

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VÀ CẤU TRÚC MỘT SỐ XETON α,β -KHÔNG NO TỪ (4'-METYL- α -PYRONO)[5',6'-g](3-AXETYL-4-METYL-CUMARIN)

Đến Tòa soạn 28-9-2009

NGUYỄN NGỌC THANH¹, NGUYỄN MINH THẢO², NGUYỄN THỊ THANH PHONG³

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

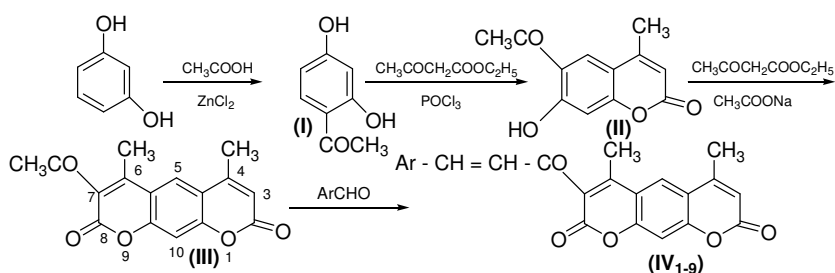
²Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG Hà Nội

³Khoa Hoá học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

ABSTRACT

By cyclization reaction of 6-acetyl-7-hydroxy-4-methylcoumarin with ethyl acetoacetate to get (4'-methyl- α -pyrono[5',6'-g](3-acetyl-4-methylcoumarin). The product was then transformed by condensation with aromatic aldehydes to form a series of new α,β -unsaturated ketones (10 compounds). The purity and structure of the obtained products were determined by thin layer chromatography, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HSQC, HMBC and MS spectroscopic data.

Trong một vài công trình trước đây [1, 2] chúng tôi đã thông báo về việc tổng hợp 6-axetyl-7-hydroxi-4-metylcumarin và việc chuyển hoá chúng thành các xeton α,β -không no. Ở công trình này chúng tôi tiếp tục thực hiện phản ứng đồng vòng của 6-axetyl-7-hydroxi-4-metylcumarin với etyl axetoaxetat trong môi trường bazơ yếu CH₃COONa thành dẫn xuất loại cumarino- α -piron và chuyển hoá nó thành dãy xeton α,β -không no mới theo sơ đồ phản ứng dưới đây:



Hợp chất (I-III) được tổng hợp như tài liệu đã biết [2, 3], chất (III) được tổng hợp theo Pechmann, nó là chất rắn tinh thể, $t_{nc}^0 = 294 - 295^\circ\text{C}$, 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 3 đỉnh hấp thụ mạnh đặc trưng cho dao động hoá trị của CO-lacton ở 1740 cm⁻¹ và 1694 cm⁻¹, CO-axetyl ở 1628 cm⁻¹. Phổ ¹H NMR (δ_{ppm} , d₆-DMSO) 2,49 (3H, s, C₄-CH₃); 2,55 (3H, s, C₆-CH₃); 3,28 (3H, s, COCH₃); 6,47 (1H, s, C₃-H); 7,54 (1H, s, C₅-H) và 8,15 (1H, s,

C₁₀-H).

Từ hợp chất methylxeton (III) ngưng tụ với các andehit thơm chúng tôi thu được một dãy các xeton α,β -không no (IV₁₋₉), 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 của chúng đều thấy xuất hiện các đỉnh hấp thụ đặc trưng cho dao

động hoá trị của nhóm cacbonyl lacton ở vùng 1754 - 1691 cm⁻¹ và nhóm CO liên hợp ở vùng 1623 - 1615 cm⁻¹, đặc biệt có đỉnh hấp thụ ở vùng 996 - 954 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động biến dạng không phẳng của nhóm vinyl ở cấu hình *trans* (xem bảng 1).

Phổ khối lượng của các xeton α,β -không no đều xuất hiện pic ion phân tử ứng với công thức dự kiến và các ion mảnh tương ứng với sơ đồ phân mảnh.

Bảng 1: Các dữ liệu vật lý của các xeton α,β -không no (IV₁₋₉)

STT IV	Ar	t ^o _{nc} , °C	R _f *	Hiệu suất, %	IR, cm ⁻¹				MS, m/z	
					V _{CO} lacton	V _{CO} liên hợp	-CH=	Nhóm khác	M ⁺ , %	M
1		274-275	0,83	43	1732	1627	965	-	-	372
2		254-255	0,61	46	1719; 1695	1615	954	-	386 (54)	386
3		260-262	0,86	57	1728(vai) 1709	1621	962	-	406; 408 (60)	406.5
4		246-247	0,71	61	1724	1620	961	-	-	406.5
5		251-252	0,81	59	1722; 1691	1618	958	-	450;452 (49)	451
6		252-253	0,52	53	1738; 1696	1622	968	-	415;(56)	415
7		224-226	0,54	58	1709	1623	970	3342 (rộng)	418 (71)	418
8		248-249	0,43	60	1754 1705	1619	981	-	416;(75)	416
9		234-235	0,80	54	1729 1693	1618 (vai)	983	-	402;(81)	402

(Bản mỏng silicagel, Hệ dung môi etyl axetat : n-hexan = 3:2 theo thể tích).

Phổ cộng hưởng từ proton của xeton α,β -không no đều thấy xuất hiện một đôi doublet với dạng hiệu ứng mái nhà nằm trong vùng 6,98 - 7,01 ppm và 7,32 - 7,63 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 các tín hiệu đặc trưng

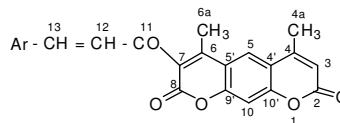
cho chuyển dịch hoá học của các proton khác có mặt trong phân tử (xem bảng 2).

Phổ ¹³C-NMR của các hợp chất tổng hợp cũng đã được ghi, tuy nhiên do các hợp chất này có nhiều nguyên tử cacbon bậc 4 (11 - 13 nguyên tử) nên tín hiệu của chúng rất yếu và thường lẫn vào tín hiệu nhiễu (điều này có thể

giải thích bởi cacbon tứ cấp xung quanh không có proton nên không có hiệu ứng NOE). Vì vậy, để phát hiện các tín hiệu và quy kết các tín hiệu trên phổ ^{13}C -NMR, chúng tôi đã ghi phổ HMBC và HSQC của IV₆ và IV₉. Ở vùng trường yếu nhất 155 - 201 ppm có 3 tín hiệu cộng hưởng,

đây là tín hiệu cộng hưởng của các nguyên tử cacbon nhóm cacbonyl (C^2 , C^8 , C^{11}). Phân tích phổ HMBC cho thấy C^{11} cộng hưởng ở trường yếu nhất. Kết quả quy kết các tín hiệu cộng hưởng trên bảng 3.

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

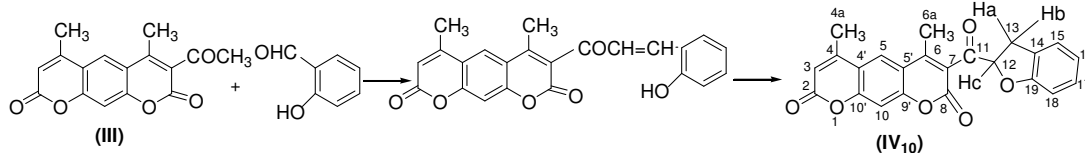


TT (IV)	Phổ ^1H -NMR: δ ppm (J_{Hz})			
	-CH=CH-	Các proton 3, 5 và 10	4-CH ₃ và 6-CH ₃	Các proton của vòng Ar
2*	7,40 và 7,03 (16)	6,40(1H,s,C ₃ -H); 7,45(1H,s,C ₅ -H); 8,13(1H,s,C ₁₀ -H)	2,46(3H,s,C ₆ -CH ₃); 2,50(3H,s,C ₄ -CH ₃)	7,56(2H,d,C _{15,19} -H,7,5); 7,26(2H,d,C _{16,18} -H,7,5); 2,35(3H,s,CH ₃)
3	7,63 và 7,03 (16,5)	6,46(1H,s,C ₃ -H); 7,55(1H,s,C ₅ -H); 8,13(1H,s,C ₁₀ -H)	2,49(3H,s,C ₆ -CH ₃); 2,49(3H,s,C ₄ -CH ₃)	7,85(1H,s,C ₁₉ -H); 7,66(1H,d,C ₁₇ -H,8,0); 7,48(2H,m,C _{15,16} -H)
4	7,60 và 7,06 (16,5)	6,47(1H,s,C ₃ -H); 7,58(1H,s,C ₅ -H); 8,15(1H,s,C ₁₀ -H)	2,48(3H,s,C ₆ -CH ₃); 2,51(3H,s,C ₄ -CH ₃)	7,53(2H,d,C _{15,19} -H,8,5); 7,76(2H,d,C _{16,18} -H,8,5)
5	7,57 và 7,03 (16,5)	6,44(1H,s,C ₃ -H); 7,51(1H,s,C ₅ -H); 8,10(1H,s,C ₁₀ -H)	2,48(3H,s,C ₆ -CH ₃); 2,51(3H,s,C ₄ -CH ₃)	7,67(2H,d,C _{15,19} -H,8,5); 7,65(2H,d,C _{16,18} -H,8,0)
6	7,32 và 7,07 (16)	6,46(1H,s,C ₃ -H); 7,54(1H,s,C ₅ -H); 8,22(1H,s,C ₁₀ -H)	2,44(3H,s,C ₆ -CH ₃); 2,51(3H,s,C ₄ -CH ₃)	6,75(2H,d,C _{16,18} -H,8,5); 7,56(2H,d,C _{15,19} -H,8,5)
7	7,37 và 7,07 (16)	6,44(1H,s,C ₃ -H); 7,51(1H,s,C ₅ -H); 8,15(1H,s,C ₁₀ -H)	2,46(3H,s,C ₆ -CH ₃); 2,52(3H,s,C ₄ -CH ₃)	7,31(1H,s,C ₁₉ -H); 7,13(1H,dd,C ₁₅ -H,8,0,0,5); 6,83(1H,d,C ₁₆ -H,8,0); 3,85(3H,s,OCH ₃); 9,51(1H,s,OH)
8	7,42 và 6,98 (16)	6,46(1H,s,C ₃ -H); 7,53(1H,s,C ₅ -H); 8,15(1H,s,C ₁₀ -H)	2,46(3H,s,C ₆ -CH ₃); 2,50(3H,s,C ₄ -CH ₃)	6,09(2H,s,C _{17a} -H); 6,97(1H,d,C ₁₅ -H,8,0); 7,11(1H,d,C ₁₆ -H,8,0); 7,49(1H,s,C ₁₉ -H)
9	7,39 và 7,01 (16)	6,44(1H,s,C ₃ -H); 7,50(1H,s,C ₅ -H); 8,14(1H,s,C ₁₀ -H)	2,46(3H,s,C ₆ -CH ₃); 2,50(3H,s,C ₄ -CH ₃)	7,66(2H,d,C _{15,19} -H,8,5); 7,01(2H,d,C _{16,18} -H,8,5); 3,81(3H,s,OCH ₃)

(2*: Phổ ^1H -NMR và ^{13}C -NMR được đo ở nhiệt độ 353,0 K).

Cũng như một số bài báo trước đây chúng tôi đã công bố [4 - 6], khi ngưng tụ (4'-metyl- α -pyrono)[5',6'-g](3-axetyl-4-metylcumarin)(III) với anđehit salixylic trong điều kiện phản ứng Claisen-Schmidt, chúng tôi đã không nhận được xeton α,β -không no tương ứng như các trường hợp trên, mà chính là dẫn xuất chứa vòng 2,3-dihydrobenzofuran. Có lẽ xeton α,β -không no vẫn được tạo thành trung gian, rồi ngay lập tức xảy ra sự cộng hợp đóng vòng của nhóm hydroxi ở vị trí *ortho*

với nhóm vinyl để thành sản phẩm kiểu vòng 2,3-dihydrobenzofuran (IV₁₀) theo phương trình phản ứng:



Bảng 3: Dữ kiện phổ ¹³C-NMR của một số xeton α,β-không no (δ: ppm)

T ¹ (IV)	C ²	C ³	C ⁴	C ^{4'}	C ^{4a}	C ⁵	C ^{5'}	C ⁶	C ^{6a}	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰	C ^{10'}	C ¹¹	C ¹²	C ¹³	C ¹⁴	C ¹⁵	C ¹⁶	C ¹⁷	C ^{17a}	C ¹⁸	C ^{18a}	C ¹⁹	
2 ^a	158,3	113,7	152,1	116,6	30,4	103,9	-	147,3	17,5	-	157,2	155,1	124,0	154,1	-	139,0	114,8	-	129,0	127,1	-	20,4	127,1	-	-	129,0
3	158,9	114,1	152,8	116,8	31,1	104,4	-	147,4	18,1	114,9	157,6	155,4	124,5	154,6	199,7	138,3	121,9	125,0	130,6	129,1	137,5	-	-	-	-	133,7
5	158,8	114,1	152,7	116,9	31,1	104,3	122,8	147,3	18,1	114,8	157,6	155,3	124,4	154,3	199,7	138,8	121,0	124,8	131,8	129,5	134,6	-	-	-	-	131,8
6	159,0	113,9	152,8	116,8	30,9	104,2	122,9	147,2	18,1	115,2	157,7	155,2	124,2	154,4	200,1	141,7	113,8	123,0	129,3	111,8	151,4	40,0	111,8	40,0	-	129,3
7	158,9	114,0	152,7	116,8	31,0	104,3	-	147,9	18,1	115,6	157,6	155,2	124,2	154,3	-	141,1	115,1	-	121,9	116,8	148,8	-	-	54,8	-	127,0
8	158,9	114,0	152,8	116,9	31,0	104,3	-	147,5	18,1	117,9	157,6	155,2	124,3	154,3	199,9	140,2	115,0	123,9	-	108,4	148,7	101,5	148,0	-	-	129,8
9	160,6	115,0	154,3	117,3	31,0	104,3	124,1	147,5	18,1	116,9	158,9	157,6	124,2	155,2	199,9	140,3	114,0	-	129,3	114,3	152,7	55,3	114,3	-	-	129,3

IV₁₀: t⁰_{nc} = 230 - 232^oC. Hiệu suất 32%. Phổ IR(cm⁻¹): 1738 (CO cumarin), 1668 (CO-benzofuran). Phổ MS (m/z): xuất hiện pic ion phân tử M⁺ = 388 (C₂₃H₁₆O₆, M = 388). Phổ ¹H-NMR(δ_{ppm}-J_{Hz}): 6,32 (1H, s, C₃-H); 7,31 (1H, s, C₅-H); 7,96 (1H, s, C₁₀-H); 2,01 (3H, s, C₆-CH₃); 2,47 (3H, s, C₄-CH₃); 5,53 (1H, d, H_c, J = 5,5); 3,39 (1H, d, H_b, J = 18,5); 3,56 (1H, dd, H_a, J = 18,5 và 5,5); 7,20 (1H, d, C₁₈-H, 7,5); 7,16 (1H, t, C₁₆-H, 7,5, 1,5); 6,91 (1H, t, C₁₇-H, 7,5, 1,5); 6,82 (1H, d, C₁₅-H, 7,5). Phổ ¹³C-NMR(δ_{ppm}): C₂: 158,8; C₈: 156,1; C₉: 155,0; C₁₀: 154,0; C₄: 152,6; C₁₉: 150,3; C₁₁: 147,7; C₁₆: 128,8; C₁₈: 126,2; C₁₄: 122,8; C₁₀: 122,5; C₁₇: 120,8; C₇: 120,3; C₁₅: 116,6; C₄: 116,2; C₅:

114,7; C₃: 113,8; C₅: 103,6; C₆: 94,1; C₁₂: 66,3; C₁₃: 32,9; C_{4a}: 18,0; C_{6a}: 24,1.

Như vậy, cấu trúc các xeton α,β-không no được xác nhận bằng phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HSQC, HMBC và MS.

THỰC NGHIỆM

*Tổng hợp (4'-metyl-α-pirono)[5',6'-g](3-axetyl-4-metylcumarin) (III)

Cho vào bình cầu đáy tròn hai cổ khô hỗn hợp gồm 10,9 gam 6-axetyl-7-hidroxi-4-metylcumarin (0,05 mol), 10 gam natriaxetat khan và 75 ml etyl axetoaxetat. Lắp sinh hàn hồi

lưu và nhiệt kế vào cổ bình rồi đun sôi hồi lưu hỗn hợp trong suốt 30 giờ ở nhiệt độ sôi của dung dịch. Để nguội rồi rót vào cốc đựng nước đá và khuấy đều. Kết tủa tách ra được lọc hút trên phễu Buchner, rửa bằng nước và có thể kết tinh lại từ DMF. Sản phẩm ở dạng bột, màu vàng nhạt có $t_{nc}^{\circ} = 294 - 295^{\circ}\text{C}$, hiệu suất 47%. Dữ kiện phổ được ghi ở phần trên.

***Phương pháp chung tổng hợp các xeton α,β -không no (IV_{1,9})**

Cho vào bình cầu cỡ 100 ml hỗn hợp của 0,05 mol (4'-metyl- α -pirono)[5',6'-g](3-axetyl-4-metylcumarin) (III), 0,05 mol andehit thơm, 70 ml clorofom và 3 - 4 giọt piperidin làm xúc tác. Lắp sinh hàn hồi lưu và đun sôi hỗn hợp suốt 16 - 20 giờ đồng thời theo dõi sự hình thành sản phẩm phản ứng bằng sắc kí lớp mỏng để xác định thời gian phản ứng tối ưu. Phản ứng kết thúc, để nguội và cho bay bớt dung môi, chất rắn tách ra được kết tinh trong các dung môi thích hợp. Kết quả tổng hợp các hợp chất được giới thiệu ở bảng 1.

***Tổng hợp dẫn xuất (2,3-dihydrobenzofuryl-2)[(4'-metyl- α -pirono)[5',6'-g](4-metylcumarin-3-yl)]xeton (IV₁₀)**

Tiến hành phản ứng tương tự như trên nhưng đi từ (4'-metyl- α -pirono)[5',6'-g](3-axetyl-4-metylcumarin)(III) với andehit salixylic. Thu được sản phẩm với hiệu suất 50% và có điểm chảy ở 230 - 232°C.

KẾT LUẬN

Bằng phản ứng Pechmann của 6-axetyl-7-hydroxi-4-metylcumarin tổng hợp được từ 2,4-dihydroxiacetophenon đã tổng hợp được (4'-

metyl- α -pirono)[5',6'-g](3-axetyl-4-metylcumarin). Từ hợp chất metylxeton khởi đầu này, bằng phản ứng ngưng tụ với các andehit thơm đã tổng hợp được 9 xeton α,β -không no và một sản phẩm bất thường là (2,3-dihydrobenzofuryl-2) [(4'-metyl- α -pirono)[5',6'-g](4-metylcumarin-3-yl)]xeton. Sự tinh khiết và cấu trúc của các sản phẩm được xác nhận bằng sắc kí lớp mỏng và các phương pháp phổ IR, NMR và MS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Văn Vinh, Trần Quốc Toàn, Nguyễn Đức Chính. Tạp chí Hoá học, T. 45(2), 189 - 194 (2007).
2. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Văn Vinh, Trần Quốc Toàn, Nguyễn Đức Chính, Đồng Thị Duyên. Tạp chí Hoá học, T. 47(1), 22 - 27 (2009).
3. R. D. Desai, M. Ekhlal. Proc. Indian Acad. Sci (A)", 576 (1938); C. A., Vol. 33, 3356 (1939).
4. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Văn Thuấn, Nguyễn Thị Thu Ninh, Nguyễn Ngọc Thanh. Tạp chí Hoá học, T. 47(6), 704 - 708 (2009).
5. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Văn Thuấn, Trần Hoài Nam, Nguyễn Ngọc Thanh. Tạp chí Hoá học, T. 47 (4), 461 - 465 (2009).
6. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Ngọc Thanh, Nguyễn Thị Thu Trang, Vũ Quốc Trung, Nguyễn Thị Thao, Nguyễn Thị Thanh Phong, Hội nghị Khoa học và Công nghệ Hóa học Hữu cơ toàn quốc lần thứ V. Tạp chí Hóa học, T. 47 (4A), 238 - 243 (2009).

Liên hệ: Nguyễn Minh Thảo

Khoa Hóa học- ĐHKHTN-ĐHQG Hà Nội
19 Lê Thánh Tông, quận Hoàn Kiếm Hà Nội
Email: ngthanh_cdspvp@yahoo.com.vn

. Số điện thoại: 043.82611853.