

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ XETON α,β -KHÔNG NO TỪ 3-AXETYL-4-METYL CUMARIN

NGUYỄN NGỌC THANH¹, BÙI TẮT THÀNH², NGUYỄN MINH THẢO³

¹Khoa Tự nhiên, Trường Cao Đẳng Sư phạm Vĩnh Phúc

²Khoa Hoá học, Trường Đại học Sư phạm Thái Nguyên

³Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên-ĐHQG Hà Nội

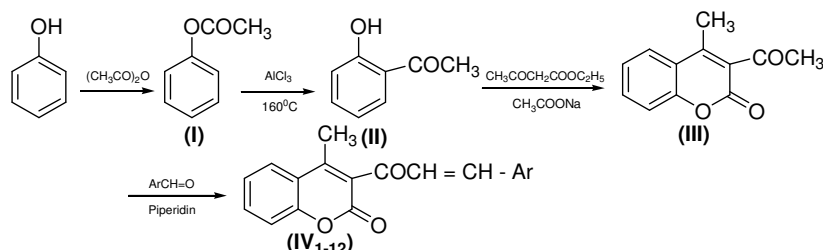
Đến Tòa soạn 10-8-2009

ABSTRACT

3-Acetyl-4-methylcoumarine was prepared by cyclization reaction of 2-hydroxy-acetophenone with ethyl acetoacetate. The product was then transformed by condensation with aromatic aldehydes to form a series of new α,β -unsaturated ketones (12 compounds) and (2,3-dihydrobenzofur-2-yl) (4-methylcoumarin-3-yl)ketone. Their structure have been confirmed by IR, ¹H-NMR and MS spectroscopic data. Biological activities of these compounds have been tested for bactericidal and fungicidal; it is found that the derivatives α,β -unsaturated ketones exhibit high activity.

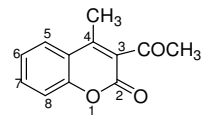
Nhiều công trình nghiên cứu về hoạt tính sinh học của các xeton α,β -không no đều đã khẳng định chúng hầu hết có hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm, ngoài ra còn có những hợp chất thể hiện cả khả năng diệt cỏ và chống ung thư gan, phổi [1, 3]. Để góp phần vào việc tổng hợp các xeton α,β -không no mới

và thăm dò hoạt tính sinh học, chúng tôi nghiên cứu tổng hợp các xeton α,β -không no đi từ 3-axetyl-4-methylcoumarin. Các xeton α,β -không no được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Hợp chất (I) được tổng hợp bằng phản ứng của phenol với anhidrit axetic với xúc tác H₃PO₄ ở nhiệt độ sôi hỗn hợp. Chất (II) được hình thành trong phản ứng chuyển vị Fries với xúc tác AlCl₃, chất (III) được tổng hợp theo Pechmann, nó là chất rắn, t_{nc} = 101 - 103°C (theo tài liệu [4] t_{nc}⁰ = 101 - 103°C). Cấu tạo của nó

được xác nhận bằng phổ IR, MS và ¹H-NMR. Trên phổ hồng ngoại mất đi dao động hoá trị của nhóm -OH, trong khi đó xuất hiện thêm 2 vân hấp thụ mạnh đặc trưng cho dao động hoá trị của CO-lacton ở 1716 cm⁻¹, CO-axetyl ở 1694 cm⁻¹.

	Phổ MS: m/z (%)	Phổ ¹ H-NMR: δ_{ppm} (J _{Hz})
	<p>M⁺ = 202 (72%) (C₁₂H₁₀O₃); 187 (100%) (M-CH₃); 174 (2,5%) (187-CH₃); 159 (15,2%) (187-CO); 131 (21,1%) (159-CO); 115 (14,4%) (159-CO₂)</p>	<p>2,38 (3H, s, C₄-CH₃); 2,47 (3H, s, COCH₃); 7,42 (2H, m, C_{5,6}-H); 7,68 (1H, m, C₇-H); 7,90 (1H, dd, C₈-H, 8, 1,5)</p>

Hợp chất (III) khi ngưng tụ với các andehit thơm thu được một dãy các xeton α,β -không no (IV₁₋₁₂). Chúng 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 đo bằng cách ép viên với KBr trên máy Impact 410- Nicolet tại Viện Hoá học

- Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam của chúng tôi đều thấy xuất hiện các đỉnh hấp thụ đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm cacbonyl lacton ở vùng 1720 - 1693 cm⁻¹ và nhóm CO liên hợp ở vùng 1689 - 1670 cm⁻¹, đặc biệt có đỉnh hấp thụ ở vùng 962 -

981 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động biến dạng không phẳng của nhóm vinyl ở cấu hình *trans* (xem bảng 1).

Bảng 1: Các dữ liệu vật lý của các xeton α,β -không no (IV₁₋₁₂)

STT IV	Ar	t _{nc} ^o , °C	R _f [*]	H, %	IR (cm ⁻¹)				MS (m/z)	
					v _{COlacton}	v _{COliên hợp}	δ _{CH=}	Nhóm khác	** (M±X) ⁺ (%)	M
1	Phenyl	116-117	¹ 0,71	35	1720	1684	976	-	-	290
2	<i>p</i> -Metylphenyl	117-118	² 0,64	27	1709 (mạnh)	- (vai)	981	-	-	304
3	<i>p</i> -Clophenyl	128-129	² 0,65	47	1702 (mạnh)	- (vai)	980	-	325(100%) 323(25%) (M±H) ⁺	324.5
4	<i>p</i> -Bromphenyl	131-132	² 0,80	49	1695 (mạnh)	- (vai)	977	-	-	369
5	<i>p</i> -Nitrophenyl	225-226	² 0,75	51	1720	1678	962	1513; 1344 (-NO ₂)	-	335
6	<i>m</i> -Nitrophenyl	161-162	¹ 0,87	30	1718	1680	981	1537; 1354 (-NO ₂)	358(100%) (M+Na) ⁺	335
7	<i>p</i> -Đimetylaminophenyl	183-184	² 0,79	40	1706	1683	977	-	356(100%) (M+Na) ⁺	333
8	<i>p</i> -Hiđroxiphenyl	216-218	² 0,60	30	1716	1671	981	3284 (tù) (-OH)	307(100%) (M+H) ⁺	306
9	<i>p</i> -Metoxiphenyl	123-124	² 0,78	47	1711	1689	981	-	-	320
10	4-Hiđroxi-3-metoxiphenyl	180-181	² 0,63	42	1714	1686	977	3443 (tù) (-OH)	337 (100%) (M+H) ⁺	336
11	3,4-metylendioxi-phenyl	158-159	² 0,71	48	1691 (mạnh)	- (vai)	976	-	357(100%) (M+Na) ⁺	334
12	2-Furyl	134-135	² 0,74	37	1696 (mạnh)	- (vai)	974	-	281(100%) (M+H-H ₂ O) ⁺	298

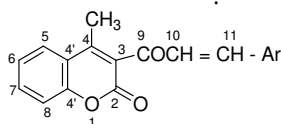
(*Phổ LC-MS. Bản mỏng silicagel, ¹Hệ dung môi clorofom:etyl axetat 2:1 theo thể tích; ²Hệ *n*-hexan:etyl axetat 4:3 theo thể tích).

Phổ khối lượng (đo theo phương pháp ESI) của các xeton α,β -không no đều xuất hiện pic ion (M±X)⁺ ứng với công thức dự kiến và các ion mảnh tương ứng với sơ đồ phân mảnh.

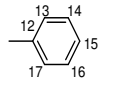
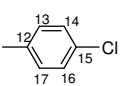
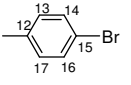
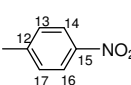
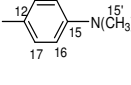
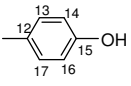
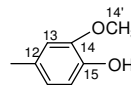
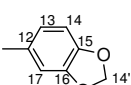
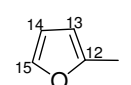
Phổ cộng hưởng từ proton (ghi trên máy Bruker 500 DRX ở Viện Hóa học - Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam với TMS làm nội chuẩn, trong dung môi DMSO-d₆) của một số

xeton α,β -không no đều thấy xuất hiện một đôi doublet với dạng hiệu ứng mái nhà nằm trong vùng 6,90 - 7,10 ppm và 7,11 - 7,68 ppm với hằng số tương tác spin-spin là 16,0 - 16,5 Hz, điều này chứng tỏ cấu hình của nhóm vinyl là *trans*. Ngoài ra trên phổ cũng có đầy đủ tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho chuyển dịch hoá học của các proton khác có mặt trong phân tử (xem bảng 2).

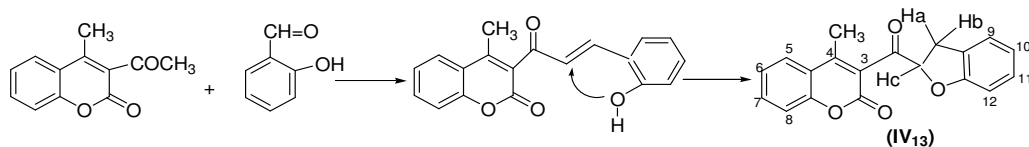
Bảng 2: Dữ kiện phổ ¹H-NMR của một số xeton α,β -không no



TT	Ar	Phổ ¹ H-NMR: δ ppm (J _{Hz})
----	----	--

IV		Proton 10 và 11	Các proton 5, 6, 7 và 8	Các proton của vòng Ar	4-CH ₃
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
1		7,46 và 6,98 J=16,5	7,44 (2H, m, C _{5,6} -H); 7,72 (1H, dd, C ₇ -H, J = 8,5 và 1,0) 7,97 (1H, dd, C ₈ -H, J = 8,5 và 1,0)	7,69 (2H, dd, C _{13,17} -H, J = 8,5 và 1,0); 7,44 (3H, m, C _{14,15,16})	2,50 (3H,s)
3		7,47 và 6,97 J=16,5	7,48 (1H, d, C ₅ -H, J = 9); 7,41 (1H, m, C ₆ -H); 7,71 (1H, m, C ₇ -H); 7,97 (1H, dd, C ₈ -H, J = 8 và 1)	7,73 (2H, d, C _{13,17} -H, J = 8,5); 7,51 (2H, C _{14,16} -H, J = 8,5)	2,50 (3H,s)
4		7,49 và 6,95 J=16	7,49 (1H, d, C ₅ -H, J = 9); 7,43 (1H, t, C ₆ -H, J = 7,5 và 7,5); 7,72 (1H, m, C ₇ -H); 7,96 (1H, dd, C ₈ -H, J = 8 và 1,5)	7,69-7,60 (4H, m, C _{13,14,16,17} -H)	2,50 (3H,s)
5		7,69 và 7,10 J=16,5	7,51 (1H, d, C ₅ -H, J = 8,5); 7,44 (1H, t, C ₆ -H, J = 7,5 và 7,5); 7,74 (1H, m, C ₇ -H); 7,96 (1H, dd, C ₈ -H, J = 6,5 và 2)	8,28 (2H, d, C _{14,16} -H, J = 8,5); 7,97 (2H, d, C _{13,17} -H, J = 8,5)	2,50 (3H,s)
7		7,19 và 6,92 J=16,5	7,46 (1H, d, C ₅ -H, J = 8); 7,42 (1H, t, C ₆ -H, J = 8 và 7,5); 7,69 (1H, m, C ₇ -H); 8,03 (1H, dd, C ₈ -H, J = 8 và 1)	7,52 (2H, d, C _{13,17} -H, J = 8,5); 6,74 (2H, d, C _{14,16} -H, J = 9); 2,98 (6H, s, N(CH ₃) ₂)	2,50 (3H,s)
8		7,22 và 6,91 J=16,5	7,45 (1H, d, C ₅ -H, J = 8); 7,39 (1H, t, C ₆ -H, J = 8 và 8); 7,69 (1H, m, C ₇ -H); 7,98 (1H, dd, C ₈ -H, J = 8 và 1,5)	7,52 (2H, d, C _{14,16} -H, J = 8,5); 6,82 (2H, d, C _{13,17} -H, J = 8,5) 9,91 (1H, s, OH)	2,50 (3H,s)
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
10		7,30 và 6,98 J=16,5	7,46 (1H, dd, C ₅ -H, J = 8,5 và 1); 7,43 (1H, m, C ₆ -H); 7,70 (1H, m, C ₇ -H); 8,01 (1H, dd, C ₈ -H, J = 8,0 và 1,5)	6,81 (1H, d, C ₁₆ -H, J = 8); 7,32 (1H, d, C ₁₃ -H, J = 2); 7,07 (1H, dd, C ₁₇ -H, J = 8 và 2); 3,85 (3H, s, OCH ₃); 9,46 (1H, s, OH)	2,50 (3H,s)
11		7,33 và 6,90 J=16	7,47 (1H, d, C ₅ -H, J = 7); 7,42 (1H, m, C ₆ -H); 7,70 (1H, m, C ₇ -H); 7,99 (1H, dd, C ₈ -H, J = 8 và 1)	7,46 (1H, d, C ₁₇ -H, J = 1,5); 7,08 (1H, dd, C ₁₃ -H, J = 8 và 1,5); 6,96 (1H, d, C ₁₄ -H, J = 8); 6,08 (2H, s, CH ₂)	2,50 (3H,s)
12		7,11 và 6,91 J = 16,5	7,47 (1H, d, C ₅ -H, J=8); 7,42 (1H, t, C ₆ -H, J = 8 và 8); 7,70 (1H, t, C ₇ -H, J = 8 và 8); 7,91 (1H, C ₈ -H, J = 8)	6,62 (1H, q, C ₁₄ -H, J = 8 và 2); 6,83 (1H, d, C ₁₃ -H, J = 8); 7,83 (1H, d, C ₁₅ -H, J = 2)	2,50 (3H,s)

Chúng tôi đã tiến hành phản ứng tương tự (hợp chất (III) với andehit salixylic) với mục đích để tạo xeton α,β -không no. Tuy nhiên, ở đây chúng tôi không thu được xeton α,β -không no thông thường mà thu được sản phẩm là (2,3-dihydrobenzofur-2-yl) (4-metylcumarin-3-yl)xeton. ở đây có lẽ xeton α,β -không no vẫn được tạo ra, sau đó xảy ra sự vòng hoá nhóm -OH ở vị trí *ortho* trên nhân benzen với nhóm vinyl để tạo hợp chất kiểu 2,3-dihydrobenzofuran [5, 6] theo sơ đồ:



Cấu trúc của (IV₁₃) được xác nhận bằng các phương pháp phổ IR, NMR và MS. Kết quả được dẫn ra dưới đây:

IV₁₃: $t_{nc}^0 = 224 - 225^\circ\text{C}$, $R_f = 0,85$ (bản mỏng silicagel, hệ dung môi *n*-hexan-etyl axetat 4:3 theo thể tích). Phổ IR (cm^{-1}): không có vân dao động hoá trị nhóm OH, $\nu_{\text{CO}}(\text{lacton}, \text{xeton}_{\text{vai}}) = 1722$ (mạnh). Phổ LC-MS (m/z): $(M+Na)^+ = 329(100\%)$, $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_4$, $M = 306$. Phổ $^1\text{H-NMR}$ ($\delta_{\text{ppm}} - J_{\text{Hz}}$): 7,75 (1H, dd, C₈-H, $J = 8$ và 1); 7,61 (1H, m, C₇-H); 7,15 (1H, m, C₆-H); 7,21 (1H, dd, C₅-H, $J = 7,5$ và 1); 7,37 (1H, d, C₁₂-H, $J = 7,5$); 7,35 (1H, d, C₁₁-H, $J = 8,5$); 6,91 (1H, ddd, C₁₀-H, $J = 7,5$ và 1); 6,82 (1H, d, C₉-H, $J = 8,5$); 5,5 (1H, d, H_c, $J = 5,5$); 3,52 (1H, dd, H_a, $J = 5,5$ và 18,5); 3,22 (1H, d, H_b, $J = 18,5$).

Như vậy, cấu trúc các sản phẩm được xác nhận bằng phổ IR, $^1\text{H-NMR}$ và MS.

Để thăm dò 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 mg/1ml đối với xeton α, β -không no (IV₁₋₁₂) và IV₁₄ (dung môi 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 albicans* (C.a.). Kết quả thăm dò được thể hiện bằng đường kính vòng vô khuẩn ở bảng dưới đây.

Kết quả cho thấy hầu hết các xeton α, β -không no đều thể hiện hoạt tính kháng khuẩn Gr(-) ở mức độ 100 và 150 μl với đường kính vô khuẩn 10 - 35 mm. Đối với cầu khuẩn Gr(+) thì hầu hết các xeton thể hiện hoạt tính với đường

TT (IV)	<i>K. pneumonia</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>C. albicans</i>	
	100 μl	150 μl	100 μl	150 μl	100 μl	150 μl
1	10	20	20	30	15	30
2	11	35	14	30	20	28
3	17	25	20	26	20	32
4	15	28	18	25	20	30
5	16	25	20	30	18	30
6	15	20	20	30	16	30
7	10	20	18	25	12	28
8	14	25	17	27	20	30
9	15	20	17	25	20	30
10	15	25	17	25	18	28
11	17	30	20	32	21	32
12	15	20	16	22	20	30
13	15	22	18	27	20	30

kính vô khuẩn 14 - 32 mm. Các xeton này đều thể hiện khả năng chống nấm đáng chú ý với đường kính vô khuẩn có thể lên tới 32 mm.

II - THỰC NGHIỆM

Tổng hợp 3-axetyl-4-methylcoumarin(III), các xeton α, β -không no (IV₁₋₁₂) và (2,3-dihydrobenzofur-2-yl) (4-methylcoumarin-3-yl)xeton (IV₁₃) đều thực hiện theo tài liệu [6].

KẾT LUẬN

Bằng phản ứng Claisen-Schmidt của 3-axetyl-4-methylcoumarin với các andehit thơm thu được 12 xeton α, β -không no và một chất chứa dị vòng ngưng tụ 2,3-dihydrobenzofuran. Cấu trúc của các sản phẩm được xác nhận bằng các phương pháp phổ IR, $^1\text{H-NMR}$ và MS.

Hoạt tính sinh học của cả 13 sản phẩm cũng đã được nghiên cứu, nhận thấy hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm của chúng là khá tốt với đường kính vòng vô khuẩn 10 - 35 mm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Đại Quang. Luận án phó Tiến sỹ, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội, Hà Nội - 1991.
2. V. I. Iakovenko, E. T. Oganhiexian, V. P. Zvolinskii, V. F. Zakharov, Khim.- Farm. Zh.", T. 10(11), 97 - 99 (1976) (tiếng Nga).
3. Nguyễn Minh Thảo và các cộng sự, Kết quả thực hiện đề tài nghiên cứu khoa học trọng điểm cấp Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội-2007, 60 - 66.
4. Dictionary of Organic Compounds, Fifth edition, Chapman and Hall, (1982), Vol. 1, A-00327.
5. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Văn Thuán, Nguyễn Thị Thu Ninh, Nguyễn Ngọc Thanh. Tạp chí Hoá học, T. 47(4) (2009).
6. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Văn Thuán, Trần Hoài Nam, Nguyễn Ngọc Thanh. Tạp chí Hoá học, T. 47(6) (2009).