

Nghiên cứu phản ứng của 8-axetyl-7-hidroxi-4-metylcumarin với các andêhit thơm

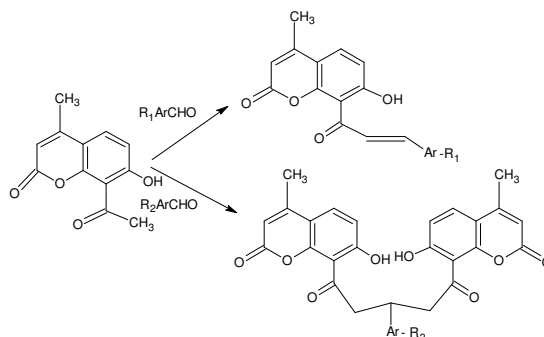
Nguyễn Minh Thảo*, Đỗ Tiến Dũng, Nguyễn Xuân Tứ, Nguyễn Thị Thu Trang

Khoa Hoá, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN, 19 Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 28 tháng 6 năm 2006

Tóm tắt. Trong quá trình nghiên cứu phản ứng của 8-axetyl-7-hidroxi-4-metyl cumarin với các andêhit thơm chúng tôi không những đã thu được sản phẩm là các xeton – α,β -không no mà còn thu được các sản phẩm của phản ứng Michael. Sản phẩm của phản ứng là tùy thuộc vào đặc điểm của nhóm thế có mặt trong các andêhit thơm. Các sản phẩm thu được đã được chứng minh qua các dữ kiện phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ proton và phổ khối lượng

Trong tài liệu tham khảo [1] và trong một số công trình trước đây [2,3], chúng tôi đã thông báo về sự tổng hợp 8-axetyl-7-hidroxi-4-metyl cumarin và phản ứng ngưng tụ của nó với các andêhit thơm để tạo ra các xeton – α,β -không no. Ở bài báo này chúng tôi dự định tiếp tục phát triển phương hướng đó, nhưng thực tế chúng tôi đã tìm thấy rằng ngoài các xeton – α,β -không no bình thường, phản ứng còn tạo ra các sản phẩm theo kiểu của phản ứng Michael, tùy thuộc vào bản chất nhóm thế trong vòng thơm của hợp phần andêhit:



R1: Nhóm thế đẩy e.

R2: Nhóm thế hút e.

Đối với các andêhit thơm không có nhóm hút electron trong phân tử (p-dimetylaminobenzandêhit, salixylandêhit, piperonandêhit và furfural) phản ứng chỉ đơn thuần dẫn tới sự tạo thành các xeton – α,β -không no (I₁₋₄). Kết quả được giới thiệu ở bảng 1.

* Tác giả liên hệ. ĐT: 84-4-38261853.
E-mail: nguyenminhthao@yahoo.com

Bảng 1. Các xeton - α,β - không no (I_{1-4})

STT (I)	R_1Ar	T_{nc}^o (oC)	R_f^*	HS %	Phổ IR, cm^{-1}				M^+ (m/z)	M
					ν_{OH}	ν_{CO} Lacton	ν_{CO} Xeton	$\delta_{CH=}$		
1	p-Dimetylaminophenyl	218-220	0,89	63	3437	1714	1610	950	349	349
2	o-Hidroxiophenyl	236-238	0,83	57	3392	1723	1615	943		
3	3,4-Dioximetilenphenyl	237-239	0,87	47	3520	1728	1629	970	350	350
4	Furyl-2	168-170	0,82	43	3457	1750	1631	974		

(Bản mỏng silicagen, hệ dung môi cloroform: etylaxetat 5:1).

Trên phổ hồng ngoại của các xeton - α,β - không no nhận được các vạch đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm OH phenol ở 3392 – 3520 cm^{-1} , của nhóm CO lacton ở vùng 1714-1750 cm^{-1} , của nhóm CO liên hợp ở 1610- 1631 cm^{-1} , và đặc biệt có vạch đặc trưng cho dao động biến dạng không phẳng của nhóm trans-vinyl ở 943- 974 cm^{-1} .

Trên phổ cộng hưởng từ proton của hai (I_1 và I_2) trong số 4 xeton- α,β - không no đều thấy mất đi tín hiệu của các proton trong nhóm CH_3 -axetyl trong khi đó lại thấy xuất hiện tín hiệu của một cặp vạch đôi 7,23 – 7,27 và 7,04 – 7,90 ppm có dạng hiệu ứng mái nhà với hằng số tương tác spin – spin $J=16Hz$, nói lên cấu hình trans của nhóm vinyl. Ngoài ra trên phổ còn có các tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hoá học của các proton khác trong phân tử.

Phổ khối lượng của 2 xeton I_1 và I_3 đều cho pic ion phân tử có số khối trùng với phân tử

khối của phân tử (M^+ của $I_1 = 349$, M^+ của $I_3 = 350$).

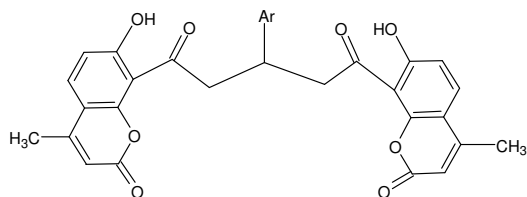
Đối với benzandehit và các andehit dãy benzen có nhóm hút electron (p-clobenzandehit, p-nitrobenzandehit và m-nitrobenzandehit) thì sản phẩm nhận được theo kiểu phản ứng Michael, nghĩa là lúc đầu một phân tử methylxeton phản ứng với một phân tử andehit tạo ra phân tử xeton - α,β - không no, tiếp theo một phân tử methylxeton thứ hai cộng hợp vào nối đôi của xeton - α,β - không no để cuối cùng tạo ra sản phẩm theo kiểu phản ứng Michael. ở đây có lẽ do ảnh hưởng của nhóm hút electron làm cho khả năng cộng hợp của các cacbanion (nhóm methylxeton trong môi trường bazơ) vào nhóm andehit tăng lên, do vậy phản ứng không dừng ở sự tạo thành xeton - α,β - không no đơn thuần. Kết quả được giới thiệu ở bảng 2.

Bảng 2. Các sản phẩm của phản ứng Michael

STT (II)	R_2Ar	T_{nc}^o (oC)	R_f^*	HS %	Phổ IR, cm^{-1}			
					ν_{OH}	ν_{CO} Lacton	ν_{CO} Xeton	Nhóm khác
1	Phenyl	238-240	0,68	0,42	3470	1725	1627	
2	p-Clophenyl	211-213	0,75	0,36	3430	1734	1619	
3	p-Nitrophenyl	243-244	0,78	0,53	3530	1740	1621	1517, 1347 (NO_2)
4	m-Nitrophenyl	221-223	0,76	0,48	3390	1727	1629	1530, 1345 (NO_2)

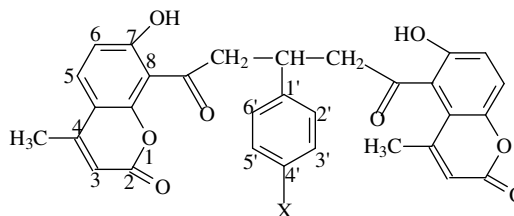
(Bản mỏng silicagen, hệ dung môi cloroform: etylaxetat 5:1).

Trên phổ cộng hưởng từ proton của hai (II_2 và II_3) trong số bốn hợp chất cho thấy mất đi tín hiệu của nhóm CH_3 axetyl và cũng không có tín hiệu hai vạch đôi của nhóm trans-vinyl như các xeton - α,β - không no. Mặt khác lại xuất hiện tín hiệu ở 3,62-3,85 ppm của 4H và 3,93-4,21 ppm của 1H. Điều này cho thấy sản phẩm có cấu tạo như sau:



Với công thức này thì phổ cộng hưởng từ hoàn toàn phù hợp và giải thích được hầu hết được các pic, đặc biệt giải thích hợp lý được các đỉnh trong vùng 3,4- 4,3 ppm.

Bảng 3. Các tín hiệu đặc trưng trong phổ 1H - NMR của II_2 và II_3



STT	X	δ -ppm(Số proton, J-Hz)
1	Cl	2.43s(6H- CH_3); 3.62d(4H- CH_2); 3.93(1H-CH); 6.12(2H- C_3); 6.88d(2H- C_5 ;9); 7.23d(2H- C_2 , C_6 ;8.5); 7.37d(2H- C_3 , C_4 ;8.5); 7.65d(2H- C_6 ;9); 13.20s(2H-OH).
2	NO_2	2.41s(6H- CH_3); 3.45(4H- CH_2); 4.21(1H-CH); 6.15(2H- C_3); 6.86d(2H- C_5 ;9); 7.55d(2H- C_2 , C_5 ;8.5); 8.0d(2H- C_3 , C_5 ;9); 11.12s(2H-OH).

Để khẳng định thêm cấu trúc của sản phẩm chúng tôi đã tiến hành ghi phổ khối của chất với hợp phần andehit là p-nitro benzandehit (II_3). Trên phổ khối chụp ở dạng LC-MS cho thấy pic ion phân tử dạng $[M+H]^+=570$ và $[M-H]^+=568$, từ đó suy ra khối lượng phân tử là 569 và hoàn toàn phù hợp với công thức dự đoán. Các pic ion mảnh có số khối tương ứng đều phù hợp với sơ đồ phân mảnh của hợp chất dự kiến.

Từ các dữ kiện phổ như vậy có thể tin tưởng rằng các sản phẩm nhận được là đúng với cấu tạo.

Với các xeton- α,β -không no tổng hợp được (I_{1-4}), đã tiến hành thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn đối với *S.epidermidis* (cầu khuẩn Gr⁺), *Klebsiella* (trực khuẩn Gr⁻). Và nấm *C.albicans*. Kết quả cho thấy ở nồng độ 0,02 mg/1 ml các xeton- α,β -không no đều có hoạt tính đáng chú ý (Bảng 4).

Bảng 4. Hoạt tính kháng khuẩn và chống nấm của các xeton- α,β -không no (I_{1-4}).

(I)	R_1Ar	Đường kính vòng vô khuẩn,mm		
		<i>S.epidermidis</i> (mm)	<i>Klebsiella</i> (mm)	<i>C.albicans</i> (mm)
1	p-Dimetylaminophenyl	13	0	16
2	o-Hidroxiphenyl	11	12	14
3	3,4-Dioximetilenphenyl	16	0	16
4	Furyl-2	15	0	18

Thực nghiệm

Phổ hồng ngoại ghi trên máy FT-IR 1801 Shimadzu ở khoa Hóa – Trường ĐHKHTN-ĐHQGHN ở dạng ép viên với KBr. Phổ ^1H -NMR ghi trên máy DRX 500 Bruker và phổ MS ghi trên máy MS-Engine 5989 HP đều ở Phòng nghiên cứu cấu trúc Viện Hóa Học- Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Hợp chất đầu 8-axetyl-7-hidroxi-4-methylcoumarin được tổng hợp theo tài liệu [1,2]. Hoạt tính sinh học được thử nghiệm ở Bệnh Viện 19-8 (Bộ Công An).

1) Phương pháp chung tổng hợp các xeton- α,β -không no ($I_{1.4}$)

Đun sôi hồi lưu 8-10 giờ hỗn hợp của 0,005 mol 8-axetyl-7-hidroxi-4-methylcoumarin với 0,005 mol andehit thơm tương ứng trong 30 ml cloroform và vài giọt piperidin làm xúc tác. Hỗn hợp phản ứng lúc đầu tan hết, sau đó sản phẩm phản ứng được tạo thành và tách ra ở dạng kết tủa ngay khi đun nóng. Lọc hút lấy sản phẩm, rửa bằng cloroform nóng, để khô ngoài không khí và có thể kết tinh lại từ etanol. Kết quả được giới thiệu ở bảng 1.

2) Phương pháp chung tổng hợp các hợp chất $II_{1.4}$ (Sản phẩm phản ứng Michael)

Đun sôi hồi lưu 8-10 giờ hỗn hợp của 0,01 mol 8-axetyl-7-hidroxi-4-methylcoumarin với 0,005 mol andehit thơm tương ứng trong 30 ml cloroform và vài giọt piperidin làm xúc tác. Sau

khi đun nóng một thời gian thấy sản phẩm ở dạng kết tủa không màu được tách ra. Khi phản ứng kết thúc, lọc hút sản phẩm, rửa bằng cloroform nóng, để khô ngoài không khí và có thể kết tinh lại từ etanol. Kết quả được giới thiệu ở bảng 2.

Kết luận

Bằng phản ứng ngưng tụ của 8-axetyl-7-hidroxi-4-methylcoumarin với một số andehit thơm đã tổng hợp được một dãy xeton- α,β -không no, mà cấu tạo và hoạt tính sinh học của chúng đã được xác định. Mặt khác, cũng phản ứng này nhưng tiến hành với benzandehit và các dẫn xuất có chứa nhóm thế hút electron của nó thì phản ứng lại tạo ra các sản phẩm phản ứng kiểu Michael.

Tài liệu tham khảo

- [1] V.F.Traven, N.Ya.Podhaluzina, A.V.Vasilyev, A.V.Mamaev, Arkivoe, Vol.1, part 6, html, 931-938 (2000).
- [2] Nguyen Minh Thao, Pham Van Phong, Nguyen Xuan Tu, *proceeding of 8th Eurasian conference on chemical Science (EuAs c₂s-8), October 21st-24nd, Ha Noi- Viet Nam, Session of Org. Chemistry, pp. 15-20 (2003).*
- [3] Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Đỗ Duy Thắng, Nguyễn Xuân Tử, *Tạp chí Hóa học*, T.43, số 3, (2005) 326.

Study on reaction of 8-acetyl-7-hydroxy-4-methylcoumarine with aromatic aldehydes

Nguyen Minh Thao, Do Tien Dung, Nguyen Xuan Tu, Nguyen Thi Thu Trang

Faculty of Chemistry, College of Science, VNU, 19 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam

In this study we found that the reaction of 8- acetyl-7- hydroxy-4- methyl coumarine with aromatic aldehydes gived α,β - unsaturated ketones or products of Michael reaction depending on the characteristic of substituted groups in the aromatic aldehydes. The results is confirmed by IR , ^1H -NMR and MS spectroscopic data.