

TỔNG HỢP VÀ CHUYỂN HÓA**2-(ACETAMIDO)-3-(4-CHLOROPHENYL)ACRYLOHYDRAZIDE**

NGUYỄN TIỀN CÔNG^{*}, NGUYỄN VIỆT DOANH^{**}, TẠ THỊ THANH HOA^{***}
LÊ THỊ THU HƯƠNG^{****}, HOÀNG TRẦN LAN PHƯƠNG^{***}, VƯƠNG LÊ ÁI THẢO^{***}

TÓM TẮT

2-(Acetamido)-3-(4-chlorophenyl)acrylohydrazide (**4**) đã được tổng hợp từ 4-chlorobenzaldehyde (**1**) và acetylglycine (**2**) qua hợp chất trung gian 4-(4-chlorobenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one (**3**). Ngưng tụ (**4**) với các aldehyde thơm khác nhau đã tạo thành 07 hợp chất hydrazide N-thế (**5a-g**). Cấu trúc của các chất tổng hợp được đã được xác nhận qua phổ IR, phổ NMR và MS của chúng. Ở nồng độ đến 50 µg/ml, các hidrazide N-thế (**5a-g**) đều không thể hiện hoạt tính kháng oxi hóa.

Từ khóa: 4-(chlorobenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one, 2-(acetamido)-3-(4-chlorophenyl)acrylohydrazide, hoạt tính kháng oxi hóa.

ABSTRACT***The synthesis and transformation of 2-(acetamido)-3-(4-chlorophenyl)acrylohydrazide***

2-(Acetamido)-3-(4-chlorophenyl)acrylohydrazide (**4**) was synthesized starting from 4-chlorobenzaldehyde (**1**) và acetylglycine (**2**) via 4-(4-chlorobenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one (**3**) as an intermediate compound. Condensation of (**4**) with aromatic aldehydes gave seven appropriate N-substituted hydrazides (**5a-g**). The structure of the synthesized compounds were determined by IR, NMR and mass spectral data. At concentrations up to 50 µg/ml, all of the N-substituted hydrazides (**5a-g**) did not show antioxidant activity.

Keywords: 4-(chlorobenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one, 2-(acetamido)-3-(4-chlorophenyl)acrylohydrazide, antioxidant activity.

1. Đặt vấn đề

Các dẫn xuất của oxazolone, được điều chế từ aldehyde và N-alkanoylglycine khi có mặt anhydride acetic, không chỉ là những hợp chất có hoạt tính sinh học phong phú mà còn là chất trung gian trong tổng hợp các chất trừ cỏ, trừ sâu, trừ nấm trong nông nghiệp [1]. Các hợp chất hydrazide cũng được thấy có hoạt tính sinh học rất phong phú như kháng côn trùng, gây chết tế bào ung thư, kháng viêm, giảm đau [2,8], đồng thời hydrazide cũng là chất trung gian trong tổng hợp các dị vòng 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole.... [8]. Một số tác giả đã thực hiện chuyển hóa vòng oxazolone thành

^{*} TS, Trường Đại học Sư phạm TP HCM

^{**} HVCH, Trường Đại học Vinh

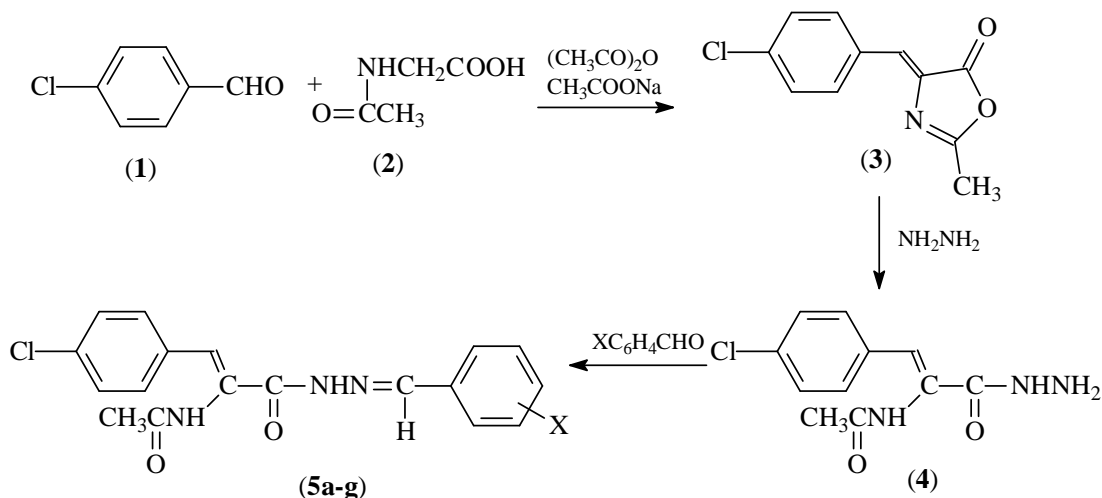
^{***} Sinh viên, Trường Đại học Sư phạm TP HCM

^{****} ThS, Trường Đại học Sư phạm TP HCM

hydrazide và đã thu được các hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn [5,7], kháng oxy hóa, kháng viêm [6]. Tuy nhiên, việc chuyển hóa 4-(4-chlorobenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one thành các dẫn xuất hydrazide – hydrazone còn chưa thấy được đề cập đến.

2. Thục nghiệm

2-(Acetamido)-3-(4-chlorophenyl)acrylohydrazide (4) và các hydrazide *N*-thế (5a-g) được tổng hợp từ 4-chlorobenzaldehyde và acetylglycine theo các bước được mô tả trong sơ đồ tổng hợp ở hình 1.



X = 4-N(CH₃)₂ (5a), 4-CH₃O (5b), H (5c), 4-F (5d), 4-NO₂ (5e), 3-NO₂ (5f), 2-HO (5g)

Hình 1. Sơ đồ tổng hợp

Tổng hợp 4-(4-chlorobenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one (3): đun nóng (cách thủy) hỗn hợp của 7,03 g (~0,05 mol) 4-chlorobenzaldehyde, 5,85 g (0,05 mol) acetyl glycine, 4,1 g (0,05 mol) natri acetate khan và 20,5 g (0,2 mol) anhydride acetic trong bình cầu 100 ml khoảng 3,0 giờ. Để nguội hoàn toàn rồi đặt trong tủ lạnh qua đêm. Thêm 50 ml nước vào hỗn hợp phản ứng, khuấy đều, để yên trong 30 phút rồi lọc lấy chất rắn. Kết tinh lại trong ethanol thu được 6,62 g sản phẩm ở dạng tinh thể màu vàng nhạt, nóng chảy ở 158-160 °C (tài liệu [7] 158-160 °C). Hiệu suất 60%. IR: 1800 và 1772 cm⁻¹ (νC=O), 1661, 1605 và 1584 cm⁻¹ (νC=C, νC=C). ¹H-NMR: δ 8,19 (2H, doublet, J = 8,0 Hz, Ar-H), δ 7,57 (2H, doublet, J = 8,0 Hz, Ar-H), δ 7,23 (1H, singlet, CH=Hr), δ 2,39 (3H, singlet, CH₃).

Tổng hợp 2-(acetamido)-3-(4-chlorophenyl)acrylohydrazide (4): Vừa khuấy vừa thêm từ từ 10,0 ml (0,04 mol) hydrazine hydrat 50% vào dung dịch của 2,22 g (~0,01 mol) (3) trong 50 ml ethanol ở nhiệt độ phòng. Sau khi cho hết hydrazine, tiếp tục khuấy thêm 30 phút nữa. Lọc lấy chất rắn, kết tinh trong ethanol thu được 1,4 g sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng có nhiệt độ nóng chảy 156-158 °C. Hiệu suất 55%. IR: 3374 và 3217 cm⁻¹ (νN-H), 2990 cm⁻¹ (νC-H), 1672 cm⁻¹ và 1653 cm⁻¹ (νC=O), 1624 cm⁻¹ (νC=C). ¹H-NMR: δ 9,40 (1H, singlet, N-H), δ 9,33 (1H, singlet, N-H), δ 7,53

(2H, *doublet*, $J = 9,0$ Hz, Ar-H), δ 7,43 (2H, *doublet*, $J = 9,0$ Hz, Ar-H), δ 6,99 (1H, *singlet*, CH=Hr), δ 4,36 (2H, *singlet*, NH₂), δ 1,97 (3H, *singlet*, COCH₃).

Tổng hợp các hợp chất aryliden 2-(acetamido)-3-(4-chlorophenyl)acrylohydrazide (5a-g): Hòa tan 0,76 g (~3,0 mmol) hợp chất (4) trong 25 ml ethanol, thêm 3,0 mmol aldehyde rồi đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1,0 giờ. Để nguội hỗn hợp sau phản ứng, lọc lấy chất rắn đem kết tinh lại trong dung môi thích hợp. Kết quả tổng hợp và một số tính chất vật lý của các hợp chất (5a-g) được biểu diễn ở bảng 1.

Phổ hồng ngoại các chất khảo sát được đo theo phương pháp ép viên với KBr, máy đo Shimadzu FTIR 8400S tại khoa Hóa học, trường Đại học Sư phạm TP HCM.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân được đo trong dung môi DMSO (chất chuẩn nội TMS) trên máy đo Bruker NMR Avance (500 MHz đối với phổ ¹H-NMR và 125 MHz đối với phổ ¹³C-NMR) tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội.

Phổ MS được đo trên máy Agilent 6490 Triple Quadrupole LC/MS tại Trung tâm Pháp y, Sở Y tế TP HCM.

Thử nghiệm thăm dò hoạt tính kháng oxi hóa của các chất được thực hiện bởi Phòng Sinh học thực nghiệm, Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội

2. Kết quả và thảo luận

4-(4-Chlorobenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one (1) được tổng hợp từ 4-chlorobenzaldehyde và acetyl glycine khi có mặt anhydride acetic phỏng theo phương pháp tổng hợp được mô tả trong các tài liệu [4-7]. Sản phẩm mà chúng tôi thu được có nhiệt độ nóng chảy phù hợp với hợp chất 4-(4-chlorobenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one [7], các dữ liệu phổ IR, phổ NMR phù hợp với hợp chất 4-(4-chlorobenzylidene)-2-methyloxazol-5(4H)-one [4].

Việc tổng hợp hydrazide (4) được tiến hành phỏng theo quy trình tổng hợp α -benzamidocinnamhydrazide được mô tả trong tài liệu [6]. Phản ứng xảy ra thuận lợi ngay ở nhiệt độ phòng và có thể quan sát thấy sự đổi màu dung dịch từ vàng sang trắng ngay sau khi cho hydrazine vào bình phản ứng. Mặc dù phản ứng giữa hợp chất 4-aryliden-2-alkyloxazole-5-(4H)-one với hydrazine có thể tạo thành hydrazide [6] hay dẫn xuất của imidazole [3]. Trong điều kiện phản ứng của chúng tôi, sản phẩm (4) thu được cho hai hấp thụ mạnh ở 1672 cm⁻¹ và 1653 cm⁻¹ trên phổ IR, ứng với hai nhóm C=O trong phân tử; trên phổ ¹H-NMR của (4) có hai tín hiệu của các proton N-H (dẫn xuất imidazole nếu tạo thành sẽ không có 2 tín hiệu này) ở 9,40 ppm và 9,33 ppm. Ngoài ra, tín hiệu của nhóm CH₃ ở hợp chất (4) có sự chuyển mạnh về tần số thấp so với tín hiệu của nhóm CH₃ gắn với vòng oxazole-5-(4H)-one (1,97 ppm so với 2,39

ppm). Các dấu hiệu này chứng tỏ hợp chất (4) là 2-(acetamido)-3-(4-chlorophenyl)acrylohydrazide mà không là 3-amino-5-(4-chlorobenzylidene)-2-methyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one.

Hợp chất (4) được ngưng tụ với các aldehyde thơm khác nhau để tạo thành các hydrazide N-thế (5a-g). Kết quả tổng hợp và một số hấp thụ tiêu biểu trên phổ IR của các hợp chất (5a-g) được tóm tắt ở bảng 1.

Trên phổ IR của các hydrazide N-thế (5a-g), liên kết C=O trong nhóm hydrazino thường cho tín hiệu xuất hiện ở tần số cao hơn so với hydrazide chưa thế (xem bảng 1).

ESI-MS của các hợp chất (5a-g) đều xuất hiện các pic ion phân tử như dự kiến. Tùy thuộc vào điều kiện đo mẫu, pic ion phân tử có thể xuất hiện dưới dạng ion (M + H)⁺ hoặc (M + Na)⁺ (xem bảng 1). Kết quả này một lần nữa xác nhận các hydrazide N-thế đã được tạo thành.

Bảng 1. Kết quả tổng hợp và một số hấp thụ tiêu biểu trên phổ IR của các hợp chất (5a-g)

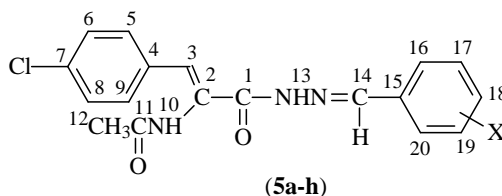
(Hợp chất) X	t _{nc} (°C)	Hiệu suất (%)	Dung môi kết tinh	Phổ IR (ν, cm ⁻¹)				MS
				N-H, O-H	C-H	C=O	C=C	
(5a) 4-N(CH ₃) ₂	181-183	38,8	EtOH	3275 3150	3013 2893	1674 1651	1613 1593	385 (M+H)
(5b) 4-CH ₃ O	207-209	57,4	EtOH	3271 3148	2994	1694 1651	1620 1595	394 (M+Na)
(5c) H	215-218	30,6	EtOH	-	3060	1715 1651	1591	-
(5d) 4-F	231-233	45,4	EtOH	3237	3009	1686 1663	1632 1611	382 (M+Na)
(5e) 4-NO ₂	273-274	59,5	Dioxane	3233 3179	3013 2965	1678 1661	1638 1598	409 (M+Na)
(5f) 3-NO ₂	270-272	47,4	DMF:EtOH	3200	3048	1655 1636	1605	409 (M+Na)
(5g) 2-OH	258-259	46,9	DMF:EtOH	3316 3239	3070	1697 1662	1620	380 (M+Na)

Phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR của các hydrazide N-thế đều xuất hiện đầy đủ các tín hiệu như dự kiến. Trên phổ ¹H-NMR, ngoại trừ tín hiệu của các proton trong các nhóm NH (H¹⁰ và H¹³) xuất hiện ở vùng trường yếu và tín hiệu của nhóm CH₃CO (H¹²) xuất

hiện ở vùng trường mạnh, hầu hết các tín hiệu của các proton còn lại đều nằm ở vùng thơm (6,80÷8,50 ppm). Dựa vào đặc điểm cấu tạo của các hydrazide, chúng tôi đã tiến hành quy kết các tín hiệu và biểu diễn kết quả quy kết ở bảng 2.

Trên phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của các hydrazide *N*-thế (**5b-g**), ngoài tín hiệu của carbon ở nhóm thế của hợp phần benzylic (nếu có), các hợp chất (**5b-e**) với nhóm thế ở vị trí số 4 ở vòng benzen cho 14 tín hiệu; các hợp chất (**5f**) và (**5g**) cho 16 tín hiệu (riêng hợp chất (**5d**), do có tương tác *spin-spin* của ^{19}F với ^{13}C nên các nguyên tử C^{15} ÷ C^{18} đều bị tách thành 2 tín hiệu với những giá trị phù hợp với hằng số tương tác *spin-spin* ở từng vị trí). Hai tín hiệu ở vùng trường yếu nhất, một ở gần 161,5 ppm và một ở gần 169,5 ppm là các tín hiệu của các nguyên tử carbon carbonyl (C^1 và C^{11}); tín hiệu ở vùng no (gần 22,7 ppm) là của carbon sp^3 (C^{12}) trong nhóm CH_3CO . Các tín hiệu ứng với các nguyên tử carbon sp^2 còn lại thường nằm trong vùng 110-150 ppm (xem bảng 3). Việc quy kết chính xác các tín hiệu của các nguyên tử carbon này là khó khăn nếu không có sự hỗ trợ của phổ hai chiều.

Bảng 2. Tín hiệu trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của các hydrazide *N*-thế (δ , ppm và J , Hz)



Vị trí	X						
	4-N(CH ₃) ₂	4-CH ₃ O	H	4-F	4-NO ₂	3-NO ₂	2-OH
3	6,89 (s) 1H	6,91 (s) 1H	6,91 (s) 1H	6,91 (s) 1H	6,92 (s) 1H	6,91 (s) 1H	6,96 (s) 1H
5,9	7,59 (d), 2H, $J=8,5$	7,60 (d), 2H, $J=8,5$	7,69 (d), 2H, $J=8,0$	7,61 (d), 2H, $J=8,0$	7,61 (d), 2H, $J=8,5$	7,61 (d), 2H, $J=8,5$	7,62 (d), 2H, $J=8,5$
6,8	7,47 (d), 2H, $J=8,5$	7,47 (d), 2H, $J=8,5$	7,61 (d), 2H, $J=8,0$	7,48 (d), 2H, $J=8,0$	7,49 (d), 2H, $J=8,5$	7,48 (d), 2H, $J=8,5$	7,48 (d), 2H, $J=8,5$
10	9,55 (s), 1H	9,60 (s), 1H	9,62 (s), 1H	9,63 (s), 1H	9,68 (s), 1H	9,67 (s), 1H	9,68 (s), 1H
12	2,01 (s), 3H	2,03 (s), 3H	2,02 (s), 3H	2,03 (s), 3H	2,03 (s), 3H	2,03 (s), 3H	2,03 (s), 3H
13	11,23 (s), 1H	11,44 (s), 1H	11,56 (s), 1H	11,59 (s), 1H	11,89 (s), 1H	11,85 (s), 1H	11,84 (s), 1H
14	8,24 (s), 1H	8,34 (s), 1H	8,39 (s), 1H	8,40 (s), 1H	8,49 (s), 1H	8,51 (s), 1H	8,58 (s), 1H

16	7,51 (d), 2H, J=9,0	7,65 (d), 2H, J=8,5	7,48 (d), 2H, J=8,5	7,76 (dd), 2H, ¹ J=8,0, ² J=6,0	7,96 (d), 2H, J=8,0	8,51 (s), 1H	-
17	6,75 (d), 2H, J=9,0	7,01 (d), 2H, J=8,5	7,46 (m), 3H	7,29 (dd), 2H, ¹ J= ² J=8,0	8,30 (d), 2H, J=8,0	-	6,92 (m), 2H
18	-	-	7,46 (m), 3H	-	-	8,25 (d), 1H, J=8,0	7,50 (m), 1H
19	6,75, 2H, J=9,0	7,01, 2H, J=8,5	7,46, 3H, m	7,29, 2H, ¹ J= ² J=8,0	8,30, 2H, J=8,0	7,75, 1H, ¹ J= ² J=8,0	7,29 (ddd), 1H, ³ J=1,5 ¹ J= ² J=8,0
20	7,51 (d), 2H, J=9,0	7,65 (d), 2H, J=8,5	7,48 (d), 2H, J=8,5	7,76 (dd), 2H, ¹ J=8,0, ² J=6,0	7,96 (d), 2H, J=8,0	8,12 (d), 1H, J=8,0	6,92 (m), 2H
H khác	2,97 (s), 6H, (CH ₃) ₂ N	2,80 (s), 3H, CH ₃ O	-	-	-	-	11,26 (s), 1H, OH

Bảng 3. Tín hiệu trên phổ ¹³C-NMR của các hydrazide N-thế (δ, ppm)
(Xem công thức ở bảng 2)

(HC) X	C=O	C=C, C=N	CH ₃
(5b) 4-CH ₃ O	169,53 161,79	160,83; 147,43; 133,08; 132,96; 131,10; 130,52; 128,64; 128,59; 126,97; 125,24; 114,35.	55,30 22,77
(5c) H	169,47 161,94	147,42; 134,39; 133,01; 131,10; 130,44; 130,00; 128,83; 128,58; 126,97; 125,27;	22,73
(5d) 4-F	169,45 161,93	(164,03; 162,05; ¹ J _{C-F} =246,8Hz); 146,24; 132,98; 132,93; 131,07; (131,00; 130,98; ⁴ J _{C-F} =2,6Hz); 130,42; (129,14; 129,08; ³ J _{C-F} =8,4Hz); 128,55; 125,24; (115,93; 115,76; ² J _{C-F} =21,9Hz).	22,70
(5e) 4-NO ₂	169,51 162,25	147,77; 144,77; 140,71; 133,04; 132,86; 131,12; 130,27; 128,58; 127,85; 125,45; 124,02.	22,64
(5f) 3-NO ₂	169,51 162,24	148,23; 144,87; 136,27; 133,28; 133,01; 132,89; 131,12; 130,44; 130,30; 128,58; 125,36; 124,13; 120,76.	22,66
(5g) 2-OH	169,61 161,72	157,42; 147,96; 133,09; 132,91; 131,32; 131,18; 129,96; 129,46; 128,64; 125,75; 119,35; 118,71; 116,40.	22,77

Nhận thấy phân tử các hydrazide *N*-thế (**5a-g**) đều chứa các bộ phận liên hợp kéo dài, có thể giải tỏa các gốc tự do, chúng tôi đã thử thăm dò khả năng kháng oxi hóa của chúng. Tuy nhiên, ở nồng độ đến 50 µg/ml, các hợp chất (**5a-g**) đều không thể hiện hoạt tính kháng oxi hóa.

3. Kết luận

Đã tổng hợp được 2-(acetamido)-3-(4-chlorophenyl)acrylohydrazide và bẫy dẫn xuất hydrazide *N*-thế của nó, tất cả đều chưa thấy trong các tài liệu tham khảo. Cấu trúc của các chất tổng hợp được đã được xác nhận qua phổ IR, phổ ¹H-NMR, ¹³C-NMR và phổ MS của chúng. Ở nồng độ đến 50 µg/ml, các hydrazide *N*-thế (**5a-g**) đều không thể hiện hoạt tính kháng oxi hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahmed El-Mekabaty (2013), "Erlenmeyer azlactones: synthesis, reactions and biological activity", *International Journal of Modern Organic Chemistry*, Vol. 2(1), pp. 40-66.
2. Balasubramanian Narasimhan, Pradeep Kumar, Deepika Sharma (2010), "Biological activities of hydrazide derivatives in the new millennium", *Acta Pharmaceutica Scientia*, No. 52, pp. 169-180.
3. Khan M. S. Y., Nirmal Dhar, Asif Husain (2012), "Indole derivatives with anticonvulsant activity against two seizure models", *Pharmacophore*, Vol. 3 (1), pp. 55-61.
4. Lei Shi, Lu Wang, Zhi Wang, Hai-Liang Zhu, Qiao Song (2012), "Synthesis of novel cinnamanilides as potential immunosuppressive agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 47, pp. 585-593.
5. Otilia Pintilie, Lenuta Profire, Valeriu Sunel, Marcel Popa, Aurel Pui (2007), "Synthesis and antimicrobial activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole compounds having a *D,L*-Methionine moiety", *Molecules*, Vol. 12, pp. 103-113.
6. Rajitha G., Saideepa N., Praneetha P. (2011), "Synthesis and evaluation of *N*-(α -benzamidocinnamoyl) aryl hydrazone derivatives for anti-inflammatory and antioxidant activities", *Indian Journal of Chemistry*, Vol. 50B, pp. 729-733.
7. Sanjay V. Patel, Milan N. Patel (2011), "*In-silico* design, synthesis and evaluation of MurB inhibitors as antibacterial agent", *International Journal of Pharmacy & Technology*, Vol. 3(3), pp. 3064-3082.
8. Sevim Rollas, Güniz Küçükgülzel Ş. (2007), "Biological activities of hydrazone derivatives", *Molecules*, Vol. 12, pp. 1910-1939.

(Ngày Tòa soạn nhận được bài: 20-02-2014; ngày phản biện đánh giá: 14-3-2014;
ngày chấp nhận đăng: 16-5-2014)