

TỔNG HỢP VÀ CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ N-ARYLIDEN-2-HYDROXY-5-IOĐOBENZOHYDRAZIT

Nguyễn Quang Tùng¹, Nguyễn Tiên Công², Châu Thị Thanh Thảo², Nguyễn Thị Chi²,
Nguyễn Thụy Minh Nguyễn²

¹Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội

²Trường Đại học Sư phạm Tp. Hồ Chí Minh

Đến Tòa soạn 5-3-2011

Abstract

Starting from salicylic acid, 2-hydroxy-5-iodobenzohydrazide and eight N-substituted hydrazides have been synthesized. The structure of the N-substituted hydrazides have been determined by IR and ¹H-NMR spectra.

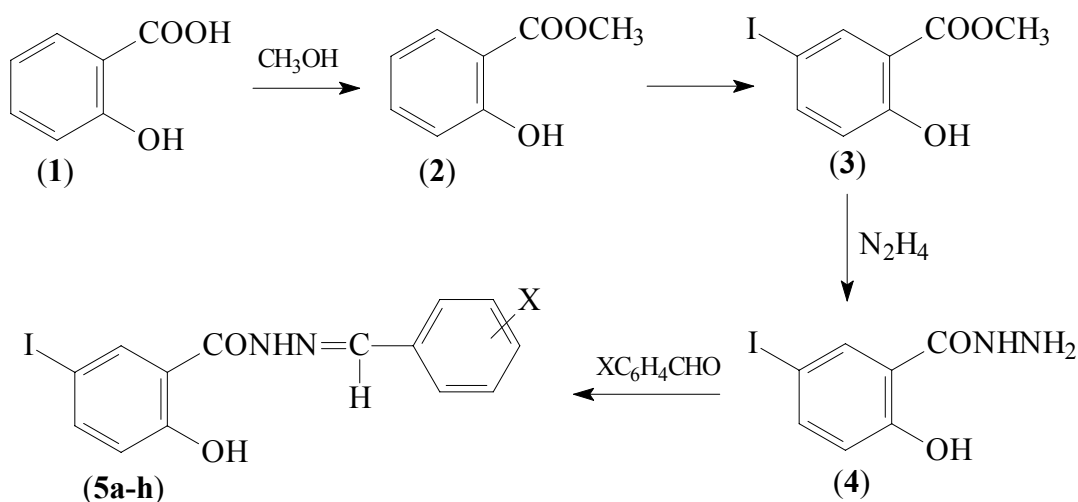
1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Axit salicylic và một số dẫn xuất của nó đã từ lâu được biết tới như là những hợp chất có khả năng giảm đau, hạ sốt, Một số nghiên cứu gần đây cho thấy dẫn xuất của axit salicylic có khả năng kháng vi sinh vật khá tốt [1, 2]. Hydrazit-hydrazon được thấy là một hệ cấu trúc có hoạt tính sinh học rất phong

phú [3]. Tuy nhiên, hiện có rất ít các công trình nghiên cứu về các dẫn xuất chứa halogen của acid salicylic ở dạng hydrazit-hydrazon.

2. THỰC NGHIỆM

Các hydrazit N-thế được tổng hợp từ axit salicylic (1) theo sơ đồ tổng hợp dưới đây:



Tổng hợp metyl salicylat (2): Metyl salicylat được tổng hợp từ axit salicylic (1) theo phương pháp đã được mô tả trong tài liệu [4]. Sản phẩm là chất lỏng có mùi dầu gió, sôi ở 221 - 222°C (tài liệu [4]: 221 - 224°C). Hiệu suất 73%.

Tổng hợp metyl 2-hydroxy-5-iodobenzoat (metyl 5-iodosalicylat) (3): Cho 9,16 g (0,06 mol) metyl salicylat (2) vào cốc 500 ml, thêm tiếp 180 ml metanol và 9,96g KI rồi khuấy kỹ cho KI tan hết. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0 - 5°C rồi vừa khuấy vừa cho từng lượng nhỏ nước Javen vào đến

khi không thấy có sự chuyển màu của dung dịch nữa. Tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 1 giờ nữa. Trong suốt quá trình phản ứng luôn giữ nhiệt độ ở 0 - 5°C. Loại bỏ NaClO dư bằng Na₂S₂O₃ 10% (khoảng 90 ml). Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 2N đến môi trường axit, khuấy mạnh thu được chất rắn. Để qua đêm, chất rắn tách ra được lọc và kết tinh lại bằng C₂H₅OH. Sản phẩm là những tinh thể hình kim, màu trắng, nóng chảy ở 74 - 75°C [5]: 73 - 78°C). Hiệu suất 85%.

Tổng hợp 2-hydroxy-5-iodobenzohydrazit (4): Cho 10,0 g ester (3) vào bình cầu 100 ml, hoà tan bằng lượng tối thiểu etanol tuyệt đối cho đến khi thu được dung dịch đồng nhất. Thêm 5,5 ml dung dịch hydrazin hydrat 50%, đun hồi lưu trong 1 giờ, thêm tiếp 5,5 ml hydrazin hydrat 50%, đun tiếp 1 giờ; rồi lại thêm 5,5 ml hydrazin hydrat 50% và đun thêm 4 giờ nữa. Sau khi cất loại bớt dung môi, để nguội sẽ có kết tủa xuất hiện. Lọc lấy kết tủa và kết tinh lại bằng etanol. Sản phẩm là những tinh thể màu trắng, nóng chảy ở 178°C. Hiệu suất 79%.

Tổng hợp các hydrazit N-thế (5a-h): Đun hồi lưu hỗn hợp với số mol bằng nhau gồm hydrazit (4) và andehit thơm trong dung môi etanol trong 6 giờ. Để nguội, lọc lấy chất rắn, kết tinh lại trong dung môi 1,4-dioxan tới nhiệt độ nóng chảy ổn định.

Phổ IR được đo trên máy Shimadzu 8100S tại Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm Tp. Hồ Chí Minh. Phổ ¹H-NMR được đo trên máy Bruker Avance 500 MHz tại Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

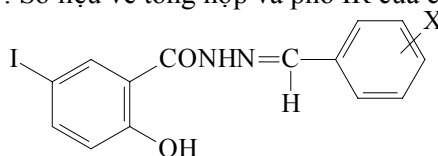
Metyl 5-iodosalicylat (3) được chúng tôi tổng hợp từ metyl salicylat dựa trên phương pháp iod hóa các phenol được mô tả trong tài liệu [6]. Sản phẩm có nhiệt độ nóng chảy khá phù hợp với số liệu của metyl 5-iodosalicylat được chào bán trên thị trường [5]. Trên phổ IR của (3), ngoài đám hấp thụ từ và rộng ở 3000-3200 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết O-H tham gia vào liên kết hidro và pic hấp thụ mạnh ở 1678 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết C=O trong este thơm), còn

thấy có các pic hấp thụ đặc trưng khác ở 1603 cm⁻¹ (C=C thơm), 1290 cm⁻¹ (C-O), 525 cm⁻¹ (C-I), ...

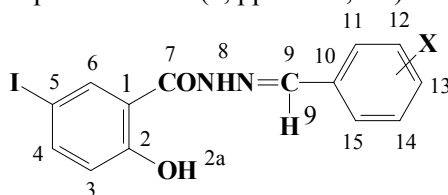
Sản phẩm nhận được sau khi hidrazit hóa (3) không chỉ có nhiệt độ nóng chảy tăng mạnh (ứng với việc tạo thành liên kết hidro liên phân tử) mà trên phổ IR của chất này, hấp thụ của liên kết C=O còn có chuyển dịch rõ rệt về phía tần số thấp (1628cm⁻¹) so với hấp thụ của liên kết C=O trong phân tử este (3) (xuất hiện ở 1678cm⁻¹). Nguyên nhân của sự chuyển dịch tần số hấp thụ này là do sự liên hợp mạnh của cặp electron trên nguyên tử nitơ với liên kết pi của nhóm C=O, làm cho liên kết C=O trở lên phân cực hơn và mang nhiều đặc tính của liên kết đơn hơn. Ngoài ra trên phổ IR của (4) cũng thấy xuất hiện các pic hấp thụ đặc trưng cho liên kết N-H ở 3406 cm⁻¹ và 3321 cm⁻¹, pic hấp thụ đặc trưng cho liên kết C=C thơm ở 1573 cm⁻¹. Pic hấp thụ của liên kết C-I ở 527 cm⁻¹ cũng được thấy trên phổ. Trong khi đó, liên kết O-H cho đám pic hấp thụ từ trải rộng từ 2700 cm⁻¹ đến 3200 cm⁻¹, che lấp cả các pic hấp thụ của các liên kết C-H thơm.

Phản ứng giữa hydrazit (4) với các andehit thơm để tạo thành các hydrazit N-thế (5a-h) nhìn chung xảy ra thuận lợi. Sản phẩm tạo thành kém tan trong etanol nên có thể tách ra ngay trong quá trình đun nóng. So với hydrazit, trên phổ IR của các hydrazit N-thế đều mất đi đám hấp thụ từ và rộng ở gần 3400 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm NH₂. Ngoài ra, sự liên hợp của gốc benzyliden vừa ghép vào làm giảm tính phân cực của liên kết C=O dẫn tới sự bền hóa liên kết này và làm chuyển dịch hấp thụ về phía tần số cao hơn. Số liệu về tổng hợp và một số hấp thụ tiêu biểu trên phổ IR của các hydrazit N-thế được tóm tắt ở bảng 1.

Bảng 1: Số liệu về tổng hợp và phổ IR của các hydrazit N-thế



Hợp chất	X	t _{nc} , °C	Hiệu suất, %	ν, cm ⁻¹				
				N-H	Csp ² -H	C=O	C=N và C=C	C-I
5a	H	189-190	64	3258	3023	1634	1595	530
5b	4-(CH ₃) ₂ N	223-224	46	3260	3060	1634	1597	530
5c	4-CH ₃ O	217-218	48	3270	3073	1630	1608	534
5d	4-Br	226	67	3246	3077	1643	1593	523
5e	4-Cl	220-221	75	3243	3079	1643	1597	523
5f	2-NO ₂	200-201	68	3208	3063	1640	1593	528
5g	3-NO ₂	212	62	3241	3079	1636	1591	532
5h	4-NO ₂	230	76	3254	3084	1655	1593	523

Bảng 2: Số liệu về phổ $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm và J , Hz) của các hydrazit N -thế

Chất (X)	5a (H)	5b (4-N(CH ₃) ₂)	5c (4-CH ₃ O)	5d (4-Br)	5e (4-Cl)	5f (2-NO ₂)	5g (3-NO ₂)	5h (4-NO ₂)
H ^{2a}	11,90 (s)	12,40(s)	-	11,88 (s)	12,14(s)	12,21(s)	12,01 (s)	12,04 (s)
H ³	6,83 (d) J=8,5	6,77 (d) ³ J=9,0	6,77 (d) ³ J=8,5	6,83 (d) ³ J=8,5	6,79 (d) ³ J=8,5	6,79 (d) ³ J=9,0	6,84 (d) ³ J=8,5	6,84 (d) ³ J=8,5
H ⁴	7,74 (m)	7,62 (dd) ³ J=9,0 ⁴ J=2,0	7,63 (dd) ³ J=8,5 ⁴ J=1,5	7,72 (dd) ³ J=8,5 ⁴ J=2,0	7,65 (dd) ³ J=8,5 ⁴ J=1,5	7,67 (dd) ³ J=9,0 ⁴ J=2,0	7,73 (dd) ³ J=9,0 ⁴ J=2,0	7,72 (dd) ³ J=8,5 ⁴ J=2,0
H ⁶	8,16 (s)	8,24 (d) ⁴ J=2,0	8,20 (d) ⁴ J=1,5	8,14 (d) ⁴ J=2,5	8,26 (d) ⁴ J=1,5	8,05 (d) ⁴ J=2,0	8,13 (d) ⁴ J=2,0	8,12 (d) ⁴ J=2,0
H ⁸	11,84 (s)	11,43 (s)	-	11,83 (s)	11,80 (s)	12,17 (s)	11,78 (s)	11,70 (s)
H ⁹	8,45 (s)	8,32 (s)	8,24 (s)	8,41 (s)	8,43 (s)	9,06 (s)	8,56 (s)	8,54 (s)
H ¹¹	7,74 (m)	7,65 (d) ³ J=8,5	7,75 (d) ³ J=8,5	7,70 (d) ³ J=9,0	7,74 (d) ³ J=8,5	-	8,56 (d) ⁴ J=2,5	8,00 (d) ³ J=9,5
H ¹²	7,48 (m)	6,70 (d) ³ J=8,5	6,95 (d) ³ J=8,5	7,68 (d) ³ J=9,0	7,40 (d) ³ J=8,5	8,31 (m)	-	8,32 (d) ³ J=9,0
H ¹³	7,48 (m)	-	-	-	-	7,6 (ddd) J ₁ =J ₂ =8,0 J ₃ = 1,5	8,29 (dd) ³ J=8,0 ⁴ J=2,5	-
H ¹⁴	7,48 (m)	6,70 (d) ³ J=8,5	6,95 (d) ³ J=8,5	7,68 (d) ³ J=9,0	7,40 (d) ³ J=8,5	7,71 (dd) J ₁ =J ₂ =8,0	7,77 (dd) J ₁ =J ₂ =8,0	8,32 (d) ³ J=9,0
H ¹⁵	7,74 (m)	7,65 (d) ³ J=8,5	7,75 (d) ³ J=8,5	7,70 (d) ³ J=9,0	7,74 (d) ³ J=8,5	8,31 (m)	8,17 (d) ³ J=8,0	8,00 (d) ³ J=9,5

Ghi chú: Dung môi đo phổ $^1\text{H-NMR}$ đối với **5a**, **5d**, **5g**, **5h** là DMSO; đối với **5c** là (CDCl₃ + MeOD) còn các hợp chất còn lại được đo trong dung môi (CDCl₃ + DMSO).

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của các hydrazit N -thế đều xuất hiện các tín hiệu của các nhóm proton với cường độ như dự kiến, ngoại trừ tín hiệu của các proton linh động H^{2a} và H⁸ ở hợp chất **5c**. Nguyên nhân là do phổ NMR của hợp chất **5c** được đo trong dung môi (CDCl₃ + MeOD) nên đã xảy ra sự trao đổi proton với dung môi. Điều này cho phép khẳng định rằng các hydrazit N -thế với cấu trúc mong muốn đã được tạo ra. Trên phổ đồ, tín hiệu của các proton H^{2a} và H⁸ thường xuất hiện dưới dạng pic đơn (*singlet*) có cường độ tương đối bằng 1 ở vùng trường yếu nhất; trong đó tín hiệu của H^{2a} – liên kết với oxi và tạo liên kết hydro nội phân tử với oxi trong nhóm carbonyl sẽ nằm ở trường yếu hơn so với H⁸ – liên kết với nitơ. Tín hiệu của proton trong nhóm imin (H⁹) cũng ở dạng *singlet* và có cường độ tương đối bằng 1 xuất hiện ở vùng trường mạnh hơn (8,24 ÷ 9,06 ppm).

Proton ở vị trí số 3 cho tín hiệu có cường độ bằng 1 và ở dạng *doublet* với hằng số tách $^3J = 8,5 \div 9,0$ Hz (do tương tác với H⁴). Proton ở vị trí số 6 cũng cho tín hiệu có cường độ bằng 1 và ở dạng *doublet* nhưng có hằng số tách nhỏ hơn ($^4J = 2,0 \div$

2,5 Hz) (riêng ở hợp chất **5a**, proton này cho tín hiệu *singlet*, hơi tù: có lẽ tín hiệu đã bị “nhòe” và máy đã không phân giải được sự khác biệt giữa 2 đỉnh của tín hiệu). H⁴ vừa tương tác với H³ và H⁶ nên cho tín hiệu có cường độ tương đối bằng 1 và ở dạng *doublet-doublet*. Trong 3 proton này, tín hiệu của H³ xuất hiện ở trường mạnh nhất do hiệu ứng liên hợp +C của nhóm OH ở vị trí số 2 làm giàu mật độ electron ở vị trí *ortho* với nó. Trong khi đó, hiệu ứng -C của nhóm carbonyl làm cho tín hiệu của H⁶ chuyển về vùng yếu nhất.

Khi hợp phần aryliden có nhóm thế ở vị trí *para*, các proton trên vòng thơm này thường cho 2 tín hiệu *doublet* với cường độ bằng 2. Tín hiệu của các proton thơm của các hợp chất khác cũng có thể được quy kết dễ dàng trên đặc điểm cấu trúc của phân tử. Kết quả quy kết các tín hiệu tiêu biểu phổ $^1\text{H-NMR}$ của các hydrazit N -thế được trình bày ở bảng 2. Ngoài các tín hiệu này, trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **5b** còn thấy tín hiệu với cường độ tương đối bằng 6 và ở dạng *singlet* đặc trưng cho các proton trong nhóm (CH₃)₂NH ở 3,04ppm; trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **5c**, tín hiệu *singlet* với cường độ

tương đối bằng 3 đặc trưng cho các proton trong nhóm CH₃O được thấy ở 3,86 ppm.

4. KẾT LUẬN

Từ axit salicylic, chúng tôi đã tổng hợp được 2-hydroxy-5-iodobenzohydrazit và 08 hydrazit *N*-thế. Cấu trúc của các chất tổng hợp được đã được xác nhận qua phổ IR và phổ ¹H-NMR của chúng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Madhukar S. Chande, Kiran A. Puthamane, Pravin A. Barve, Rahul R. Khanwelkar, Deepak S. Venkataraman. Chemoselective Synthesis of Novel

Thiatriazolophanes. J. Braz. Chem. Soc., Vol. 19(1), 42 - 52 (2008).

2. S. J. Wadher, N. A. Karande, S. D. Sonawane and P. G. Yeole. International Journal of ChemTech Research. Vol. 1(4), 1303 - 1307 (2009).
3. Sevim Rollas and Ş. Güniz Küçükgülzel. Biological Activities of Hydrazone Derivatives. Molecules. Vol. 12, 1910 - 1939 (2007).
4. Đặng Như Tại, Ngô Thị Thuận (dịch). Tổng hợp hóa học hữu cơ, Nxb. Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 312 - 314 (1982).
5. http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB5738917_EN.htm
6. <http://www.chem.wvu.edu/kriz/Iodination%20of%20Phenols.pdf>

Liên hệ: **Nguyễn Quang Tùng**

Khoa Công nghệ Hóa học

Trường ĐHCN Hà Nội

Xã Minh Khai, huyện Từ Liêm, Hà Nội

tel: 0912460094