

TỔNG HỢP VÀ ĐẶC TRƯNG PHỔ MỘT SỐ AZOMETIN DÂY 5-AMINO-1-ETYL-2-METYLINDOL

**Synthesis and spectral characteristics of some azomethines of
5 - amino - 1 - ethyl - 2-methylindole series.**

Đặng Như Tại, Triệu Quý Hùng

Khoa Hoá học - Đại học KHTN -Đại học Quốc gia Hà Nội.

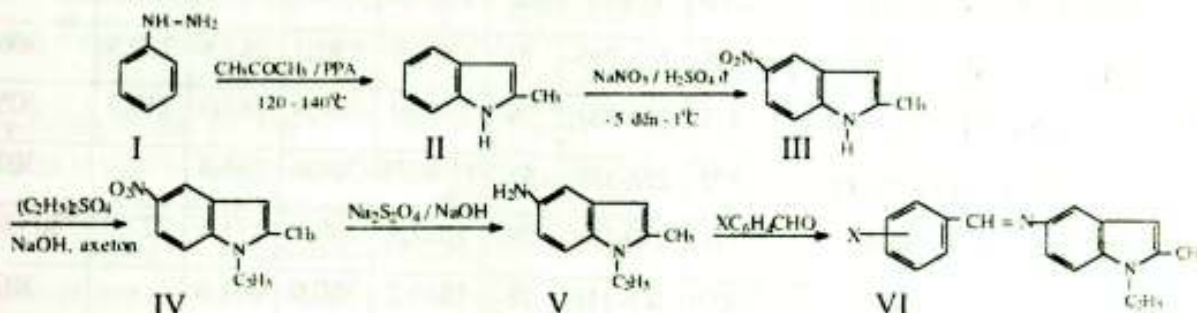
Some new azomethines of 5-amino-1-ethyl-2-methylindole have been synthesized by condensation reaction of this amine with substituted benzaldehydes. The structure of azomethines was determined by IR-, UV- and mass spectra.

MỞ ĐẦU

Azometin (hay bazơ Schiff) là những hợp chất có chứa trong phân tử nhóm azometin $R - CH = N - R'$ (R và R' là gốc ankyl, aryl hoặc hetaryl), nhiều chất có hoạt tính sinh học [1, 2, 3, 4, 5], mặt khác nhóm azometin thuộc loại có khả năng phản ứng cao nên chúng cũng được sử dụng nhiều trong tổng hợp hữu cơ [6]. Một số công trình công bố gần đây cho thấy azometin còn có khả năng ức chế ăn mòn kim loại [7, 8, 9, 10, 11]. Trong bài báo này chúng tôi đề cập đến việc tổng hợp một số azometin dây 5 - amino - 1 - etyl - 2 - metylindol.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.

Sơ đồ phản ứng tổng hợp azometin có thể mô tả như sau:



Phản ứng etyl hoá 5 - nitro - 2 - metylindol (III) được thực hiện bằng cách dùng tác nhân etyl hoá dietyl sunfat trong dung dịch NaOH với dung môi là axeton - nước theo phương pháp mà chúng tôi đã cải tiến trong tổng hợp 5 - nitro - 1,2 - dimetylindol [12]. Hiệu suất phản ứng etyl hoá đạt tới 94%.

Hợp chất 5 - nitro - 1 - etyl - 2- metylindol được khử bằng natri dithionit ($Na_2S_2O_4$) trong dung dịch NaOH. Phản ứng khử hoá dị thể này ít toả nhiệt và đòi hỏi phải giữ nhiệt độ ổn định ở $50^\circ C$. Sục khí HCl khô vào phần chiết toluen đã được làm khô, khi đó chỉ có amin được tách ra dưới dạng muối clorhidrat. Muối này được hoà tan vào nước và kiềm hoá bằng dung dịch NH_3 đặc, amin tách ra ở dạng tự do. 5 - Amino - 1 - etyl - 2- metylindol (V) thu được là chất mới, tinh thể hình kim, màu trắng, $t_m = 66 - 68^\circ C$, dễ tan trong metanol, etanol, axeton. Phổ hồng ngoại có các cực đại hấp thụ đặc trưng của amin bậc một $\nu_{NH}(as) = 3429,2\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{NH}(s) = 3344,3\text{ cm}^{-1}$, $\delta_{NH} = 1625,9\text{ cm}^{-1}$.

Phổ khối lượng cho pic ion phân tử $M^+ = 174$ với cường độ mạnh phù hợp với công thức phân tử $C_{11}H_{14}N_2$. Kết quả này cũng thoả mãn quy tắc "nitơ".

Trên phổ 1H - NMR có các đỉnh của nhóm etyl ($\delta H(CH_3) = 1,3$ ppm (t); $\delta H(CH_2) = 4,12$ ppm (q)), nhóm metyl ở vị trí số 2 $\delta H(CH_3) = 2,37$ ppm (s); và các proton khác: $\delta H_{(1)} = 6,01$ ppm (s); $\delta H_{(4)} = 6,69$ ppm (s); $\delta H_{(5)} = 6,65$ ppm (d); $\delta H_{(7)} = 7,12$ ppm (d).

Các azometin được tổng hợp bằng cách cho 5 - amino - 1- etyl - 2- metylindol phản ứng với các benzandehit thể theo tỷ lệ đẳng phân tử trong etanol khan. Hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu cách thủy trong ba giờ với xúc tác piperidin. Sản phẩm là những chất rắn, có màu từ vàng nhạt, vàng da cam đến đỏ thẫm, có nhiệt độ nóng chảy cao, tan được trong benzen, toluen, nhưng khó tan trong metanol, etanol, axeton, do đó được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách làm lạnh rồi lọc. Tinh chế bằng cách kết tinh lại trong etanol khan.

Kết quả là chúng tôi đã tổng hợp được 9 azometin dãy - 5 - amino - 1- etyl - 2- metylindol. Chúng đều là những chất mới, chưa thấy nói đến trong tài liệu tham khảo.

Các azometin đã được ghi phổ hồng ngoại, phổ tử ngoại, phổ khối lượng và phổ cộng hưởng từ nhân proton.

Bảng 1. Kết quả tổng hợp và phổ của các azometin.

Chất	X. Hợp chất VI	M	t_m , °C	Hiệu suất (%)	Phổ IR $\nu_{C=N}$, cm^{-1}	Phổ tử ngoại, nm			Phổ khối (M^+)
						λ_1	λ_2	λ_3	
VIa	H, $C_{18}H_{18}N_2$	262	158-160	87	1623,28	350,7	271,2	231,2	262
VIb	<i>p</i> -OH, $C_{18}H_{16}N_2O$	278	t_{ph} 210	72	1601,8	341,6	282,4	-	278
VIc	3,4-O ₂ CH ₂ , $C_{19}H_{18}N_2O_2$	306	243-245	70	1598,9	350,0	283,5	229,5	306
VIđ	<i>p</i> -N(CH ₃) ₂ , $C_{20}H_{22}N_2$	305	279-281	76	1595,0	342,0	283,0	219,5	305
VIe	<i>p</i> -NO ₂ , $C_{18}H_{17}N_2O_2$	307	155-157	85	1596,73	397,6	266,0	-	307
VIf	<i>p</i> -Br, $C_{18}H_{17}BrN_2$	341	149-151	79	1627,8	360,5	271,5	227,0	340 và 342
VIg	<i>m</i> -NO ₂ , $C_{18}H_{17}N_2O_2$	307	114-116	78	1617,2	360,0	271,6	-	307
VIh	<i>p</i> -Cl, $C_{18}H_{17}ClN_2$	296,5	150-152	71	1620,85	353,8	278,4	-	296 và 298
VIi	<i>p</i> -OCH ₃ , $C_{19}H_{20}N_2O$	292	130-132	80	1625,59	343,2	280,8	-	292

M: Khối lượng phân tử; t_m : nhiệt độ nóng chảy; t_{ph} : nhiệt độ phân huỷ, IR: phổ hồng ngoại.

Phổ hồng ngoại của các azometin luôn xuất hiện cực đại hấp thụ trong vùng 1595,0 - 1627,8 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hoá trị của liên kết azometin - CH = N -. Ngoài ra trong phổ hồng ngoại ứng với từng hợp chất khác nhau còn xuất hiện các cực đại hấp thụ đặc trưng cho các nhóm thế khác nhau. Thí dụ trong các azometin có chứa nhóm thế nitro, trên phổ xuất hiện các cực đại hấp thụ ở vùng từ 1325,25 - 1350,1 cm^{-1} và 1512,49 - 1527,5 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hoá trị đối xứng và phản đối xứng của nhóm này.

Trong phổ tử ngoại của các azometin trên có ba cực đại hấp thụ như thường thấy ở các azometin thơm: $\lambda_1 = 341,6 - 397,6$ nm (dải K); $\lambda_2 = 266 - 283,5$ nm (dải B); $\lambda_3 = 219,5 - 231,2$ nm (dải E).

Dải hấp thụ sóng dài λ_1 (dải K) tương ứng với bước nhảy electron $\pi - \pi^*$, đặc trưng cho sự liên hợp toàn phân tử azometin. Dải này khá nhạy đối với sự thay đổi các nhóm thế ở nhân thơm benzen - andehit: khi thay thế nguyên tử hydro bằng các nhóm thế khác nhau thì vị trí của cực đại hấp thụ này cũng bị xê dịch: các nhóm thế hút electron (có hiệu ứng -C hay -I > +C) như -NO₂, -Br gây nên sự chuyển dịch của cực đại sóng dài K về phía bước sóng dài hơn (chuyển dịch batocrom), còn các nhóm thế đẩy electron (có hiệu ứng +I, +C hay +C > -I) như -OH; 3,4 - O₂CH₂; -N(CH₃)₂ thì lại làm cho cực đại hấp thụ của dải K chuyển dịch về phía bước sóng ngắn hơn (chuyển dịch hipsocrom). Các chuyển dịch trên biểu hiện khá rõ nét: $\Delta\lambda = 3,1 - 46,9$ nm đối với chuyển dịch batocrom và $\Delta\lambda = 7,5 - 9,1$ nm đối với chuyển dịch hipsocrom.

Dải B (cực đại hấp thụ λ_2) nằm trong vùng 266 - 283,5 nm có lẽ đặc trưng cho bước nhảy electron $\pi - \pi^*$ của hệ liên hợp gồm nhân benzen của cấu phần andehit và nhóm liên kết azometin. Sự thay đổi các nhóm thế hút electron ở trong nhân thơm benzen ít làm thay đổi vị trí của cực đại hấp thụ λ_2 này ($\Delta\lambda = 0,3 - 7,2$ nm), nhưng sự thay đổi các nhóm thế đẩy electron lại làm thay đổi đáng kể vị trí cực đại hấp thụ này ($\Delta\lambda = 9,6 - 11,8$ nm). Ở đây nguyên nhân chính là do nhóm thế đẩy electron đã làm tăng cao mật độ electron ở trong nhân thơm benzen.

Vị trí của cực đại hấp thụ λ_3 (dải E) ít thay đổi khi thay đổi nhóm thế ở nhân benzen của cấu phần andehit của phân tử azometin. Có lẽ dải này đặc trưng cho bước nhảy electron $\pi - \pi^*$ của hệ liên hợp ($n - \pi$) gồm các electron π của nhân indol và cặp electron không phân chia ở nguyên tử N của liên kết azometin.

Trên phổ khối lượng của các azometin đều xuất hiện pic ion phân tử M⁺. Với VIf tỉ lệ cường độ hai pic (M + 2)⁺/M⁺ là 101% phù hợp với tỉ lệ đồng vị ⁸¹Br / ⁷⁹Br trong tự nhiên là 97,9%. Kết quả này khẳng định sự có mặt của một nguyên tử Br trong phân tử. Các azometin khác có số khối của ion M⁺ đều phù hợp với qui tắc "nitơ".

Trong số các azometin tổng hợp được, một số azometin được ghi phổ cộng hưởng từ nhân proton (VIa, VIe, VIIi).

Bảng 2. Kết quả ghi phổ cộng hưởng từ nhân proton của azometin.

Chất	Phổ cộng hưởng từ nhân proton
VIa	$\delta H (-CH=N-) = 8,68$ ppm (s). Nhóm etyl: $\delta H (CH_3) = 1,40$ ppm (t); $\delta H (CH_2) = 4,28$ ppm (q). $\delta H (CH_2$ ở vị trí số 2 của vòng indol) = 2,48 ppm (s). $\delta H (H$ ở vị trí số 3 của vòng indol) = 6,27 ppm (s). Tổng số nguyên tử H tính trên phổ là 18.
VIe	$\delta H (-CH=N-) = 8,82$ ppm (s). Nhóm etyl: $\delta H (CH_3) = 1,41$ ppm (t); $\delta H (CH_2) = 4,25$ ppm (q). $\delta H (CH_2$ ở vị trí số 2 của vòng indol) = 2,48 ppm (s). $\delta H (H$ ở vị trí số 3 của vòng indol) = 6,29 ppm (s). Tổng số nguyên tử H tính trên phổ là 17.
VIIi	$\delta H (-CH=N-) = 8,58$ ppm (s). $\delta H (CH_3O) = 3,91$ ppm (s). Nhóm etyl: $\delta H (CH_3) = 1,39$ ppm (t); $\delta H (CH_2) = 4,27$ ppm (q). $\delta H (CH_2$ ở vị trí số 2 của vòng indol) = 2,47 ppm (s). $\delta H (H$ ở vị trí số 3 của vòng indol) = 6,25 ppm (s). Tổng số nguyên tử H tính trên phổ là 20.

Như vậy, căn cứ vào phổ hồng ngoại, phổ tử ngoại, phổ khối lượng và đặc biệt là phổ cộng hưởng từ nhân proton có thể kết luận rằng các azometin được tổng hợp có công thức như dự kiến.

THỰC NGHIỆM

1. Tổng hợp 5 - nitro - 1- etyl - 2- metylindol (IV).

Hoà tan 5,29 gam (0,03 mol) 5 - nitro - 2- metylindol (III) vào 36 ml axeton trong bình cầu 100 ml có lắp máy khuấy. Thêm vào đó dung dịch nước bão hoà của 6 gam NaOH. Sau đó nhỏ giọt từ từ 9,3 gam (0,06 mol) dietyl sunfat trong khoảng 5 phút. Khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng 2 giờ kết hợp với đun hồi lưu cách thuỷ. Pha loãng hỗn hợp sau phản ứng bằng nước đến 4 lần về thể tích, lọc kết tủa màu vàng, rửa sạch bằng nước và làm khô. Kết tinh lại sản phẩm từ hỗn hợp metanol - nước (3 : 1 theo thể tích). Hiệu suất 8 gam (94%).

D_m : 118 - 120°C. Phổ IR: $\nu_{NO_2}(as) = 1515,9 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NO_2}(s) = 1323,1 \text{ cm}^{-1}$. Phổ MS: $M^+ = 204$. Phổ 1H - NMR: Nhóm etyl ở vị trí số 1 ($\delta_{H(CH_3)} = 1,40 \text{ ppm (t)}$; $\delta_{H(CH_2)} = 4,28 \text{ ppm (q)}$); Nhóm metyl ở vị trí số 2 $\delta_{H(CH_3)} = 2,5 \text{ ppm (s)}$; $\delta_H(3) = 6,45 \text{ ppm (s)}$; $\delta_H(4) = 8,41 \text{ ppm (s)}$; $\delta_H(6) = 8,04 \text{ ppm (d)}$; $\delta_H(7) = 7,47 \text{ ppm (d)}$.

2. Tổng hợp 5 - amino - 1- etyl - 2 - metylindol (V).

Nhỏ từ từ dung dịch của 31 gam natri dithionit $Na_2S_2O_4$ (hàm lượng 80%) trong 180 ml dung dịch nước của 6 gam NaOH vào dung dịch của 4,6 gam 5 - nitro - 1- etyl - 2- metylindol (IV) trong 90 ml toluen. Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng trong bình cầu 500 ml ở 50°C trong 3 giờ. Tách lớp toluen bằng phễu chiết, rửa sạch kiềm bằng nước cất. Sục khí HCl khô vào lớp dịch toluen đã được làm lạnh tới 0°C cho tới khi kết tủa tách ra hoàn toàn. Lọc kết tủa, để khô trong không khí, hoà tan vào một lượng nước tối thiểu, lọc nóng với than hoạt tính, làm lạnh và trung hoà bằng dung dịch NH_3 đặc, lọc thu sản phẩm. Kết tinh lại amin trong nước. Hiệu suất 2,1 gam (53%).

D_m : 66 - 68°C. Phổ IR: $\nu_{NH_2}(as) = 3429,2 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH_2}(s) = 3344,3 \text{ cm}^{-1}$; $\delta_{NH} = 1625,9 \text{ cm}^{-1}$. Phổ MS: $M^+ = 174$. Phổ 1H - NMR: Nhóm etyl ở vị trí số 1 ($\delta_{H(CH_3)} = 1,3 \text{ ppm (t)}$; $\delta_{H(CH_2)} = 4,12 \text{ ppm (q)}$); Nhóm metyl ở vị trí số 2 $\delta_{H(CH_3)} = 2,37 \text{ ppm (s)}$; $\delta_H(3) = 6,01 \text{ ppm (s)}$; $\delta_H(4) = 6,69 \text{ ppm (s)}$; $\delta_H(6) = 6,65 \text{ ppm (d)}$; $\delta_H(7) = 7,12 \text{ ppm (d)}$.

3. Tổng hợp các azometin dây 5 - amino - 1- etyl - 2 - metylindol (VI).

Chúng tôi tổng hợp các azometin bằng phương pháp kinh điển: ngưng tụ amin bậc 1 với andehit theo tỷ lệ đẳng phân tử trong etanol khan. Cơ chế của phản ứng này đã được nói đến trong tài liệu [13].

Quy trình chung như sau: "Cho 0,004 mol andehit; 0,004 mol amin và 25 ml etanol tuyệt đối vào bình cầu 50 ml có lắp sinh hàn hồi lưu. Thêm 1 - 2 giọt xúc tác piperidin và đun cách thuỷ cho hỗn hợp sôi đều. Sau 3 giờ thì ngừng đun. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng. Lọc lấy kết tủa tách ra, rửa lại 2 lần bằng metanol lạnh. Kết tinh lại sản phẩm từ etanol tuyệt đối".

Vận dụng quy trình trên chúng tôi đã tổng hợp được 9 azometin (xem Bảng 1).

KẾT LUẬN

- Lần đầu tiên tìm điều kiện thích hợp tổng hợp 5 - nitro - 1 - etyl - 2- metylindol và 5 - amino- 1 - etyl - 2- metylindol là những hợp chất mới. Sản phẩm được kiểm tra bằng ghi phổ hồng ngoại, phổ khối lượng và phổ cộng hưởng từ nhân proton.

- Đã tổng hợp được 9 azometin dãy 5 - amino - 1 - etyl - 2- metylindol đều là những chất mới chưa thấy nói đến trong tài liệu tham khảo. Cấu trúc của các azometin được khẳng định nhờ ghi phổ hồng ngoại, phổ tử ngoại, phổ khối lượng và phổ cộng hưởng từ nhân proton.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. E. Czerwinska, Z. Eckstein, R. Kowalik, H. Kreywicka, E. Zwierz, **Dissertations Pharm.**, **15**, 369 (1964), C. A., **61** 30076, (1964).
2. Y. Ohtsuka, Jap.Pat., 75. 157. 320 (1974), C. A., **84**, 164.498d, (1976).
3. S. M. Sondhi, R. S. Sharma, N. K. Ralhan, Ind. J. Chem., **14B**, 633 (1976).
4. Т.И. Мацкевич, Е.П. Траилина, Д.С. Набоков, ДАН СССР, **190**, 104 (1970)
5. В.И. Павский, Н.А. Каба, А.Е. Липкин, В.А. Терентьев, ХГС, No.8, 1043 (1977).
6. Н.С. Козлов, 5,6 - Бензохинолины, Изд. "Наука и техника", Минск 1970, 33.
7. А.П. Доня, В.И. Брачун, М.К. Пактер, М.А. Шалимова, Антикоррозионная активность Замещенных по анилиновому кольцу оснований Шиффа, Защита металлов, 33(4), стр. 418-421 (1997).
8. Abon-El-Wafer, H. M. Moustafa, **Schiff's base on the dissolution rate of brass in nitric acid solution**. Bull. Electrochem, **6** (10), 811-13. (1990), C.A., **114**, 251979t (1991).
9. M. N. Desai, M. B. Desai, C. B. Shan, S. M. Desai, **Schiff base as corrosion inhibitor for mild steel in hydrochloric acid solutions**. Corrosion Sci. **26**, p. 827 (1986); C. A., **105**, 234 448r (1986).
10. S. L. Li, H. Y. Ma, S. B. Lei, R. Yu and S. H. Chen., **Corrosion**, **54**, No. 12, p. 947 (1998).
11. N. V. Ngọc, T. Am, P. D. Nam, D. N. Tai, T. T. Van, N. D. Thanh, L. X. Que., **Investigation of copper corrosion inhibition of four Schiff base of 5 - amino benzothiazole series**. Proceedings of the 11th Asian - pacific corrosion control conference., 1-5 November, Ho Chi Minh City, Vietnam. **1999**, Vol 2, p. 906 -910.
12. Phạm Duy Nam. **Luận án Thạc sĩ khoa học hoá học**. Hà Nội 1999, tr. 24.
13. Phan Tống Sơn, Trần Quốc Sơn, Đặng Như Tại. **Cơ sở hoá học hữu cơ**. T. 2. Nxb. Đại học và trung học chuyên nghiệp, Hà Nội 1980, tr. 107.