

TỔNG HỢP VÀ NGUNG TỤ 2-METOXY-4-(3-METYLFUROXAN-4-YL)-5-NITROPHENO- XIAXETYLHIDRAZIN VỚI MỘT SỐ ANĐEHIT THƠM

Đến Tòa soạn 3-11-2009

HOÀNG THỊ TUYẾT LAN¹, NGUYỄN HỮU ĐÌNH²

¹Trường Đại học Giao thông vận tải

²Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

ABSTRACT

2-Methoxy-4-(3-methylfuroxan-4-yl)-5-nitrophenoxyacetylhydrazine synthesized from 2-methoxy-4-(3-methylfuroxan-4-yl)-5-nitrophenoxyacetic acid was condensed with aromatic or heterocyclic aldehyde to give nine hydrazide-hydrazones. The structure of reported compounds have been confirmed by IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra. It is shown that the hydrazide-hydrazones exist as *syn* and *anti* conformers at CO-NH hydrazide single bond.

I - MỞ ĐẦU

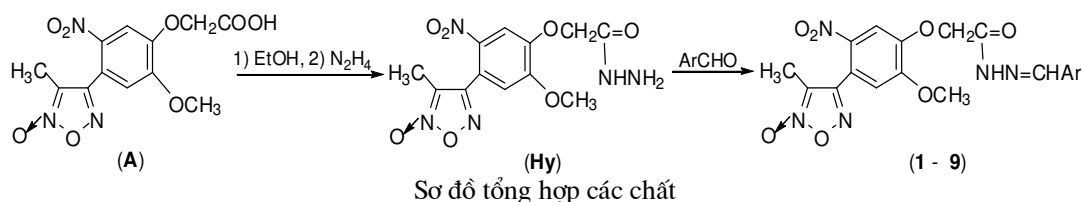
Các hợp chất chứa vòng furoxan (1,2,5-oxadiazole-2-oxit) thuộc loại các chất giải phóng nitơ oxit (NO) trong điều kiện sinh lý (trong cơ thể) giống như glyxeryl trinitrat, hoặc natri nitroprusside đã được dùng trong trị liệu bệnh tim mạch [1, 2]. Hiện nay việc tổng hợp và nghiên cứu các hợp chất có chứa vòng furoxan đang thu hút sự chú ý của các nhà hóa dược [3, 4].

Trong công trình trước [5], chúng tôi đã

thông báo việc tạo vòng furoxan từ nhánh allyl của axit isoeugenoxaxetic (kí hiệu **A**) nhờ đó đã điều chế được axit 2-metoxi-4-(3-metylfuroxan-4-yl)-5-nitrophenoxaxetic. Bài báo này trình bày kết quả tổng hợp và ngưng tụ 2-metoxi-4-(3-metylfuroxan-4-yl)-5-nitrophenoxaxetylhidrazin (kí hiệu **Hy**) với một số anđehit thơm.

II - THỰC NGHIỆM

Các chất được tổng hợp theo sơ đồ sau đây:



Sơ đồ tổng hợp các chất

2-Metoxi-4-(3-metylfuroxan-4-yl)-5-nitrophenoxaxetylhidrazin (**Hy**) được điều chế bằng cách chuyển axit 2-metoxi-4-(3-

metylfuroxan-4-yl)-5-nitrophenoxaxetic (**A**) [5] thành etyl este rồi đun hồi lưu với lượng dư hidrazin hidrat. Kết tinh lại trong DMF-nước 1:

1, thu được các tinh thể hình kim màu vàng, nóng chảy ở 212°C, hiệu suất 67%.

Ngưng tụ **Hy** với các anđehit được tiến hành như sau: Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 1 mmol **Hy**, 1 mmol anđehit thơm (hoặc dị vòng) và một lượng đioxan tối thiểu (vừa đủ tan hết chất đầu) trong vòng 8 ÷ 10 giờ. Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng, lọc lấy chất rắn, kết tinh lại trong

dung môi thích hợp, thu được các hidrazit-hidrazon **1 - 9** (bảng 1).

Nhiệt độ nóng chảy 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 d_6 -DMSO tại Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Bảng 1: Kết quả tổng hợp các hidrazit-hidrazon **1 - 9**

Ar	Kí hiệu	Dung môi kết tinh	Dạng bề ngoài	Điểm chảy, °C	Hiệu suất, %
4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	1	Đioxan - Etanol	Hình kim, màu vàng	206	69
2-ClC ₆ H ₄ -	2	DMF - Etanol	Hình kim, màu vàng	209-210	72
2-O ₂ NC ₆ H ₄ -	3	Đioxan - Nước	Hình tấm, màu vàng	213-214	78
4-O ₂ NC ₆ H ₄ -	4	Đioxan - Nước	Hình kim, màu vàng	228	78
2-HOC ₆ H ₄ -	5	DMF - Nước	Hình vảy, màu vàng	198	74
3-HOC ₆ H ₄ -	6	Đioxan - Nước	Hình tấm, màu trắng	227-228	69
3-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	7	Đioxan - Nước	Hình kim, màu vàng	199	57
2,4-(HO) ₂ C ₆ H ₃ -	8	DMF - Nước	Hình kim, vàng đậm	240-241	63
3-Indolyl	9	Etanol - Nước	Hình kim, màu vàng	242-243	63

III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Một số vân hấp thụ trên phổ hồng ngoại của các hợp chất nghiên cứu được liệt kê ở bảng 2.

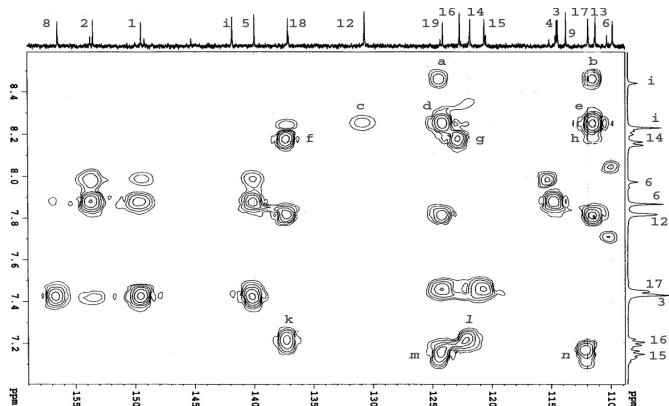
Bảng 2: Một số vân phổ hồng ngoại của các hợp chất nghiên cứu, cm^{-1}

Hợp chất	ν_{OH}/ν_{NH}	ν_{CH}	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=N, C=C}$	ν_{NO} furoxan	ν_{C-O}
Hy	-/3333, 3290	3053, 2917, 2860	1683	(1622), 1578, 1520	1464	1276
1	- / 3199	3098, 2977, 2855	1691	1615, 1582, 1526	1481	1274
2	-/ 3344	3069, 2935, 2851	1707	1623, 1582, 1525	1467	1279
3	-/3210	3081, 2925, 2861	1712	1617, 1580, 1527	1470	1275
4	- / 3194	3095, 2975, 2862	1691	1611, 1583, 1530	1485	1276
5	3100 / 3192	3000, 2930, 2852	1686	1618, 1590, 1532	1491	1274
6	3290 / 3200	3070, 2935, 2850	1702	1612, 1600, 1531	1455	1278
7	- / 3199	3093, 2930, 2859	1684	1611, 1583, 1523	1470	1250
8	3454/3143	3065, 2923, 2850	1670	1611, 1587, 1515	1442	1275
9	-/3250, 3200	3058, 2923, 2859	1694	1614, 1575, 1523	1437	1274

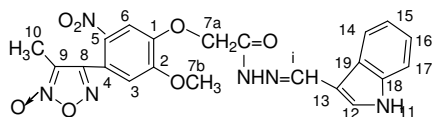
Các vân hấp thụ hồng ngoại liệt kê ở bảng 2 đều phù hợp với cấu tạo của các chất nghiên cứu. Trên phổ của các hidrazit-hidrazon **1 - 9** bên cạnh vân hấp thụ mạnh ở $1676 - 1712 \text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho nhóm C=O hidrazit luôn xuất hiện một vân khá mạnh ở $1611 - 1623 \text{ cm}^{-1}$. Vân này là thể hiện dao động hóa trị của nhóm C=N hidrazon. Dao động khung của nhân thơm (ν_{C-C} , $\nu_{C=N}$) thường thể hiện bởi vài ba vân trong khoảng $1500 - 1600 \text{ cm}^{-1}$, trong số đó vân ở tần số cao nhất có thể vượt 1600 cm^{-1} và xen phủ với vân hấp thụ của nhóm C=N hidrazon. Vì vậy trong bảng 2 chúng được liệt kê chung vào cột $\nu_{C=N, C=C}$. Vân hấp thụ ghi trong dấu ngoặc đơn ở 1622 cm^{-1} của **Hy** là thuộc dao động biến dạng 2 lưỡi kéo của nhóm NH_2 hydrazin. Vân hấp thụ mạnh ở $1437 - 1470 \text{ cm}^{-1}$ ở phổ của các chất

trong bảng 2 được quy cho nhóm O-N-O furoxan là dựa theo tài liệu [6].

Khác với **Hy**, phổ ^1H NMR của **1 - 9** khá phức tạp vì bao gồm 2 bộ tín hiệu đan xen vào nhau, cường độ tương đối của 2 bộ là 2:1. Các nhóm nguyên tử ở hợp phân hidrazit được ghi số từ 1 đến 10, ở hợp phân andehit từ 11 - 17 trong đó số 11 giành cho C của nhân benzen đính trực tiếp với Ci (C của nhóm $-\text{N}=\text{CH}-$), riêng với vòng indol, số chỉ vị trí được ghi như ở công thức dưới đây. Việc quy kết các vân cộng hưởng ^1H -NMR một mặt dựa vào độ chuyển dịch hoá học, độ bội và hàng số tách, mặt khác dựa vào các dữ liệu ở các dãy hợp chất tương tự mà chúng tôi đã nghiên cứu một cách có hệ thống [7, 8], một số trường hợp đã sử dụng phổ 2D NMR, thí dụ như ở hình 1. Kết quả phân tích phổ ^1H NMR được liệt kê ở bảng 3.



Hình 1: Một phần phổ HMBC của hợp chất 9



Số chỉ vị trí dùng để phân tích phổ NMR của các hidrazit-hidrazon.

Bảng 3 cho thấy, trong khi mỗi nhóm proton ở **Hy** chỉ cho 1 vân cộng hưởng thì hầu hết các nhóm proton ở các hidrazit-hidrazon đều cho 2 vân cộng hưởng có hình dạng như nhau với độ chuyển dịch hoá học khác nhau rất ít. Hiện tượng này thường gặp ở các dãy hidrazit-hidrazon và đã được chúng tôi chứng minh rằng

đó là do cấu dạng *syn* và cấu dạng *anti* ở nhóm CO-NH hidrazit gây nên [9]. Tỷ lệ mol của chúng tính theo cường độ trên phổ proton là 2:1. Tín hiệu của các proton ở hợp phân hidrazit (H3, H6, H7a, H7b, H10, NH) biến đổi rất ít khi chuyển từ hợp chất này sang hợp chất kia vì các proton đó ở xa phân thay đổi cấu tạo của phân

tử. Sự xuất hiện vân đơn ở 7,96 - 8,69 ppm chứng tỏ sự có mặt của nhóm CH=N hidrazon (Hi). Vân phổ của proton nhóm này và của các proton khác thuộc hợp phân andehit (H12 - H17) thay đổi nhiều phù hợp với sự thay đổi cấu tạo của các hợp phân andehit từ chất này sang

chất kia.

Ở phân tử các hidrazit-hidrazon **1 - 9** có khoảng 18 - 19 nguyên tử C nhưng trên phổ ^{13}C NMR đối với nhiều trường hợp có tới gần 30 tín hiệu cộng hưởng (bảng 4).

Bảng 3: Tín hiệu ^1H -NMR của các hợp chất nghiên cứu, δ , ppm; J, Hz

	H3	H6	H7a	H7b	H10	Hi	HN	H khác
Hy	7,42 s	8,00 s	4,74 s	3,96 s	2,01 s	-	9,35 s	NH ₂ : 4,37 s
1	7,43 s, 7,45 s	7,84 s, 7,93 s	5,44 s, 4,93 s	3,97 s, 3,98 s	2,03 s, -	8,01 s, 8,24 s	11,64 s, 11,65 s	H12,16: 7,62 d; 7,59 d; J 8; H13, 15: 7,26 d; 7,23 d; J 8; H17: 2,34 s; 2,33; s.
2	7,42 s, -	7,86 s, 7,94 s	5,47 s, 4,96 s	3,97 s, 3,98 s	2,02 s, -	8,42 s, 8,68 s	11,86 s, -	H13: 7,53 d; J 7,5; H14: 7,45 t; J 7,5; H15: 7,42 t; J 7,5; H16: 8,03 t; 7,97 t; J 7,5.
3	7,43 s, 7,45 s	7,87 s, 7,94 s	5,45 s, 4,97 s	3,97 s, -	2,02 s, -	8,42 s, 8,69 s	11,98 s, -	H13: 8,13 d; 8,07 d; J 8; H14: 7,81 t; J 7,5; H15: 7,68 t; J 7,5; H16: 8,06 d; J 8,5.
4	7,43 s, -	7,87 s, 7,93 s	5,51 s, 4,99 s	3,97 s, -	2,02 s, -	8,14 s, 8,38 s	11,99 s, -	H12,16: 7,99 d; J 7; H13, 15: 8,28 d.
5	7,42 s, 7,45 s	7,85 s, 7,95 s	5,43 s, 4,96 s	3,97 s, 3,98 s	2,02 s, -	8,34 s, 8,51s	11,65 s, -	H13: 6,92 d; J 7; H14: 7,25 t; 7,30 t; J 7,5; H15: 6,87 t; 6,91 t; J 7,5; H16: 7,72 d; 7,55; d; J 7,5; OH: 10,95 s; 10,05 s.
6	7,43 s, 7,46 s	7,96 s, 7,93 s	5,44 s, 4,94 s	3,97 s, 3,98 s	2,02 s, 2,35 s	7,84 s, 8,18 s	11,65 s, 11,66 s	H12: 7,13 s; 7,17 s; H14: 6,83 d; J 7; 1,5; H15: 7,24 t; J 8; H16: 7,10 d; J 8; OH: 9,61 s.
7	7,43 s, 7,45 s	7,85 s, 7,94 s	5,46 s, 4,95 s	3,98 s, 3,99 s	2,03 s, -	8,02 s, 8,26 s	11,70 s, -	H12: 7,30 s; H14: 7,01 d; J 7; H15: 7,36 t; J 7,5; H16: 7,28 m; H17: 3,80 s.
8	7,41 s, 7,45 s	7,83 s, 7,94 s	5,38 s, 4,93 s	3,98 s, 3,96 s	2,02 s, -	8,21 s, 8,36 s	11,11 s, 11,43 s	H13: 6,30 s; H15: 6,35 m; H16: 7,32 d; 7,50 d; J 8,5; 2OH: 11,75 s; 9,94 s.
9	7,43 s, 7,45 s	7,87 s, 7,97 s	5,47 s, 4,92 s	3,98 s, -	2,02 s, -	8,23 s, 8,44 s	11,38 s, 11,36 s	H12: 7,82 s; 7,81 s; H14: 8,15 d; 8,14 d; J 7,5; H15: 7,15 t; 7,14 t; J 7,5; H16: 7,21 t; 7,19 t; J 7,5; H17: 7,45 d; NH(Indole): 11,56 s.

Để quy kết các tín hiệu ^{13}C NMR và một số tín hiệu ^1H NMR, chúng tôi đã sử dụng phổ 2D NMR. Thí dụ, đối với hợp chất **9**, dựa vào độ chuyển dịch hóa học đã quy kết được một cách chắc chắn các vân đơn của các proton H7a, H7b, C10, Hi. Các vân giao (cross peak) của chúng trên phổ HSQC giúp nhận ra các tín hiệu của C7a, C7b, C10, Ci. Trên phổ HMBC giúp nhận ra các tín hiệu C1, C2, C8, C9 và C=O. Tín hiệu của H3 và H6 đều là những vân đơn, H6 ở vị trí *ortho* so với nhóm NO₂ còn H3 ở vị trí *ortho* so

với nhóm OCH₃ nên tín hiệu của H6 ở trường yếu hơn, vì thế vân đơn ở 7,87 ppm được quy cho H6. Tín hiệu của H3 đan xen với tín hiệu của H17 nhưng vẫn nhận ra được nhờ vân giao của nó với C8, C1 và C5 ở thấp hơn so với các vân giao của H17 với C19 và C15. Tín hiệu của C12, C19, C13 được nhận ra nhờ các vân giao *c*; *a* và *d*; *b* và *e* của chúng với Hi. Tín hiệu của H14 gồm 2 vân đôi với cường độ 0,77 H và 0,33 H, vân có cường độ 0,33 H xen phủ với vân đơn của Hi. Các vân giao *f*, *g* và *h* của H14 cho phép

nhận ra C18, C16 và C13. Tín hiệu của H15 và H16 đều có dạng vân ba với độ chuyển dịch hóa học gần nhau, chúng được phân biệt như sau: H16 có vân giao *k* và *l* với C18 và C14; H15 có vân giao *m* và *n* với C19 và C17.

Như vậy phổ ^{13}C NMR của các hidrazit-hidrazon **2**, **3**, **5** và **9** cũng gồm 2 bộ tín hiệu như phổ ^1H -NMR, nhưng tín hiệu của ^{13}C -NMR ở cấu dạng có số mol ít hơn đã không đủ mạnh nên không quan sát được đối với mọi vị trí

(bảng 4). Tuy vậy các số liệu thu được là hoàn toàn phù hợp với cấu trúc dự kiến.

Trên phổ ESI MS của hidrazon **2** ($M = 461$) cũng như của hidrazon **6** ($M = 443$) pic có cường độ lớn nhất (100%) là pic $M+H^+$ ($m/z = 462$ và 444 tương ứng). Canh pic $m/z = 462$ có pic $m/z = 464$ với cường độ 40% phù hợp với 1 nguyên tử Cl trong phân tử **2**. Ngoài ra ở phổ của hai chất đều có pic $M+Na$ với giá trị m/z tương ứng 466 và 484, cường độ đều bằng 25%.

Bảng 4: Tín hiệu ^{13}C NMR của Hy và các hợp chất **2**, **3**, **5**, **9** δ , ppm

	Hy	2	3	5	9
C1	149,01	149,27; -	149,24; -	149,30; 148,92	149,48; 149,19
C2	153,64	153,36; -	153,36; -	153,36; 153,62	153,71; 153,48
C3	114,58	114,46; -	114,48; -	114,43; 114,48	114,58; 114,48
C4	115,06	114,50; -	114,55; -	114,69; 115,24	114,67; 115,19
C5	139,91	140,01; -	139,77; -	139,98; 139,90	139,99; -
C6	110,27	109,88; -	109,86; -	109,87; 110,41	109,89; 110,36
C7a	67,13	65,83; -	65,79; -	65,78; 67,07	66,14; 67,41
C7b	56,85	56,80; 56,89	56,81; -	56,78; 56,88	56,86; 56,93
C8	156,32	156,34; -	156,34; -	156,43; 156,36	156,49; -
C9	113,65	113,68; -	113,69; -	113,69; -	113,79; -
C10	7,57	7,61; -	7,61; -	7,59; -	7,65; -
C=O	165,77	168,35; 163,70	168,48; -	167,80; 163,27	167,23; 162,50
Ci	-	140,29; 143,84	140,01; -	141,89; 148,09	141,83; 145,26
C11	-	131,47; -	128,06; -	131,59; 131,30	-
C12	-	133,00; -	148,02; -	157,30; -	130,70; -
C13	-	129,87; -	124,50; -	116,13; 116,35	111,32; -
C14	-	131,15; -	130,66; -	129,14; 126,54	121,84; -
C15	-	127,11; -	133,51; -	118,57; -	120,67; 120,52
C16	-	127,53; -	128,56; -	119,91; 119,35	122,72; -
C17; C18; C19	-	-	-	-	111,94; 137,16; 124,33; 124,12

IV - KẾT LUẬN

Bằng phản ứng ngưng tụ 2-metoxi-4-(3-metylfuroxan-4-yl)-5-nitrophenoxyaxetyl-hidrazin tổng hợp từ axit 2-metoxi-4-(3-metylfuroxan-4-yl)-5-nitrophenoxyaxetic với một số anđehit thơm hoặc dị vòng đã thu được 9 hidrazit-hidrazon có chứa vòng furoxan. Cấu trúc của các hidrazit-hidrazon đã được xác định nhờ phổ IR, ^1H -NMR và ^{13}C -NMR. Dữ liệu phổ NMR thu được cho thấy các hidrazit-hidrazon

nguyên cứu tồn tại ở 2 cấu dạng *syn* và *anti* ở liên kết đơn CO-NH hidrazit.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. S. V. Pirogov, S. F. Mel'nikova, I. V. Zelinskii, T. V. Romanova, N. P. Spiridonova, N. A. Medvedeva, T. V. Bulartina. Russ. Patent RU 2240321 C2 20 Nov 2004.
2. R. Ferioli, A. Fazzini, G. C. Folco, R.

- Fruttero, R. Canvino, A. Gasco, S. Bongani and M. Civelli. *Pharmacol. Res.*, 28, 203 - 212 (1993).
3. Cerecetto Hugo and Williams Porcal. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 5(1), 57 - 71 (2005).
 4. Cerecetto Hugo, Gonzalez Mercedes, Riso Mariela, Seoane Gustavo, De Cerain Adela Lopez, Ezpeleta Olga, Monge Antonio, Suescun Leopoldo, Mombro Alvaro, Bruno Ana M. *Archiv der Pharmazie*, 333, 11, 387 (2000).
 5. Nguyễn Hữu Đình, Hoàng Thị Tuyết Lan, Phạm Văn Hoan, Nguyễn Thị Hiền. *Tạp chí Hoá học*, T. 47 (3), 277 - 281 (2009).
 6. A. Gasco, A. J. Boulton. *Furoxan and benzofuroxan*. Interscience Publishers, John Wiley & Sons, New York - London (1981).
 7. Nguyen Huu Dinh, Ngo Thi Ly, Le Thi Thanh Van. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, Vol. 41 (6), 1015 - 1021 (2004).
 8. Nguyen Huu Dinh, Ngo Thi Ly, Pham Van Hoan. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, Vol. 43, 1657 - 1663 (2006).
 9. Nguyen Huu Dinh, Hoang Thi Hue. *Tạp chí Hóa học*, T. 44 (4), 524 - 529 (2006).

Liên hệ: **Nguyễn Hữu Đình**

Khoa Hóa học
Trường Đại học Sư phạm Hà Nội
142 Xuân Thủy, Quan Hoa, Cầu Giấy, Hà Nội.
Email: nguyenhuudinh1954@yahoo.com