

TỔNG HỢP MỘT SỐ XETON α,β -KHÔNG NO ĐI TỪ 3-AXETYL-7-METOXI-4-METYL CUMARIN

Đến Tòa soạn

NGUYỄN MINH THẢO¹, NGUYỄN VĂN THUẤN¹, NGUYỄN THỊ THU NINH¹,
NGUYỄN NGỌC THANH²

¹Khoa Hoá học-Trường Đại học Khoa học Tự nhiên- ĐHQG Hà Nội

²Khoa Tự nhiên - Trường CĐSP Vĩnh Phúc

ABSTRACT

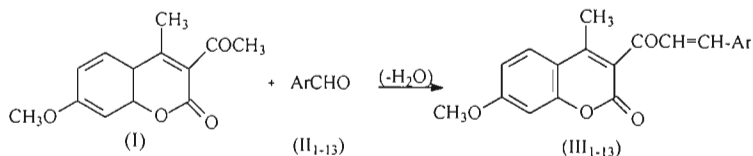
Fourteen α,β -unsaturated ketones have been synthesized by reaction of 3-acetyl-7-methoxy-4-methylcoumarin with aromatic aldehydes. Structure of these products was confirmed by IR, ¹H-NMR and MS spectroscopic data. Biological activities of these compounds have been investigated.

Trong một số công trình trước đây [1, 2] chúng tôi đã thông báo về sự tổng hợp các hợp chất cumarin với nhóm axetyl ở vị trí số 3 và chuyển hóa chúng thành các dãy xeton α,β -không no. ở bài báo này chúng tôi tiếp tục thông báo về tổng hợp, xác định cấu tạo và hoạt tính sinh học của một số xeton α,β -không no đi từ 3-axetyl-7-metoxi-4-methylcumarin với các anđehit thơm và dị vòng thơm.

Như chúng ta đã biết chất đầu 3-axetyl-7-metoxi-4-methylcumarin (I) được tổng hợp từ

resoxinol qua một loạt giai đoạn [1]: Axetyl hóa trực tiếp resoxinol, monometyl hóa 2,4-dihydroxiacetophenon và cuối cùng tiến hành phản ứng đóng vòng với etyl axetoaxetat trong môi trường kiềm yếu.

3-Axetyl-7-metoxi-4-methylcumarin khi ngưng tụ với anđehit thơm (II) trong điều kiện của phản ứng Claisen- Schmidt (trong môi trường kiềm yếu) đã cho một dãy các xeton α,β -không no mới (III) theo phương trình dưới đây:



Kết quả được trình bày ở bảng 1.

Các xeton α,β -không no tổng hợp được đều là chất rắn, có nhiệt độ nóng chảy cũng như giá trị R_f trên sắc kí lớp mỏng khác với các giá trị tương ứng của chất đầu.

Trên phổ hồng ngoại của chúng đều thấy

xuất hiện các đỉnh hấp thụ đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm cacbonyl lacton ở vùng 1694 - 1712 cm^{-1} và nhóm CO liên hợp ở vùng 1606- 1618 cm^{-1} , đặc biệt có đỉnh hấp thụ ở vùng 952 - 998 cm^{-1} đặc trưng cho dao động biến dạng không phẳng của nhóm vinyl ở cấu hình *trans*.

Phổ cộng hưởng từ proton của một số xeton α,β -không no đều thấy xuất hiện một đôi doublet với dạng hiệu ứng mái nhà nằm trong vùng 6,87 - 7,24 ppm và 7,15 - 7,42 ppm với hằng số tương tác spin-spin là 16,0 - 16,5 Hz, mà điều này xác định cấu hình của nhóm vinyl là *trans*. Ngoài ra trên phổ cũng có tín hiệu đặc

trung cho chuyển dịch hoá học của các proton khác có mặt trong phân tử (xem bảng 2).

Phổ khối lượng của một số xeton α,β -không no đều cho pic ion phân tử có số khối trùng với phân tử khối của phân tử (xem bảng 1), cũng như các ion mảnh chính có số khối tương ứng.

Bảng 1: Các xeton α,β -không no(III₁₋₁₃)

STT III	Ar	t _{nc} , °C	R _f *	Hiệu suất, %	IR, cm ⁻¹			MS, m/z		
					δ_{CO}	$\delta_{CH=}$	Nhóm khác	M ⁺	Công thức	M
1	Phenyl	131-132	0,79	45	1694, 1614	971	-	320	C ₂₀ H ₁₆ O ₄	320
2	<i>p</i> -Metylphenyl	181-182	0,75	40	1709, 1609	977	-	334	C ₂₁ H ₁₈ O ₄	334
3	<i>p</i> -Clophenyl	167-168	0,70	40	1708, 1610	979	-	355, (353, 355)	C ₂₀ H ₁₅ O ₄ Cl	354.5
4	<i>p</i> -Bromphenyl	150-151	0,72	35	1709, 1617	977	-	397 (396, 398)	C ₂₀ H ₁₅ O ₄ Br	397
5	<i>p</i> -Nitrophenyl	258-260	0,64	40	1708, 1606	984	1509, 1343 (NO ₂)	-	-	-
6	<i>m</i> -Nitrophenyl	240-241	0,58	35	1708, 1612	982	1526, 1353 (NO ₂)	-	-	-
7	<i>o</i> -Nitrophenyl	190-191	0,67	30	-	-	-	-	-	-
8	<i>p</i> -Đimetylaminophenyl	182-183	0,68	50	1708, 1609	995	3408 (OH)	363	C ₂₂ H ₂₁ O ₄ N	363
9	<i>p</i> -Hidroxi-phenyl	194-195	0,67	45	1712, 1611	980	3254 (OH)	336	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	336
10	4-Hidroxi-3-metoxi-phenyl	252-253	0,77	30	1712, 1609	953	-	-	-	-
11	3,4-Metylendioxi-phenyl	157-158	0,74	35	1708, 1618	942	-	-	-	-
12	2-Furyl	178-179	0,71	50	1708, 1615	945	-	-	-	-
13	3-Indolyl	235-236	0,64	45	1711, 1611	985	3407 (NH)	357	C ₂₂ H ₁₇ O ₄ N	357

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

Các kết quả nghiên cứu về phổ của các xeton α,β -không no thu được ở trên hoàn toàn

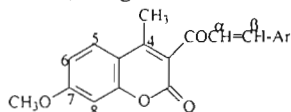
phù hợp với các dữ kiện tương ứng trong tài liệu tham khảo [3] và chứng minh cho cấu tạo của

chúng là đúng đắn.

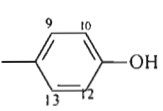
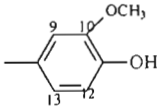
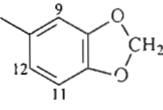
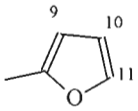
Một điều đặc biệt lí thú mà chúng tôi phát hiện ra là khi ngưng tụ 3-axetyl-7-metoxi-4-methylcumarin(I) với andehit salixylic trong điều kiện phản ứng Claisen-Schmidt chúng tôi đã không nhận được xeton α,β -không no tương ứng như các trường hợp trên, mà là một sản phẩm khác. Với sự giúp đỡ của các phương pháp phổ,

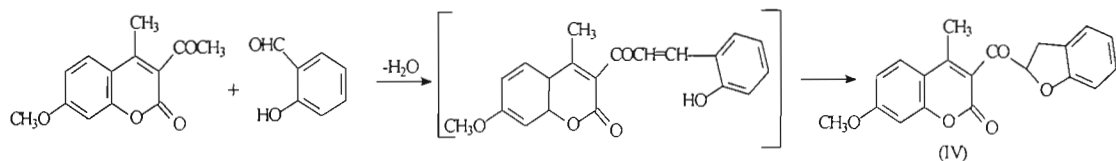
chúng tôi cho rằng sản phẩm đó chính là dẫn xuất chứa vòng 2,3-dihydrobenzofuran. Có lẽ xeton α,β -không no vẫn được tạo thành trung gian, rồi ngay lập tức xảy ra sự cộng hợp đóng vòng của nhóm hidroxi ở vị trí *ortho* với nhóm vinyl để thành sản phẩm kiểu vòng 2,3-dihydrobenzofuran (IV) theo phương trình phản ứng sau đây:

Bảng 2: Dữ kiện phổ $^1\text{H-NMR}$ (trong DMSO) của một số xeton α,β -không no

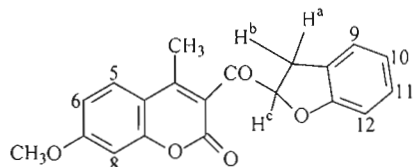


STT III	Ar	Phổ $^1\text{H-NMR}$: δ ppm (J_{Hz})			
		$-\text{CH}^2=\text{CH}^2-$	Các proton: 5,6 và 8	Các proton của vòng Ar	4- CH_3 và 7- OCH_3
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
1		7,41 và 6,95 (16,5)	7,88(1H,d, H_5 , $J_o=9$) 7,01(1H,q, H_6 , $J_o=9$ và $J_m=2,5$) 7,09(1H,d, H_8 , $J_m=2,5$)	7,68(2H,m, H_9 và H_{10} , $J=7,5$ và 2,5) 7,45(2H,m, H_{10} và H_{12} , $J=7,5$ và 2,5) 7,41(1H,m, H_{11} , $J=7,5$ và 2,5)	2,50 (3H,- CH_3) 3,89 (3H, OCH_3)
2		7,34 và 6,94 (16,5)	7,87(1H,d, H_5 , $J_o=9$) 7,02(1H,q, H_6 , $J_o=9$ và $J_m=2,5$) 7,09(1H,d, H_8 , $J_m=2,5$)	7,26(2H,m, H_9 và H_{13} , $J=8$) 7,56(2H,m, H_{10} và H_{12} , $J=8$) 2,45(3H,s, $\text{C}_{11}-\text{CH}_3$)	2,50 (3H,- CH_3) 3,90 (3H, OCH_3)
3		7,41 và 6,95 (16,5)	7,85(1H,d, H_5 , $J_o=9$) 7,02(1H,q, H_6 , $J_o=9$ và $J_m=2,5$) 7,08(1H,d, H_8 , $J_m=2,5$)	7,50(2H,d, H_9 và H_{13} , $J=8,5$) 7,70(2H,d, H_{10} và H_{12} , $J=8,5$)	2,50 (3H,- CH_3) 3,89 (3H, OCH_3)
4		7,42 và 6,93 (16,5)	7,84(1H,d, H_5 , $J_o=9$) 7,01(1H,q, H_6 , $J_o=9$ và $J_m=2,5$) 7,09(1H,d, H_8 , $J_m=2,5$)	7,63(4H,d, H_9 , H_{10} , H_{12} và H_{13} , $J=8$)	2,50 (3H,- CH_3) 3,89 (3H, OCH_3)
7		7,37 và 7,24 (16,5)	7,95(1H,d, H_5 , $J_o=9$) 7,03(1H,q, H_6 , $J_o=9$ và $J_m=2,5$) 7,10(1H,d, H_8 , $J_m=2,5$)	8,08(1H,d, H_{12} , $J=8$) 8,00(1H,d, H_9 , $J=8$) 7,85(1H,m, H_{11} , $J=8$) 7,66(1H,m, H_{10} , $J=8$)	2,50 (3H,- CH_3) 3,89 (3H, OCH_3)
8		7,15 và 6,89 (16,0)	7,15(1H,d, H_5 , $J_o=8$) 7,00(1H,q, $J_o=8$ và $J_m=2,5$) 7,05(1H,d, H_8 , $J_m=2,5$)	7,50(2H,d, H_9 và H_{13} , $J=9$) 6,73(2H,d, H_{10} và H_{12} , $J=9$) 2,98(6H,s, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{CH}_3$)	2,50 (3H,- CH_3) 3,89 (3H, OCH_3)

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
9		7,18 và 6,89 (16,5)	7,84(1H,d,H ₅ ,J ₀ =9) 7,01(1H,q,H ₆ ,J ₀ =9 và J _m =2,5) 7,07(1H,d,H ₈ ,J _m =2,5)	7,51(2H,d,H ₉ và H ₁₃ ,J=8,5) 6,82(2H,d,H ₁₀ và H ₁₂ ,J=8,5) 9,89(1H,OH)	2,50 (3H,-CH ₃) 3,89 (3H,OCH ₃)
10		7,27 và 6,87 (16,5)	7,90(1H,d,H ₅ ,J ₀ =8) 7,02(1H,q,H ₆ ,J ₀ =8 và J _m =2,5) 7,07(1H,d,H ₈ ,J _m =2,5)	7,30(1H,d,H ₉ ,J=2) 7,06(1H,q,H ₁₃ , J=8 và 2) 6,81(1H,d,H ₁₂ ,J=8) 3,88(3H,C ₁₀ -OCH ₃) 9,49(1H,OH)	2,50 (3H,-CH ₃) 3,89 (3H,OCH ₃)
11		7,30 và 6,88 (16,5)	7,90(1H,d,H ₅ ,J ₀ =9) 7,01(1H,q,H ₆ ,J ₀ =9 và J _m =2,5) 7,45(1H,d,H ₈ ,J _m =2,5)	7,08(2H,m,H ₉ và H ₁₁) 6,96(1H,d,H ₁₀ ,J=7,5) 6,08(2H,s,-CH ₂ -)	2,50 (3H,-CH ₃) 3,89 (3H,OCH ₃)
12		7,09 và 6,88 (16,0)	7,83(1H,d,H ₅ ,J ₀ =9) 7,01(1H,q,H ₆ ,J ₀ =9 và J _m =2,5) 7,09(1H,d,H ₈ ,J _m =2,5)	7,83(1H,d,H ₁₁ ,J=2) 6,82(1H,q,H ₉ ,J=3,5) 6,24(1H,q,H ₁₀ ,J=3,5 và 2)	2,50 (3H,s,C ₄ - CH ₃) 3,89 (3H,s,OCH ₃)



Sản phẩm là chất rắn, có điểm chảy 180 - 181°C, thu được với hiệu suất 50%, $R_f = 0,65$ (bản mỏng silicagel. Hệ *n*-hexan:axeton = 4:1 theo thể tích).



Trên phổ cộng hưởng từ proton của nó không thấy có tín hiệu một cặp doublet như của xeton α,β -không no, trong khi đó lại thấy xuất hiện các tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của H_a ở 3,20 ppm ($J = 18$ Hz); H_b ở 3,50 ppm (1H, q, $J=18$ và $J = 5,5$ Hz) và của H_c ở 5,47 ppm với $J = 5,5$ Hz. Ngoài ra, trên phổ vẫn còn có các tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hoá học của các proton khác trong phân tử (δ_{ppm} .

): 6,81 (1H, d, $J = 8$); 7,19 (1H, q, H₆, $J = 8$ và 1,5); 6,97 (1H, d, H₆, $J = 1,5$); 7,65 (1H, q, H₁₂, $J = 18$ và $J = 1,5$); 7,14 (1H, q, H₁₁, $J = 8$ và 1,5); 6,95 (1H, q, H₉, $J = 8$ và 1,5); 6,90 (1H, q, H₁₀, $J = 8$ và 2,5); 3,88 (3H, s, OCH₃); và 1,97 (3H, s, -CH₃). Ở đây các dữ kiện phổ ¹H-NMR của hợp chất này khá giống với dữ kiện phổ ¹H-NMR của vòng pirazolin-3,5-hai lần thế [4].

Để xác định hoạt tính sinh học, chúng tôi đã gửi thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm của các xeton α,β -không no ở Phòng Nghiên cứu vi sinh - Bệnh viện 19-8 Bộ Công an.

Nồng độ chất thử nghiệm: 2,5 mg/1 ml đối với xeton 1, 3, 5, 6, 8 và 11 hoặc 5 mg/1 ml đối với các xeton 2, 4, 9, 10, 12, 13 (dung môi là DMF).

Chủng loại khuẩn và nấm thử nghiệm:

- Cầu khuẩn *Staphylococcus epidermidis* (S.e.): Gr(+).

- Trực khuẩn *Klesiella pneumonia* (K.p.): Gr(-).

- Nấm men *Candida albican* (C.a.).

Kết quả cho thấy hầu hết các xeton α,β không no đều thể hiện hoạt tính kháng khuẩn cả gr(+), gr(-) và nấm men, đặc biệt đối với các xeton 2, 3, 4, 5, 6, 8 và 11.

THỰC NGHIỆM

2,4-Dihydroxiacetophenon, 2-hidroxi-4-metoxiacetophenon và 3-axetyl-7-metoxi-4-metylcumarin được tổng hợp theo tài liệu đã biết [1].

***Phương pháp chung tổng hợp các xeton α,β không no(III₁₋₁₃)**

Cho vào bình cầu đáy tròn 2,32 gam (0,01mol) 3-axetyl-7-metoxi-4-metylcumarin với 0,01 mol andehit thơm tương ứng trong 30 ml clorofom và vài giọt piperidin làm xúc tác. Lắp sinh hàn hồi lưu và đun sôi hỗn hợp phản ứng trong suốt 15 - 20 giờ. Lúc đầu đun nóng, hỗn hợp phản ứng tan hết, sau đó sản phẩm phản ứng hình thành và tách ra ở dạng kết tủa ngay khi đang đun sôi. Khi kết thúc phản ứng, lọc nóng trên phễu Buchner, rửa bằng clorofom nóng, để khô và có thể kết tinh lại từ etanol. Kết quả được giới thiệu ở bảng 1.

***Tổng hợp dẫn xuất (7-metoxi-4-metylcumarinyl-3)(2,3-dihydrobenzofuryl-2)xeton (IV)**

Tiến hành phản ứng tương tự như trên nhưng đi từ 3-axetyl-7-metoxi-4-metylcumarin với

andehit salixylic. Thu được sản phẩm với hiệu suất 50% và có điểm chảy ở 180 - 181°C.

KẾT LUẬN

Bằng phản ứng ngưng tụ của 3-axetyl-7-metoxi-4-metylcumarin với các andehit thơm đã tổng hợp được một dãy các xeton α,β -không no mới (13 hợp chất) và một sản phẩm bất thường là 2-(7-metoxi-4-metylcumarino-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran. Cấu tạo của các sản phẩm được xác định nhờ phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ proton và phổ khối lượng. Hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm của các xeton α,β không no đã được xác định.

Công trình này 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, Trần Quốc Toàn, Nguyễn Đức Chính, Đồng Thị Duyên, Tạp chí Hoá học, T. 47(1), 22 - 28 (2009).
2. Nguyễn Minh Thảo, Đỗ Tiến Dũng, Trần Thu Hường. Tuyển tập các công trình Hội nghị Khoa học và Công nghệ Hoá học Hữu cơ toàn quốc lần thứ tư, Hà Nội-10/2007, tr. 228.
3. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Tuyển tập các công trình Hội nghị Khoa học và Công nghệ Hoá học Hữu cơ toàn quốc lần thứ ba, Hà nội - 11/2005, tr. 235.
4. V. I. Iakovenko, E. T. Oganhiexian, V. P. Zvolinskii, V. F. Zakharov. Khim.- Farm. Zh., T. 10 (11), 97 - 99 (1976) (Tiếng Nga).

Liên hệ: **Nguyễn Minh Thảo**

Khoa Hóa học

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

Đại học Quốc gia Hà Nội

19 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội