

TỔNG HỢP VÀ CẤU TRÚC MỘT SỐ HỢP CHẤT LOẠI AZOMETIN IMIT TỪ 5-PHENYLPYRAZOLIDIN-3-ON

Hoàng Thị Tuyết Lan^{1*}, Đoàn Thị Kiều Oanh², Nguyễn Hữu Đĩnh²

¹Trường Đại học Giao thông Vận tải

²Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

Đền Tòa soạn 3-11-2014; Chấp nhận đăng 20-6-2015

Abstract

A series of nine azomethine imides has been synthesized by condensation of 5-phenylpyrazolidin-3-on with aromatic aldehydes. The structure of reported compounds has been confirmed by IR, MS, ¹H NMR and NOESY spectra. A proton chemical shift sign for distinction of the azomethine imide and the azomethine groups was proposed.

Keywords. Azomethine imine, azomethine imide, Aromatic aldehyde, cinnamic acid.

1. MỞ ĐẦU

Theo khuyến nghị của IUPAC [1] loại hợp chất mạch hở hoặc mạch vòng có chứa nhóm



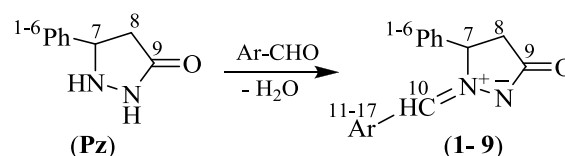
được gọi là azomethine imide hoặc azo ylide (gọi theo hai dạng cộng hưởng), nhưng trong đa số các tài liệu người ta vẫn thường gọi là azomethine imine. Hiện nay loại hợp chất này đang thu hút sự chú ý của các nhà hóa học vì chúng dễ tham gia vào phản ứng đóng vòng [3+2] tạo ra những hợp chất dị vòng có cấu trúc lí thú và có hoạt tính sinh học cao [2, 3]. Nhiều chất trong chúng được ứng dụng trong thực tế như sildenafil (Viagra), lonazolac, mepirizole, pyrazomycin, phenidone, một vài γ -lactam [4-6].

Trong bài báo này chúng tôi trình bày kết quả tổng hợp dãy hợp chất azometin imit dẫn chất của 5-phenylpyrazolidin-3-on.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Tổng hợp các chất

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 1 mmol 5-phenylpyrazolidin-3-on (**Pz**), 1 mmol andehit thơm và 5-10 ml etanol trong vòng 6-8 giờ. Để nguội, lọc lấy chất rắn, kết tinh lại trong etanol hoặc etanol/nước, thu được sản phẩm như ở bảng 1. Sơ đồ phản ứng như ở hình 1.



Hình 1: Sơ đồ tổng hợp các chất
(Số chỉ vị trí dùng để phân tích phổ NMR)

Bảng 1: Kết quả tổng hợp dãy hợp chất azometin imit 1-9

Kí hiệu	Ar	Dung môi kết tinh	Dạng bề ngoài	Điểm chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	2-ClC ₆ H ₄	Etanol	Tinh thể nhỏ, màu trắng	191-3	45
2	2-CH ₃ C ₆ H ₄	Etanol	Tinh thể nhỏ, màu trắng	178-9	46
3	3-CH ₃ C ₆ H ₄	Etanol	Tinh thể nhỏ, màu trắng	171-2	39
4	2-NO ₂ C ₆ H ₄	Etanol	Hình vảy, màu vàng	200-2	47
5	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Etanol	Tinh thể nhỏ, màu vàng	193-4	68
6	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Etanol	Tinh thể nhỏ, màu vàng	201-3	76
7	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	Etanol	Tinh thể nhỏ, màu cam	191-2	38
8	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Etanol/Nước 5:1	Tinh thể nhỏ, màu đỏ	175-7	45
9	2,4-(HO) ₂ C ₆ H ₃	Etanol/Nước 5:1	Hình kim, màu vàng	211-2	34

2.2. Phương pháp và thiết bị

Nhiệt độ nóng chảy của các chất đo trên máy GALLENKAMP MPD-350. Phổ IR ghi ở dạng viên nén với KBr trên máy IMPACT 410 Nicolet; Phổ NMR được ghi trên máy Bruker (500 MHz) trong DMSO- d_6 ; Phổ khối lượng ghi trên máy Waters-API-ESI; tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Chất đầu trong sơ đồ phản ứng ở hình 1, 5-phenyl-pyrazolidin-3-on (**Pz**), được tổng hợp bằng cách đun hồi lưu metyl xinnamat với hydrazin hydrat [7]. Đáng lưu ý là ở công trình [7] chúng tôi đã chứng tỏ rằng phản ứng giữa metyl xinnamat (hoặc các este α,β -không no tương tự) với hidrazin hydrat không tạo ra hidrazit α,β -không no như thông báo bởi các tác giả [8, 9] mà tạo thành 5-phenyl-pyrazolidin-3-on với hiệu suất 52 %. Tác giả công trình [10] cũng thực hiện phản ứng của metyl xinnamat với hydrazin hydrat thì thu được 3-phenyl-propanoyl hydrazin (chiếm 91 %) và 5-phenylpyrazolidin-3-on (9 %).

Sau khi đun hồi lưu dung dịch của 5-phenyl-pyrazolidin-3-on và andehit thơm khoảng 6-8 giờ rồi để nguội nếu không thấy sản phẩm rắn tách ra thì cất quay đuổi dung môi đến 1/2 thể tích và thêm toluen vào để kết tủa tách ra. Sau khi kết tinh lại đã thu

được sản phẩm cho một vết gọn trên sắc kí bản mỏng với hiệu suất 34-68 % (bảng 1). Sở dĩ hiệu suất không cao là do một phần metyl xinnamat bị khử thành metyl 3-phenylpropanoat rồi chuyển thành hydrazit tương ứng (3-phenyl-propanoyl hydrazin) [7, 10].

Trên phổ IR của 5-phenylpyrazolidin-3-on có hai vân hấp thụ mạnh ở 3243, 3193 cm^{-1} là thuộc dao động hóa trị của 2 nhóm NH. Hai vân đó đều không xuất hiện ở phổ của các hợp chất **1-9**. Tần số vân dao động hóa trị của nhóm C=O biến đổi trong khoảng 1650-1690 cm^{-1} phù hợp với nhóm C=O amit. Giá trị m/z của pic ion giả phân tử ($M+H^+$) trên phổ +MS của các chất **1**, **6** và **9** lần lượt là 285, 296 và 283 au phù hợp với giá trị tính theo công thức phân tử của chúng tương ứng là 284, 295 và 282 au.

Để có những thông tin chi tiết hơn về cấu trúc của các hợp chất tổng hợp được, cần phải phân tích phổ ^1H NMR của chúng. Phổ ^1H NMR của **1-9** khá phức tạp vì bao gồm các tín hiệu của hợp phần 5-phenylpyrazolidin-3-on và hợp phần andehit mà đôi khi tín hiệu các proton thơm của hai hợp phần đó đan xen vào nhau. Để quy kết từng tín hiệu, ngoài việc dựa vào độ chuyển dịch hóa học và hình dạng của vân phổ (độ bội, cường độ và giá trị hằng số tương tác spin-spin J) trong nhiều trường hợp chúng tôi đã sử dụng phổ HSQC, HMBC và NOESY. Thí dụ, một phần phổ NOESY của **4** được trình bày ở hình 2.

Kết quả phân tích phổ ^1H NMR được liệt kê ở bảng 2 và 3.

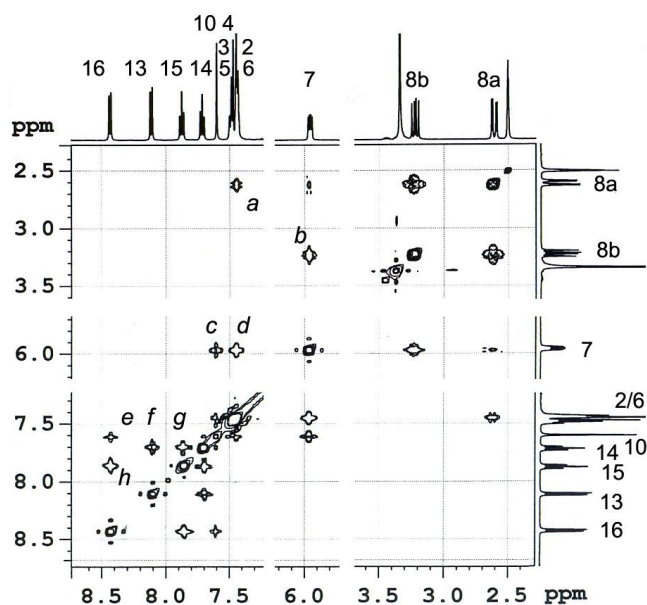
Bảng 2: Tín hiệu ^1H NMR của H2-H8 ở các hợp chất nghiên cứu, δ (ppm), J (Hz)

Hợp chất	H2/H6	H4	H3/H5	H7	H8a	H8b
Pz	7,40 d; J 8	7,35 t; J 8	7,28 t; J 8	4,59 q; J 7,5	2,35 dd; J 16; J 7,5	2,72 dd; J 16; 7,5
1	7,46 m	7,52 m	7,56 m	6,07 dd; J 10; 5	2,64 dd; J 17; 5	3,23 dd; J 17; 10
2	7,43 d; J 7	7,44 t; J 7	7,46 t; J 7	5,97 dd; J 10; 4	2,57 dd; J 17; 4	3,22 dd; J 17; 10
3	7,38 d; J 7	7,43 t; J 7	7,46 t; J 7	5,88 dd; J 10; 4	2,51 dd; J 17; 4	3,20 dd; J 17; 10
4	7,43 d; J 7,5	7,44 t; J 7,5	7,49 t; J 7,5	5,95 dd; J 10; 5	2,61 dd; J 17; 5	3,23 dd; J 17; 10
5	7,41 d; J 7,5	7,42 t; J 7,5	7,46 t; J 7,5	5,97 dd; J 10; 5	2,60 dd; J 17; 5	3,26 dd; J 17; 10
6	7,43 m	7,45 m	7,47 m	6,02 dd; J 10; 5	2,67 dd; J 17; 5	3,28 dd; J 17; 10
7	7,40 d; J 7,5	7,42 t; J 7,5	7,46 t; J 7,5	5,91 dd; J 10; 4	2,53 dd; J 17; 4	3,22 dd; J 17; 10
8	7,34 d; J 7,5	7,37 t; J 7,5	7,43 t; J 7,5	5,73 dd; J 10; 4	2,41 dd; J 16; 4	3,13 dd; J 16; 10
9	7,38 d; J 7	7,40 t; J 7	7,44 t; J 7	5,83 dd; J 10; 5	2,49 dd; J 17; 5	3,17 dd; J 17; 10

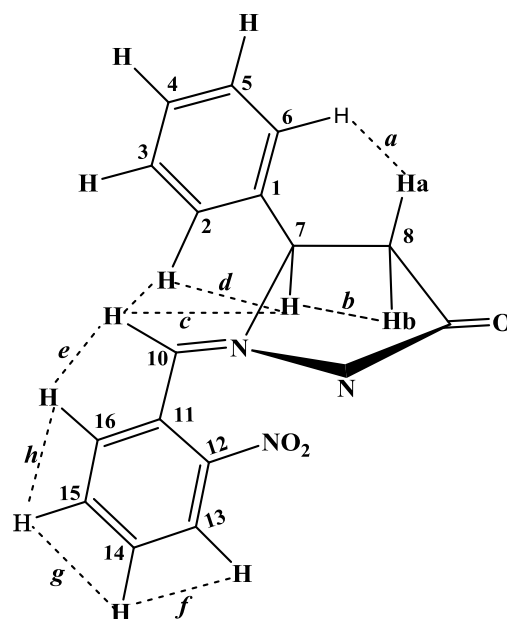
Bảng 2 cho thấy, độ chuyển dịch hóa học của H2 - H6 ở các hợp chất **1-9** không thay đổi đáng kể so với ở chất đầu (**Pz**), bởi vì các proton đó ở xa phần thay đổi cấu tạo sau phản ứng. Trong khi đó, độ chuyển dịch hóa học của H7, H8a, H8b ở các hợp

chất **1-9** thì lớn hơn nhiều so với ở **Pz**. Ngoài ra, trên phổ của **Pz** còn có 1 vân đôi (5,80 ppm, d, J = 7,5 Hz và 1 vân đơn (9,17 ppm, s) của 2 nhóm NH [7] mà trên phổ của **1-9** đều không có. Điều đó chứng tỏ phản ứng ngưng tụ giữa **Pz** với các andehit

đã xảy ra.



Hình 2: Vùng thơm trên phổ NOESY của hợp chất 4



Hình 3: Cấu trúc của hợp chất 4 trên cơ sở các vân giao trên phổ NOESY ở hình 2

Ở hình 2 dựa vào độ chuyển dịch hóa học và hình dạng vân phổ có thể khẳng định rằng vân đơn ở 7,60 ppm là thuộc H10, vân đôi-đôi ở 5,95 ppm là thuộc H7. Các tín hiệu proton khác được quy kết trên cơ sở các vân giao ứng với tương tác của hai proton gần nhau trong không gian (2-4 Å) như sau.

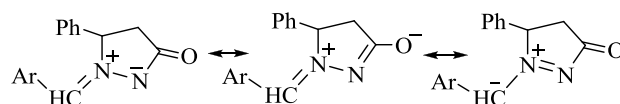
Vân giao *a* trên hình 2 ứng với sự gần nhau của H8a và H6 trên hình 3. Vân giao *b* của H7 trên hình 2 chỉ ra tín hiệu của H8b vì H8b và H7 ở cùng phía của mặt phẳng của vòng 5 cạnh còn H8a thì ở khác phía (hình 3). Vân giao *c* trên hình 2 ứng với sự gần nhau của H7 và H10 trên hình 3. Vân giao *d* trên hình 2 ứng với sự gần nhau của H2 và H7 trên hình 3. Cần lưu ý rằng hai proton H2 và H6 cho một vân đôi cường độ 2H, tức là chúng tương đương, suy ra nhóm phenyl quay tự do được xung quanh liên kết C1-C7.

Vân giao *e* của H10 cho thấy vân đôi ở 8,43 ppm là của H16 (mà không phải của H13). Vân giao *h* của H16 lại chỉ ra rằng vân ba ở 7,88 ppm là của H15 (mà không phải của H14). Vân giao *g* của H15 cho thấy vân ba ở 7,72 ppm là của H14. Vân giao *f* của H14 chỉ ra rằng vân đôi ở 8,11 ppm là của H13.

Như vậy việc phân tích phổ NOESY không những cho phép quy kết chính xác tín hiệu của các proton mà còn giúp phác họa được cấu trúc không gian của các hợp chất 1-9 như ở hình 3.

Bảng 3 cho thấy độ chuyển dịch hóa học của proton H10 biến đổi trong khoảng 7,2-7,6 ppm, như thế là thấp hơn nhiều so với proton của nhóm CH=N thuộc nhiều dãy azometin khác mà ở đó độ chuyển

dịch hóa học của proton nhóm azometin biến đổi trong khoảng 8-9 ppm [11]. Độ chuyển dịch hóa học của các proton thơm H12, H16 biến đổi trong khoảng 8,1-9,4 ppm, như thế là cao hơn nhiều so với ở các azometin thông thường. Hai điểm bất thường đó là do cấu tạo đặc biệt của nhóm azometin imit (azomethine imide) như thấy ở hình 4.



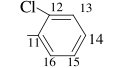
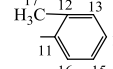
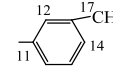
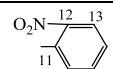
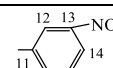
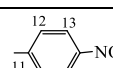
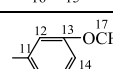
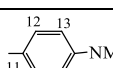
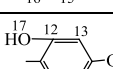
Hình 4: Cấu tạo cộng hưởng của các azometin imit 1-9

Chúng tôi cho rằng có thể dùng hai đặc điểm nêu trên như là dấu hiệu để phân biệt giữa nhóm azometin imit với nhóm azometin thông thường.

4. KẾT LUẬN

Thực hiện phản ứng ngưng tụ giữa 5-phenyl-pyrazolidin-3-on với andehit thơm đã thu được 9 hợp chất loại azomethine imide. Cấu tạo của chúng đã được xác định nhờ phổ IR, MS, ^1H NMR và NOESY. Đã đề nghị dấu hiệu về độ chuyển dịch hóa học dùng để phân biệt nhóm azometin imit với nhóm azometin thông thường. Nhờ phân tích chi tiết phổ NOESY đã phác họa được cấu trúc không gian của các azometin imit tổng hợp được.

Bảng 3: Tín hiệu ^1H NMR của H10–H17 ở các hợp chất nghiên cứu, δ (ppm), J (Hz)

	Ar	H10	H12	H13	H14	H15	H16	H17
1		7,43 s	-	7,32 m	7,45 m	7,42 m	8,45 m	-
2		7,39 s	-	7,27 m	7,37 m	7,36 m	8,88 m	2,35 s
3		7,35 s	8,13 s	-	7,33 d; J 7,5	7,40 t; J 7,5	8,08 d; J 7,5	2,35 s
4		7,60 s	-	8,11 dd; J 8; 1	7,72 td; J 8; 1	7,88 td; J 8; 1	8,43 dd; J 8; 1	-
5		7,64 s	9,37 s	-	8,32 d; J 8	7,79 t; J 8	8,58 d; J 8	-
6		7,48 s	8,58 d; J 9	8,32 d; J 9	-	8,32 d; J 9	8,58 d; J 9	-
7		7,41 s	8,08 s	-	7,10 d; J 8	7,44 d; J 8	7,84 d; J 8	3,79 s
8		7,19 s	8,12 d; J 9	6,77 d; J 9	-	6,77 d; J 9	8,12 d; J 9	3,02 s
9		7,33 s	-	6,30 d; J 2	-	6,37 dd; J 9; 2	8,34 d; J 9	10,36 s 11,52 s

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- IUPAC. *Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995)*, 1321.
- A. Suarez, C. W. Downey, and G. C. Fu. *Kinetic Resolutions of Azomethine Imines via Copper-Catalyzed [3+2] Cycloadditions*, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 11244-11245 (2005).
- J. Svete. *Utilisation of chiral enamines and azomethine imines in the synthesis of functionalised pyrazoles*, *Aktivoc* (vii) 35-56 (2006).
- I. H. Osterloh. *The discovery and development of Viagra in Sildenafil*. Birkhaeuser Verlag: Basel, 2004, 1-13.
- B. Stanovnik, J. Svete. *Pyrazoles in science of synthesis*. Thieme Verlag: Stuttgart, **12**, 15-225 (2002).
- L. N. Jungheim and S. K. Sigmund. *1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Pyrazolidinium Ylides with Acetylenes. Synthesis of a New Class of Antibacterial Agents*, *J. Org. Chem.*, **52**, 4007-4013 (1987).
- Đoàn Thị Kiều Oanh, Nguyễn Thị Thảo, Ngô Thị Hoa, Nguyễn Hữu Đình. *Sự tạo vòng pyrazolidinon trong phản ứng của metyl xinamat và những chất tương đồng với hydrazin*, *Tạp chí Hóa học*, **47(4A)**, 768-772 (2009).
- Nguyễn Đình Triệu, Trương Quang Trung. *Tuyển tập các công trình Hội nghị Khoa học và Công nghệ Hóa hữu cơ toàn quốc lần thứ hai*, Hà Nội 12/2001, tr. 89-92.
- Nguyễn Thị Thanh Phong, Trương Minh Lương, Phạm Thị Thanh Thủy, Vũ Huy Định. *Tạp chí Khoa học ĐHSP Hà Nội*, số 4, 64-68 (2006).
- V. A. Mamedov, et al. *Reactions of Isomeric Arylchloro-pyruvates and Glycidates with Hydrazines*, *Russian Journal of Organic Chemistry*, **41(5)**, 694-702 (2005).
- N. H.Đinh, N. T. Ly, P. V. Hoan. *Some Imines and Azo Compounds Containing Furoxane Ring Synthesized from Methylisoeugenol*, *J. Heterocyclic Chem.*, **43**, 1657-63 (2006).

Liên hệ: Hoàng Thị Tuyết Lan

Bộ môn Hóa, Trường Đại học Giao thông Vận tải

Láng Thượng, Đống Đa, Hà Nội

E-mail: hoanglanhoadht@yahoo.com; Điện thoại: 0912612167.