp etanol:nước tỉ lệ 1:1. Làm khô. Từ axit isoeugenoxycetic thu được A1: tinh thể hình lá, màu vàng, hiệu suất 62%, nhiệt độ nóng chảy 147 - 148°C. Từ metyl isoeugenoxycetat thu được A2: tinh thể hình kim, màu vàng, hiệu suất 35%, nhiệt độ nóng chảy 117 - 120°C. Từ etyl isoeugenoxycetat thu được A3: tinh thể hình kim, màu vàng, hiệu suất 40%, nhiệt độ nóng chảy 120 - 121°C. Từ hidrazit của axit isoeugenoxycetic thu được A9: tinh thể hình kim nhỏ, màu trắng, hiệu suất 20%, nhiệt độ nóng chảy 184 - 185°C.

2. Chuyển este A2, A3 thành hidrazit

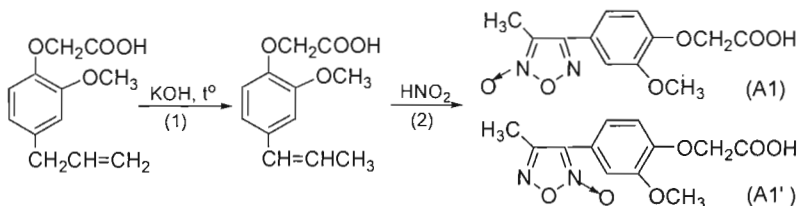
Đun hồi lưu dung dịch 0,01 mol A2 (hoặc A3), 5 mL N_2H_4 80% và 5 ml metanol trong vòng 8 giờ. Để nguội và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến khi xuất hiện kết tủa. Lọc, rửa bằng dung dịch etanol - nước. Kết tinh lại trong dung dịch etanol : nước tỉ lệ 1:1. Làm khô. Thu được A4: tinh thể hình kim, màu trắng, hiệu suất 30%, nhiệt độ nóng chảy 159 - 160 °C.

3. Nitro hoá A1 và A3

Thêm từ từ hỗn hợp 2,4 ml HNO_3 đặc và 4 mL H_2SO_4 đặc vào dung dịch 0,01 mol A1 (hoặc A3) trong vòng 1 giờ và khuấy ở 50°C trong vòng 4 giờ. Để nguội và thêm nước vào hỗn hợp

phản ứng. Lọc lấy kết tủa, rửa nhiều lần bằng nước. Kết tinh lại trong etanol. Thu được A5: tinh thể hình kim nhỏ, màu trắng, hiệu suất 43%, nhiệt độ nóng chảy 207 - 208°C; A6: tinh thể hình kim, màu trắng, hiệu suất 50%, nhiệt độ nóng chảy 180°C. Khi dùng gấp đôi lượng hỗn hợp nitro hoá và đun nóng 6 giờ thì từ A3 đã thu được A7: tinh thể hình kim, màu trắng, hiệu suất 42%, nhiệt độ nóng chảy 131 - 132°C; A8: tinh thể hình vảy, màu trắng, hiệu suất 40%, nhiệt độ nóng chảy 97°C; A7 và A8 còn có thể được điều chế bằng cách este hoá A5 và A6 tương ứng.

4. Nghiên cứu cấu trúc



Việc đồng phân hoá axit eugenoxaxetic thành axit isoeugenoxaxetic (giai đoạn 1) được tiến hành theo phương pháp đã thông báo trong công trình [5]. Khi thực hiện phản ứng khép vòng (giai đoạn 2), chúng tôi thu được sản phẩm rắn màu vàng. Mặc dù đã kết tinh lại nhiều lần nhưng trên phổ ¹H NMR của nó vẫn có 2 bộ tín hiệu tương ứng với 2 đồng phân A1 và A1' với tỉ lệ 3:1 (bảng 2).

Tách riêng 2 đồng phân A1 và A1' bằng phương pháp sắc ký cột sẽ mất nhiều công sức, vì vậy chúng tôi tìm cách thay đổi điều kiện phản ứng để giảm sự tạo ra đồng phân không mong đợi A1'. Sau nhiều thí nghiệm, chúng tôi đã tìm được điều kiện thu được sản phẩm mà sắc đồ LC-UV cho thấy đó là chất sạch. Phổ +MS và -MS (phương pháp ESI MS) đều cho thấy phân tử khối bằng 280, phù hợp với công thức của sản phẩm đóng vòng furoxan. Trên

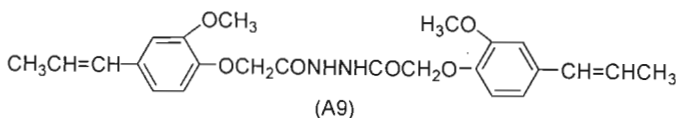
Nhiệt độ nóng chảy đo trên máy GALENKAMP MPD-350. Phổ IR ghi ở dạng viên nén với KBr, trên máy IMPACT 410 Nicolet. Phổ NMR ghi trên máy Bruker (500 MHz), trong DMSO, chất chuẩn nội TMS. Sắc đồ LC-UV và phổ ESI MS ghi trên máy 1100 LC-MSD-Trap-SL. Phổ EI MS ghi trên máy AutoSpec Premier, Hãng Waters.

III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

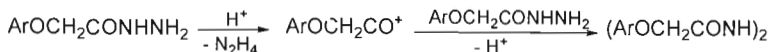
Để tạo vòng furoxan, trước hết phải đồng phân hoá axit eugenoxaxetic thành axit isoeugenoxaxetic tiếp theo cho phản ứng với tác nhân khép vòng là axit nitơ:

phổ ¹H NMR của sản phẩm chỉ còn 1 bộ tín hiệu. Nhóm methyl đính với vòng furoxan cho vân công hưởng ở 2,31 ppm chứng tỏ nó ở gần nhóm N→O [6], tức là hợp chất thu được là đồng phân A1.

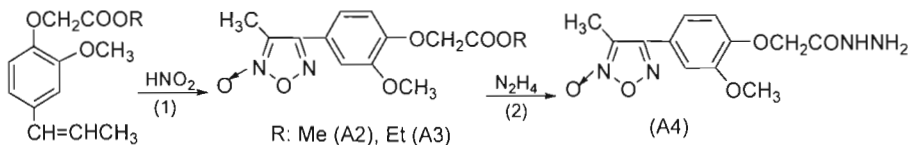
Dựa vào các điều kiện phản ứng đã tìm được, chúng tôi đã khép vòng đối với methyl este và ethyl este của axit isoeugenoxaxetic thu được các hợp chất có vòng furoxan A2, A3 tương ứng. Nhưng đối với hidrazit của axit isoeugenoxaxetic thì đã không thu được hợp chất loại furoxan như chờ đợi mà thu được một chất kí hiệu là A9. Phổ IR và ¹H NMR, ¹³C NMR của A9 (bảng 1, 2, 3) đều tương tự như phổ của hidrazit ban đầu. Phổ EI MS cho thấy phân tử khối của A9 là 440. Dựa vào sự phân tích các phổ đó chúng tôi xác định được công thức của A9 là:



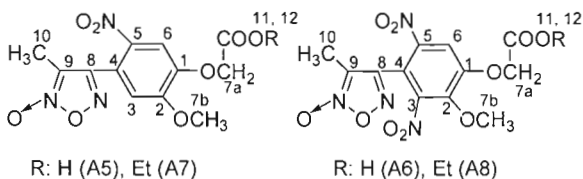
Sự tạo thành A9 có thể được giải thích như sau:



Các furoxan A2, A3 và A4 đã được điều chế theo sơ đồ sau:



Khi nitro hoá A1, chúng tôi đã thu được dẫn xuất nitro A5 và A6. Phổ ^1H NMR cho thấy ở A5 còn 2H thơm, ở A6 chỉ còn 1H thơm. Phổ HMBC cho thấy ở A5 nhóm NO_2 đã thế vào vị trí 5, còn ở A6 thì vào vị trí 5 và 3. Tương tự, khi nitro hoá A3, chúng tôi đã thu được dẫn xuất mononitro A7 và dinitro A8:



Các vân hấp thụ trên phổ hồng ngoại của các hợp chất tổng hợp ra phù hợp với các nhóm chức có trong phân tử của chúng như chỉ ra ở bảng 1.

Các vân cộng hưởng trên phổ ^1H -NMR của các hợp chất nghiên cứu được ghi ở bảng 2.

Bảng 1: Một số vân hấp thụ hồng ngoại của các hợp chất nghiên cứu, cm^{-1}

	$\nu_{\text{OH}}, \nu_{\text{NH}}$	ν_{CH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}, \nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$	$\nu_{\text{N=O}}$	$\nu_{\text{N-O}}$	$\nu_{\text{C-O}}$
A1	2500-3100	3012, 2912, 2848	1742, 1707	1600, 1589, 1519	-	1434, 1305	1250
A2	-	3026, 2969, 2912	1732	1604, 1550, 1495	-	1427, 1300	1267
A3	-	3096, 2974, 2945	1751	1604, 1584, 1525	-	1434, 1379	1256, 1209
A4	3340, 3268	3117, 2996, 2917	1682	1587, 1510, 1477	-	1431, 1350	1266
A5	2700-3100	3089, 2960, 2917	1738	1614, 1577, 1490	1516	1462, 1327	1279
A6	2700-3100	3089, 2996, 2902	1724	1619, 1464	1534	1430, 1347	1270
A7	-	3091, 2991, 2933	1750	1619, 1582, 1492	1534	1491, 1338	1284
A8	-	3110, 2981, 2924	1747	1616, 1573, 1480	1531	1480, 1352	1287
A9	3354	3017, 2938, 2845	1710, 1684	1592, 1520, 1507	-	1467, 1300	1267

Bảng 2: Tín hiệu ^1H NMR của các hợp chất nghiên cứu, δ (ppm), J (Hz)

	H3	H5	H6	H7a, H7b	H10	H khác
A1	7,32 d; ^4J 2,0	7,28 dd; ^3J 8,0; ^4J 2,0	7,05 d; ^3J 8,0	4,78 s; 3,85 s	2,31 s	-
A1'	7,24 d; ^4J 2,0	7,19 dd; ^3J 8,0; ^4J 2,0	7,05 d; ^3J 8,0	4,76 s; 3,83 s	2,56 s	-
A2	7,34 d; ^4J 2,0	7,27 dd; ^3J 8,5; ^4J 2,0	7,08 d; ^3J 8,5	4,90 s; 3,86 s	2,31 s	H11: 3,70
A3	7,33 d; ^4J 2,0	7,28 dd; ^3J 8,5; ^4J 2,0	7,07 d; ^3J 8,5	4,88 s; 3,86 s	2,31 s	H11: 4,18; q; ^3J 7; H12: 1,22; t; ^3J 7
A4	7,33 d; ^4J 2,0	7,29 dd; ^3J 8,5; ^4J 2,0	7,10 d; ^3J 8,5	4,57 s; 3,86 s	2,31 s	NH: 9,23; NH ₂ : 4,35
A5	7,43 s	-	7,85 s	4,98 s; 3,96 s	2,02 s	-
A6	-	-	8,35 s	5,19 s; 4,16 s	2,10 s	-
A7	7,44 s	-	7,88 s	5,07 s; 3,96 s	2,02 s	H11: 4,21 q; ^3J 7; H12: 1,23 t; ^3J 7
A8	-	-	8,38 s	5,28 s; 4,16 s	2,10 s	H11: 4,23 q; ^3J 7; H12: 1,26 t; ^3J 7
A9	7,02 d; ^4J 2,0	6,83 dd; ^3J 8,0; ^4J 2,0	6,89 d; ^3J 8,0	4,56 s; 3,79 s	1,82 dd ^3J 6; ^4J 1	H8: 6,33 m; ^3J 16; ^4J 1; H9: 6,19 dq; ^3J 16; ^4J 1

Các dữ kiện về độ bội và hằng số tách ở bảng 2 cho thấy ở các hợp chất A5, A6, A7, nhóm nitro đã thế vào vị trí 3 và 5, tức là chịu sự định hướng của nhóm OCH_3 mà không phụ thuộc vào nhóm OCH_2 và vòng furoxan. Độ chuyển dịch hoá học của các proton nhóm CH_3 dính với vòng furoxan (H10) bằng từ 2,0 đến 2,3

ppm chứng tỏ chúng ở gần nhóm $\text{N} \rightarrow \text{O}$ [4, 7].

Kết quả phân tích phổ ^{13}C -NMR của các chất nghiên cứu được liệt kê ở bảng 3. Để quy kết các tín hiệu ^{13}C -NMR chúng tôi dựa vào kho dữ liệu đã tích lũy được đối với các dẫn xuất của eugenol, chẳng hạn [4], đồng thời sử dụng phổ HMBC đối với các chất A5, A6, A7, A8 và A9.

Bảng 3: Các tín hiệu ^{13}C -NMR của các hợp chất nghiên cứu, δ (ppm)

	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9
C1	149,49	149,26	149,31	149,72	148,74	153,85	148,50	153,58	146,64
C2	149,17	149,20	149,24	149,39	153,43	145,28	153,44	145,28	149,29
C3	110,97	111,44	111,02	110,92	114,59	144,99	114,66	144,89	109,35
C4	119,18	119,49	119,48	119,47	114,87	106,42	115,06	106,58	131,87
C5	120,52	120,50	120,48	120,56	139,95	142,42	139,93	142,37	118,32
C6	113,45	113,45	113,49	113,78	109,71	113,64	110,12	113,80	114,62
C7a	64,82	65,98	65,09	66,94	65,35	66,40	65,56	66,54	67,20
C7b	55,78	55,80	55,80	55,79	56,85	62,82	56,85	61,19	55,26
C8	156,98	156,95	156,92	156,97	156,34	151,61	156,22	151,50	130,47
C9	112,91	112,91	112,88	112,90	113,71	113,86	113,62	113,74	123,88
C10	8,98	8,97	8,96	8,97	7,61	7,20	7,56	7,13	18,14
C=O	169,78	168,85	168,35	166,30	169,37	168,86	167,91	167,35	166,65
C11	-	-	60,70	-	-	-	60,89	62,81	-
C12	-	-	13,99	-	-	-	13,97	13,93	-

Độ chuyển dịch hoá học của cacbon ở các hợp chất A1 - A4 hầu như không khác nhau nhiều. Sự thay đổi mạnh xảy ra khi nhóm nitro thế vào các vị trí 5 và 3. Đối với hợp chất A6 và A8, tuy có 2 nhóm nitro đính vào nhân benzen nhưng độ chuyển dịch của C4 và C8 lại giảm mạnh so với ở A5 và A7. Đó là do sự chắn xa của 2 nhóm nitro [8]. Độ chuyển dịch hoá học nhỏ bất thường của cacbon nhóm CH₃ đính với vòng furoxan (C10) một lần nữa khẳng định nhóm N→O ở gần nhóm CH₃.

IV - KẾT LUẬN

Từ axit eugenoxaxetic, bằng phản ứng đồng phân hoá, phản ứng khép vòng, hidrazit hoá và nitro hoá đã tổng hợp được 8 hợp chất chứa vòng furoxan. Cấu trúc của các chất đã được xác định nhờ các phương pháp IR, LC-UV, ESI MS và NMR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. L. J. Audus. Plant and Growth substances.

- Vol. 1. Leonard Hill London, 66 (1974).
2. Nguyễn Văn Tòng, Nguyễn Như Khanh, Nguyễn Tiến Công, Nguyễn Hữu Đĩnh. Thông báo khoa học ĐHSP Hà Nội, 22 - 26, số 2 (1995).
3. Onishi Takashi, Koiso Hiroaki. JPh Kokai Tokyo Koho JP 0779, 730 (1995).
4. Nguyen Huu Dinh, Ngo Thi Ly, Pham Van Hoan. Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 43, 1657 - 1663 (2006).
5. Hoàng Đình Xuân, Hoàng Thị Tuyết Lan, Nguyễn Hữu Đĩnh. Tạp chí Khoa học ĐHSP Hà Nội, trang 25 - 29, số 1 (2007).
6. A. Gasco, G. R. Mortarini and E. Menziani. Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 9, 837 - 841 (1972).
7. Nguyen Huu Dinh, Ngo Thi Ly, Le Thi Thanh Van. Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 41 (6), 1015 - 1021 (2004).
8. Nguyễn Hữu Đĩnh, Trần Thị Đà. Ứng dụng một số phương pháp phổ nghiên cứu cấu trúc phân tử, Nxb. Giáo dục, tr. 228 (1999).