

TỔNG HỢP VÀ NGHIÊN CỨU HIDRAZIT 2 - METYLQUINOLIN - 4 - CACBOXYLIC N - THỂ

Trần Quốc Sơn, Nguyễn Bình Long, Phạm Thị Thu Hà

Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

Abstract

Several *N*-(arylmethyliden)- and *N*-(hetarylmethyliden)hydrazides of 2-methylquinoline-4-carboxylic acid have been prepared starting from isatin and acetone, followed by esterification, hydrazinolysis and then by condensation with aromatic and heterocyclic aldehydes or ketones.

Their UV, IR, ¹H-NMR spectra and mass spectra were investigated. Some synthesized compounds exhibit bactericidal and fungicidal activity.

Hidrazit của axit 2-aryl- và 2-hetarylquinolin-4-cacboxylic được nhiều người quan tâm [1, 2, 3]. Hidrazit 2-metylquinolin-4-cacboxylic chỉ được đề cập đến về mặt tổng hợp đơn thuần [1, 4] và về hoạt tính sinh học [5]. Bài này trình bày kết quả tổng hợp có hệ thống dẫn xuất N-thể của hidrazit 2-metylquinolin-4-cacboxylic và khảo sát bằng phương pháp phổ.

Axit 2-metylquinolin-4-cacboxylic được tổng hợp từ isatin và axeton theo phương pháp Pfitzinger. Sau khi este hoá và hidrazit hoá đã tiến hành ngưng tụ hidrazit với các andehit và metylxeton chứa vòng thơm có các nhóm thế khác nhau và dị vòng thơm có dị tử khác nhau. Kết quả tổng hợp hidrazit N-thể được trình bày ở bảng 1.

Khi thực hiện phản ứng Pfitzinger, đã khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ mol isatin: axeton, nồng độ kiềm và thời gian phản ứng. Kết quả cho thấy nếu dùng dư axeton với tỉ lệ mol 1:14 thì chỉ cần kiềm 20% và đun hồi lưu 8 giờ đã đạt hiệu suất 75%. Nếu dùng tỉ lệ mol thấp thì phải dùng kiềm đặc và đun rất lâu.

Phản ứng este hoá được thực hiện với etanol và propan-1-ol; cả hai este thu được đều dễ dàng phản ứng với hidrazin 80% cho hidrazit hiệu suất cao.

Phản ứng ngưng tụ hidrazit 2-metylquinolin-4-cacboxylic với andehit và metylxeton được thực hiện theo hai cách: đun hồi lưu trong etanol [6] và đun hồi lưu trong toluen có dùng ống tách nước Dean-Stark.

Các hidrazit N-thể tổng hợp được đều là những chất rắn, có màu từ trắng đến vàng, nóng chảy ở trên 200°C, tức là cao hơn *t_m* của hidrazit chưa thế (181°C). Các kết quả phân tích nguyên tố (x. bảng 2) đều phù hợp với tính toán theo công thức.

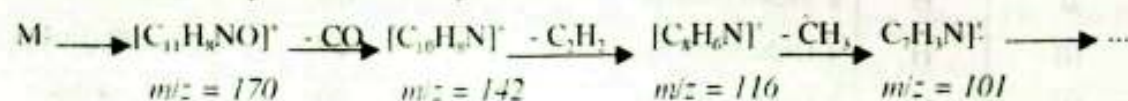
Bảng 1**Hidrazit N-thế của axit 2-metylquinolin -4-cacboxylic****Hr-CO-NH-N = CRAr, Hr = 2-metyl-4-quinolyl**

Hợp chất	R	Ar	Hiệu suất, %	$t_{nc}^{\circ}C$ (dm)
I	H	Phenyl	86,5	205,5 (DMF)
II	H	4-Metoxiphenyl	94	228,5 (Toluen)
III	H	4-Hidroxiiphenyl	89	p.h.290 (Etanol)
IV	H	2-Hidroxiiphenyl	90	261 (DMF)
V	H	4-Hidroxi-3-metoxiphenyl	88	227 (DMF)
VI	H	3,4-Metylendioxiiphenyl	92	218,5 (Etanol)
VII	H	4-Đimetylaminophenyl	93	233,5 (DMF)
VIII	H	4-Nitrophenyl	91	275 (DMF)
IX	H	3-Nitrophenyl	90	251 (DMF)
X	H	2-Furyl	84	193 (Etanol)
XI	H	2-Thienyl	81	241 (Dioxan)
XII	H	6-Quinolyl	87	234 (Etanol)
XIII	H	8-Quinolyl	85	220 (Etanol)
XIV	CH ₃	Phenyl	92	245,5 (DMF)
XV	CH ₃	4-Metoxiphenyl	90	235 (DMF)
XVI	CH ₃	4-Aminophenyl	63	288 (DMF)
XVII	CH ₃	4-Bromophenyl	91	242 (DMF)
XVIII	CH ₃	4-Nitrophenyl	94	245 (DMF)
XIX	CH ₃	3-Nitrophenyl	90	242 (DMF)
XX	CH ₃	2-Furyl	85	217 (Etanol)

Bảng 2**Một số kết quả phân tích nguyên tố và phổ khối lượng**

Hợp chất	Công thức	%N		Phổ khối lượng, m/z M ⁺ và các mảnh khác								
		tính được	đo được									
I	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O	14,52	14,31	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	13,16	13,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VIII	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃	16,76	17,22	334	304	186	170	142	115	101	75	-
XII	C ₂₁ H ₁₄ N ₄ O	16,47	17,03	340	-	186	170	142	115	101	75	-
XV	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	12,61	13,09	333	318	304	170	142	115	101	75	-
XVII	C ₁₉ H ₁₆ BrN ₃ O	10,97	10,72	383,381	368	303	170	142	115	101	75	-
XVIII	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₁	16,09	16,55	348	333	303	170	142	115	101	75	-

Khảo sát phổ khối lượng của các hidrazit N-thế đã tìm thấy M⁺ phù hợp với kết quả tính M theo công thức, và phù hợp với "quy tắc nitơ". So sánh cường độ tương đối của cụm pic phân tử đối với hợp chất XVII đã xác nhận sự có mặt của một nguyên tử brom trong phân tử. Trên phổ đồ MS của các hidrazit có những pic đặc trưng cho các mảnh ion mà tất cả các hidrazit được khảo sát đều tạo ra theo sơ đồ:



Ngoài ra, trên phổ đồ của từng hidrazit còn có những pic riêng xuất hiện do sự tách CH₃ ở nhóm imin và do sự tách nhóm thế (Br, OCH₃, NO₂,...) trong vòng benzen.

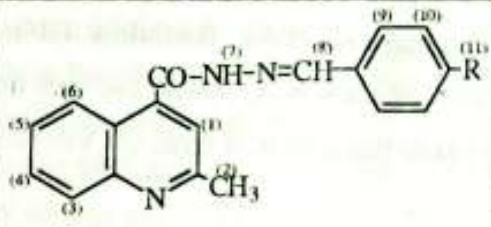
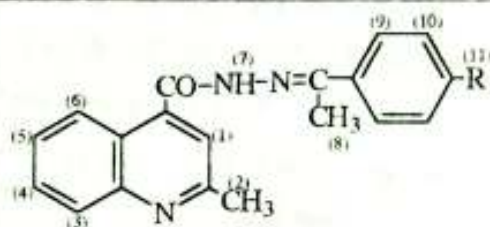
Bảng 3 Một số dữ liệu về phổ tử ngoại và phổ hồng ngoại

Hợp chất	Phổ tử ngoại, nm		Phổ hồng ngoại, cm ⁻¹				
	λ_1	λ_2	$\nu_{C=O}$	ν_{C-N}	ν_{C-H} thơm	ν_{C-H} no	ν_{N-H}
I	293	244	1648	-	3031	2952	3183
II	311	243	1649	1607	3046	2966	3210
III	325	299; 232	1630	1600	3080	2999	3163
IV	322	285; 230	1683	1608	3080	2965	3158
V	322	290; 233	1669	1610	3026	2930	3187
VI	324	292; 233	1670	1625	3024	2855	3166
VII	357	321; 234	1676	1612	3019	2898	3174
VIII	321	230	1657	-	3014	2840	3176
IX	291	234	1696	1600	3030	2959	3147
X	310	232	1654	1610	3060	2910	3209
XI	319	232	1647	-	3037	2950	3187
XII	314	234	1663	1620	3031	2867	3172
XIII	321	231	1651	1612	3056	2961	3157
XIV	281	241	1668	1645	3011	2814	3216
XV	295	237	1666	1650	3051	2960	3208
XVI	319	252; 224	1656	1630	3066	2910	3201
XVII	292	238	1668	1634	3055	2840	3222
XVIII	319	229	1657	1610	3062	2842	3179
XIX	294	232	1662	1610	3083	2905	3193
XX	305	230	1665	1647	3035	2910	3215

Phổ electron của các hidrazit N-thế khác với hidrazit chưa thế về dạng phổ và vị trí của $\lambda_{\max}$ sóng dài. Hầu hết phổ đồ của hidrazit N-thế có 2 cực đại chính, trong đó cực đại sóng dài biến đổi rất nhiều theo bản chất của nhóm thế trong vòng benzen, và chừng mực nào đó có sự phụ thuộc giữa $\lambda_{\max}$ và hằng số σ của nhóm thế (so sánh I, II, III, VII và XIV, XV, XVI, XVII, XVIII). Khi thay đổi Ar từ phenyl sang 2-furyl và 2-thienyl (so sánh I với X, XI và XIV với XX) dẫn tới sự chuyển dịch batocrom 17-26nm; thay phenyl bằng quinolyl gây hiệu ứng batocrom 21-28nm, hiệu ứng đó của 8-quinolyl mạnh hơn của 6-quinolyl (so sánh I với XII, XIII).

Phổ IR của các chất tổng hợp được đều có pic khá mạnh trong vùng 1650 - 1700 cm^{-1} đặc trưng cho dao động $\gamma_{\text{C=O}}$. Dao động $\gamma_{\text{C=N}}$ xuất hiện ở vùng 1600-1630 cm^{-1} . Liên kết N-H của nhóm -CO-NH- được nhận ra bằng pic ở 3170-3220 cm^{-1} . Ngoài ra còn có các pic đặc trưng cho $\gamma_{\text{C-H}}$ thơm (3020-3080 cm^{-1}), $\gamma_{\text{C-H}}$ no (2845-2960 cm^{-1}) và dao động của các nhóm thế.

Bảng 4 Một số dữ liệu về phổ $^1\text{H-NMR}$

Proton					
	R = H	R = OCH ₃	R = NO ₂	R = OCH ₃	R = Br
H ⁽¹⁾	7,65	7,60	7,65	7,63	7,65
H ⁽²⁾	2,72	2,71	2,73	2,69	2,71
H ⁽⁷⁾	12,18	12,03	12,48	11,19	11,34
H ⁽⁸⁾	8,35	8,28	8,44	2,29	2,31
H ⁽⁹⁾	7,78	7,71	8,02	7,03	7,08
H ⁽¹⁰⁾	7,49	7,05	8,34	6,69	7,35
H ⁽¹¹⁾	7,25	3,75	-	3,74	-

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của các hidrazit N-thế xuất hiện đầy đủ các tín hiệu cho tất cả các proton có mặt trong phân tử (x. bảng 4). Những tín hiệu chịu ảnh hưởng rõ rệt của

phần thế ở vị trí para trong vòng benzen là δ của các proton ở các nhóm -NH- (hidrazit) 11.19 và 12.48ppm; =CH-(imin) 8.28-8.44ppm và ở vòng thơm.

Bảng 5 Hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm

Hợp chất	Nồng độ ức chế tối thiểu MIC (µg/ml) đối với từng loại khuẩn và nấm						
	EC	PA	BS	SA	AN	FO	CA
I	-	25	-	-	-	25	50
VIII	-	-	-	-	-	-	-
IX	-	50	25	-	-	-	-
X	-	-	-	-	-	-	-
XI	-	-	-	-	-	100	-
XII	-	50	50	-	-	50	-
XIII	50	-	-	50	-	50	50

Như vậy, các kết quả phân tích nguyên tố và khảo sát bằng các phổ UV, IR, ¹HNMR và MS đã khẳng định cấu tạo của các hidrazit N-thế tổng hợp được.

Hidrazit 2-metylquinolin-4-carboxylic và một số dẫn xuất N-thế đã được khảo sát về hoạt tính kháng khuẩn (gram dương và gram âm) và kháng nấm (nấm mốc và nấm men), trên các đối tượng E.coli (EC), P.aeruginosa (PA), B.subtillis (BS), S.aureus (SA), Asp.niger (AN), F.oxysporum (FO) và C.albicans (CA). Đa số các chất được khảo sát đều thể hiện hoạt tính đối với một số loại khuẩn hay nấm nhất định, trừ VIII và X (xem bảng 5).

Kết luận

Đã tổng hợp được một dãy N-(arylmetyliden)- và N-(hetarylmetyliden)-hidrazit 2-metylquinolin-4-carboxylic.

Đã khảo sát phổ UV, IR, ¹HNMR, MS và thăm dò hoạt tính kháng khuẩn-kháng nấm của các chất tổng hợp được.

Tài liệu tham khảo

- [1] Belenskaya R.S.,... Khim. Farm. Zh. 1975, 9(7), 13-17.
- [2] Bohemoslov, Acta Fac. Pharm. 1965, 10, 49-63, CA 64: 12639e.
- [3] Nguyễn Mạnh Thảo. Luận án TSKH. Hà Nội 1994.
- [4] Roushdi I.M.,... Pharmazie, 1973, 28 (5), 297-300.
- [5] Badry F.L., CA 100 : 174637m.
- [6] Nguyễn Văn Tông, Trần Quốc Sơn, Nguyễn Xuân Giang. Tạp chí hoá học, T 21, tr. 8-12, 1983.

Công trình này được sự hỗ trợ của chương trình NCCB trong lĩnh vực KHIN.