

## TỔNG HỢP MỘT SỐ XETON $\alpha,\beta$ -KHÔNG NO ĐI TỪ 3-AXETYL-6-METOXI-4-METYLCUMARIN

Đến Tòa soạn 7-10-2008

NGUYỄN MINH THẢO<sup>1\*</sup>, NGUYỄN VĂN THUẤN<sup>1</sup>, TRẦN HOÀI NAM<sup>1</sup>,  
NGUYỄN NGỌC THANH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khoa Hoá học, Trường đại học Khoa học Tự nhiên - ĐHQG Hà Nội

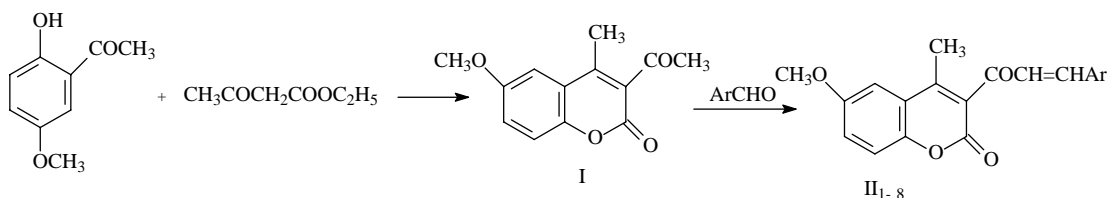
<sup>2</sup>Khoa Tự nhiên, Trường CĐSP Vĩnh Phúc

### ABSTRACT

By reaction of 2-hydroxy-5-methoxyacetophenone with ethyl acetoacetate has been prepared 3-acetyl-6-methoxy-4-methylcoumarin, which have condensed with aromatic aldehydes gave  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones. Structure of these products was confirmed by IR, <sup>1</sup>H-NMR and MS spectroscopic data.

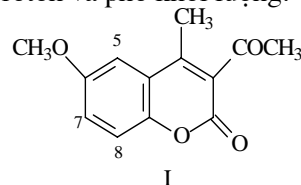
Trong một số công trình trước đây [1, 2], chúng tôi đã thông báo về sự tổng hợp các dẫn xuất 3-axetylcumarin và sự chuyển hóa chúng thành các dãy xeton  $\alpha,\beta$ -không no. Ở bài báo

này chúng tôi tiếp tục thông báo về sự tổng hợp 3-axetyl-6-metoxi-4-metylcumarin và phản ứng của nó với các andehit thơm, theo sơ đồ dưới đây:



Trong một tài liệu tham khảo đã được biết [3] rằng hợp chất 2-hidroxi-5-metoxiaxetophenon được tổng hợp từ hidroquinon qua một số giai đoạn: Axetyl hóa hidroquinon, chuyển vị Fries dieste và cuối cùng dimetyl hóa 2,5-dihidroxiacetophenon bằng dimetyl sunfat trong môi trường kiềm yếu (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Hợp chất 2-hidroxi-5-metoxiaxetophenon phản ứng với etyl axetoaxetat cũng trong môi trường kiềm yếu (CH<sub>3</sub>COONa) cho sản phẩm đóng vòng là 3-axetyl-6-metoxi-4-metylcumarin (I). Nó là một chất rắn kết tinh, có nhiệt độ nóng chảy 134 - 135°C. Cấu tạo của

nó được xác định nhờ phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ proton và phổ khối lượng:



Trên phổ hồng ngoại thấy không còn đỉnh hấp thụ đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm OH phenol, trong khi đó xuất hiện thêm một đỉnh hấp thụ mạnh ở 1720 cm<sup>-1</sup> đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm CO lacton (trên

phổ vẫn còn đỉnh hấp phụ đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm CO xeton ở 1610  $\text{cm}^{-1}$ ).

Trên phổ cộng hưởng từ proton của hợp chất cumarin tạo thành có các tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của các proton có trong phân tử:  $\delta_{\text{ppm}}(J_{\text{Hz}})$ : 2,39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,48 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ); 3,96 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 7,11 (1H, d,  $\text{C}_5\text{-H}$ ,  $J = 3$ ); 7,32 (1H, q,  $\text{C}_7\text{-H}$ ,  $J = 8,5$  và  $J = 3$ ); 7,29 (1H, d,  $\text{C}_8\text{-H}$ ,  $J = 8,5$ ).

Trên phổ khối lượng có pic ion phân tử với số khối trùng với phân tử khối của phân tử, cũng như các pic khác với số khối phù hợp với các ion mảnh ( $m/z$ ): 232 ( $\text{M}^+$ ;  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ ;  $M = 232$ ), 217 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 190 (100%) ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}$ ), 189 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$ ), 162 (190 - CO), 161 (189 - CO) □

Hợp chất 3-axetyl-6-metoxi-4-methylcumarin (I) khi ngưng tụ với các anđehit thơm theo tỉ lệ

mol 1:1 trong điều kiện của phản ứng Claisen-Schmidt (với xúc tác là bazơ hữu cơ) đã cho một dãy các xeton  $\alpha,\beta$ -không no ( $\text{II}_{1-8}$ ). Kết quả được giới thiệu ở bảng 1.

Các xeton  $\alpha,\beta$ -không no đều là các chất rắn tinh thể, có nhiệt độ nóng chảy và giá trị  $R_f^*$  trên sắc kí bản mỏng khác với các giá trị tương ứng của các chất đầu.

Trên phổ hồng ngoại của chúng (ghi dưới dạng ép viên với KBr trên máy Impact 410-Nicolet) đều thấy xuất hiện các đỉnh hấp thụ đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm CO lacton ở vùng 1686 - 1708  $\text{cm}^{-1}$  và CO xeton liên hợp ở vùng 1606 - 1630  $\text{cm}^{-1}$ . Đặc biệt trên phổ xuất hiện đỉnh hấp thụ ở vùng 952 - 998  $\text{cm}^{-1}$  mà chúng tôi cho rằng là đỉnh đặc trưng cho dao động biến dạng không phẳng của nhóm vinyl ở cấu hình *trans* (bảng 1).

Bảng 1: Các xeton  $\alpha,\beta$ -không no ( $\text{II}_{1-8}$ )

STT II	Ar	$t_{n/c}^0$ , °C	$R_f^*$	Hiệu suất %	Phổ hồng ngoại, $\text{cm}^{-1}$				Phổ khối lượng ( $m/z$ )	
					$\nu_{\text{CO}}$ lacton	$\nu_{\text{CO}}$ xeton	$\delta_{\text{CH=}}$	Nhóm khác	$\text{M}^+$	M
1	<i>p</i> -Tolyl	190-191	0,78	45	1686	1630	998	-	334	334
2	<i>p</i> -Nitrophenyl	180-181	0,65	50	1702	1610	967	1522 1347 ( $\text{NO}_2$ )	365	365
3	<i>m</i> -Nitrophenyl	185-186	0,68	48	1701	1615	952	1522 1347 ( $\text{NO}_2$ )	365	365
4	<i>p</i> -Bromphenyl	178-179	0,78	45	1694	1611	985	-	398, 399, 400	399
5	<i>p</i> -Dimetyl-aminophenyl	162-163	0,79	50	1694	1611	983	-	363	363
6	3,4-Metvlendioxi-	177-178	0,67	46	1708 (1680)	1606	987	-	364	364
7	2-Furyl	158-159	0,73	47	1693	1626	980	-	310	310
8	3-Indolyl	162-163	0,72	48	1653 (1710)	1625	980	3390 (NH)	359	359

Bản mỏng silicagel, hệ dung môi *n*-hexan: axeton tỉ lệ 4:1 (theo thể tích).

Trên phổ khối lượng của các xeton  $\alpha,\beta$ -không no đều cho pic ion phân tử có số khối

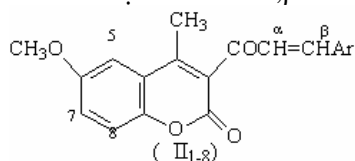
trùng với phân tử khối của hợp chất, cũng như các ion mảnh với số khối tương ứng. Kết quả

này hoàn toàn phù hợp với dữ kiện trong tài liệu tham khảo [4]. (Phổ khối lượng ghi trên máy AutoSpec Premier tại Phòng Thí nghiệm Vật liệu của Khoa Hóa học — Trường Đại học Khoa học Tự nhiên- Đại học Quốc gia Hà Nội).

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-d<sub>6</sub>) của các xeton α,β-không no đều thấy mất đi tín hiệu của một

nhóm methyl (trong nhóm axetyl) của chất đầu, trong khi xuất hiện một cặp doublet dưới dạng hiệu ứng mái nhà trong khoảng 7,14 - 7,52 ppm và 6,92 - 6,97 ppm với hằng số tương tác spin-spin bằng 16,5 Hz. Điều này cho phép chúng tôi gán tín hiệu này đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của nhóm vinyl ở cấu hình *trans* trong phân tử. Ngoài ra trên phổ cũng có những tín hiệu của tất cả các proton khác có mặt trong phân tử của hợp chất (bảng 2).

Bảng 2: Phổ <sup>1</sup>H-NMR của một số xeton α,β-không no



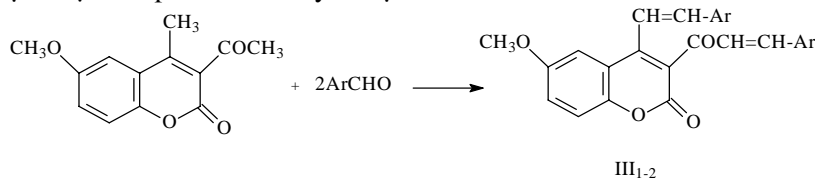
STT II	Ar	Phổ <sup>1</sup> H- NMR: δ ppm (J <sub>H<sub>Z</sub>)</sub>		
		-CH <sup>α</sup> =CH <sup>β</sup> -	Các proton vòng coumarin	Các proton vòng Ar
1		7,44 và 6,96 (16,5)	2,38 (3H, s, C <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> ); 3,84 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 7,20 (1H, d, C <sub>5</sub> -H, J = 2,5); 7,22 (1H, q, C <sub>7</sub> -H, J = 8 và J = 2,5); 7,25 (1H, d, C <sub>8</sub> -H, J = 8)	2,46 (3H, s, CH <sub>3</sub> ); 7,34 (2H, d, C <sub>10</sub> -H và C <sub>11</sub> -H, J = 8); 7,60 (2H, d, C <sub>9</sub> -H và C <sub>12</sub> -H, J = 8)
4		7,52 và 6,97 (16,5)	2,47 (3H, s, CH <sub>3</sub> ); 3,83 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 7,32 (1H, d, C <sub>5</sub> -H, J = 2,5); 7,34 (1H, q, C <sub>7</sub> -H, J = 8,5 và J = 2,5); 7,46 (1H, d, C <sub>8</sub> -H, J = 8,5)	7,64 (2H, d, C <sub>10</sub> -H và C <sub>11</sub> -H, J = 8,5); 7,67 (2H, d, C <sub>9</sub> -H và C <sub>12</sub> -H, J = 8,5).
5		7,22 và 6,93 (16,5)	2,42 (3H, s, CH <sub>3</sub> ); 3,84 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 7,41 (1H, d, C <sub>5</sub> -H, J=3); 7,30 (1H, q, C <sub>7</sub> -H, J = 9 và J=3); 7,42 (1H, d, C <sub>8</sub> -H, J = 9)	2,94 (6H, s, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 6,74 (2H, d, C <sub>10</sub> -H và C <sub>11</sub> -H, J = 8,5); 7,54 (2H, d, C <sub>9</sub> -H và C <sub>12</sub> -H, J = 8,5).
6		7,35 và 6,92 (16,5)	2,44 (3H, s, CH <sub>3</sub> ); 3,85 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 6,96 (1H, d, C <sub>8</sub> -H, J = 8); 7,09 (1H, q, C <sub>7</sub> -H, J = 8 và J = 1,5); 7,50 (1H, d, C <sub>5</sub> -H, J = 1,5).	6,08 (2H, s, CH <sub>2</sub> ); 7,31 (1H, q, C <sub>12</sub> -H, J = 9 và J = 3); 7,37 (1H, d, C <sub>9</sub> -H, J = 3); 7,43 (1H, d, C <sub>11</sub> -H, J = 9).
7		7,14 và 6,94 (16,5)	2,38 (3H, s, CH <sub>3</sub> ); 3,85 (3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 6,86 (1H, d, C <sub>5</sub> -H, J = 3); 7,33 (1H, q, C <sub>7</sub> -H, J = 9 và J = 3); 7,45 (1H, d, C <sub>8</sub> -H, J = 9)	6,63 (1H, q, C <sub>10</sub> -H, J = 2,5 và J = 1,5); 7,29 (1H, d, C <sub>9</sub> -H, J = 2,5); 7,84 (1H, d, C <sub>11</sub> -H, J = 1,5).

Một điều đặc biệt thú vị là khi ngưng tụ 3-axetyl-6-metoxi-4-metylcumarin (I) với benzan-

dehit hay *p*-clobenzandehit theo tỉ lệ mol 1:2 trong điều kiện của phản ứng như trên, chúng tôi

đã không nhận được xeton  $\alpha,\beta$ -không no đơn thuần mà lại nhận được sản phẩm ở đó xảy ra sự

ngưng tụ cả nhóm C<sub>3</sub>-axetyl và C<sub>4</sub>-metyl với andehit thơm:



Ở đây Ar là: 1. Phenyl; 2. *p*-Clophenyl

Kết quả được dẫn ra dưới đây:

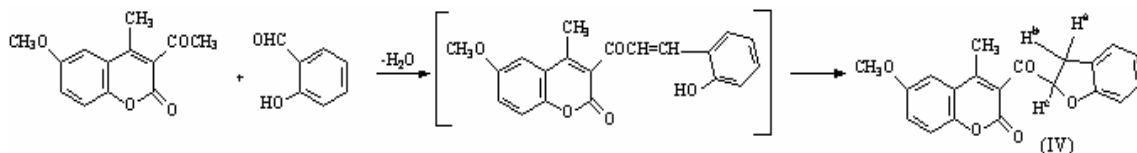
**III<sub>1</sub>**:  $t_{nc}^0 = 190 - 191^\circ\text{C}$ ; Hiệu suất 35%; Phổ IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1717(CO lacton), 1610 (CO xeton liên hợp), 963 ( $\delta_{\text{CH=}}$  của *trans*- vinyl); Phổ MS( $m/z$ ): 408( $M^+ - 100\%$ );  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ;  $M = 408$ ; Phổ  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta_{\text{ppm}} - J_{\text{Hz}}$ ): 3,84 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7,14 và 7,07 (2H, dd,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $J = 16,5$ ); 7,50 và 7,00 (2H, dd,  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $J = 16$ ); 7,20 (1H, q, C<sub>7</sub>-H,  $J = 9$  và  $J = 2,5$ ); 7,25 (1H, d, C<sub>5</sub>-H,  $J = 2,5$ ); 7,56 (1H, d, C<sub>8</sub>-H,  $J = 9$ ); 7,35 - 7,53 (10H, m, các proton khác của 2 vòng benzen còn lại).

**III<sub>2</sub>**:  $t_{nc}^0 = 148 - 149^\circ\text{C}$ ; hiệu suất 40%; Phổ IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1703 (CO lacton), 1608 (CO xeton), 972( $\delta_{\text{CH=}}$  của *trans*- vinyl); Phổ MS ( $m/z$ ): 475 (100%) và 477 ( $M^+$ ),  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Cl}_2$ ;  $M = 476$ ; Phổ  $^1\text{H-NMR}$ ( $\delta_{\text{ppm}} - J_{\text{Hz}}$ ): 3,85 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ -); 7,82 và 6,98 (2H, dd,  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $J = 16,5$ ); 7,45 và 7,26(2H, dd,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $J = 16$ ).

Như vậy các dữ kiện về phổ đã chứng minh cho cấu tạo của sản phẩm tạo thành. ở đây có lẽ nhóm axetyl ở vị trí 3 (nhóm hút electron) đã gây ra ảnh hưởng làm hoạt hóa nhóm methyl bên cạnh (làm tăng độ linh động của các hydro ở nhóm methyl) cho nó đủ sức tham gia phản ứng ngưng tụ với các andehit thơm. Hơn nữa, sự tính

toán hóa lượng tử cũng cho thấy mật độ điện tích trên nguyên tử cacbon của hai nhóm methyl này cũng xấp xỉ nhau (-0,26 trên nguyên tử cacbon của nhóm methylaxetyl và -0,21 trên nguyên tử cacbon của nhóm methyl ở vị trí 4). Vì vậy sự ngưng tụ xảy ra ở cả hai nhóm methyl này là hoàn toàn có thể tin tưởng được. Kết quả này cũng phù hợp với các dữ kiện trong tài liệu tham khảo [1].

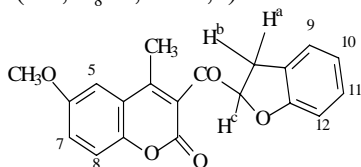
Một điều đặc biệt lí thú nữa là khi thực hiện phản ứng ngưng tụ của 3-axetyl-6-metoxi-4-methylcumarin(I) với andehit salixylic, chúng tôi cũng không nhận được xeton  $\alpha,\beta$ -không no như ở phần trên. Sản phẩm phản ứng mà chúng tôi nhận được là chất rắn tinh thể, có màu vàng nhạt và  $t_{nc}^0 = 234 - 235^\circ\text{C}$ . Trên phổ hồng ngoại của nó có các đỉnh hấp thụ mạnh, đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm CO ở 1694 (CO lacton) và 1647 (CO xeton). Trên phổ khối lượng có pic ion phân tử với số khối 336 ( $M^+$ ). Từ đây chúng tôi cho rằng sản phẩm này chính là (6-metoxi-4-methylcumarin3-yl) (2,3-dihydrobenzofur-2-yl)xeton ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5$ ;  $M = 336$ ). Có lẽ phản ứng lúc đầu tạo ra xeton  $\alpha,\beta$ -không no, rồi tiếp theo xảy ra sự cộng hợp của nhóm hydroxi ở vị trí ortho vào nhóm vinyl để tạo thành sản phẩm cuối cùng (IV):



Cấu tạo của nó được xác định chính xác nhờ phổ cộng hưởng từ proton: Trên phổ không có tín hiệu một cặp doublet đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của nhóm *trans*-vinyl như ở các xeton  $\alpha,\beta$ -không no, nhưng lại có tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của 2 proton ( $\text{H}^a$

và  $\text{H}^b$ ) ở vị trí 3 và một proton ( $\text{H}^c$ ) ở vị trí 2 của vòng dihydrobenzofuran (Giống như phổ của vòng pirazolin [5] đã có trong tài liệu tham khảo). Cụ thể như sau( $\delta_{\text{ppm}} - J_{\text{Hz}}$ ): 1,98 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 3,82 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3,25 (1H, d,  $\text{H}^a$ ,  $J = 18$ ); 3,50 (1H, q,  $\text{H}^b$ ,  $J = 18$  và  $J = 6$ ); 5,49 (1H,

d, H<sup>c</sup>, J = 6); 6,81 (1H, q, C<sub>7</sub>-H, J = 8,5 và J = 1); 6,91(1H, tách 6, C<sub>10</sub>- H, J = 7,5 và J = 1); 7,12 - 7,20 (4H, m, C<sub>9</sub>- H, C<sub>11</sub>- H, C<sub>12</sub>-H, và C<sub>5</sub>-H); 7,28 (1H, C<sub>8</sub>-H, J = 8,5).



## THỰC NGHIỆM

2-Hidroxi-5-metoxiaxetophenon được tổng hợp theo tài liệu [3], đi từ hidroquinon qua các bước diaxetyl hóa, chuyển vị Fries rồi monometyl hóa.

### \*Tổng hợp 3-axetyl-6-metoxi-4-methylcumarin(I)

Cho vào bình cầu đáy tròn 3,32 gam (0,02 mol) 2-hidroxi-5-metoxiaxetophenon; 5,2 gam (5 ml; 0,04 mol) etyl axetoacetat và 2 gam CH<sub>3</sub>COONa khan. Lắp sinh hàn hồi lưu và đun sôi hồi lưu hỗn hợp phản ứng suốt 16 giờ. Để nguội, rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá và khuấy đều. Lọc hút sản phẩm tách ra ở dạng kết tủa trên phễu Buchner, rửa bằng nước rồi để khô ngoài không khí. Kết tinh lại từ etanol nhận được các tinh thể hình tấm (2,62 gam hay 55%) màu trắng xám, có t<sub>nc</sub><sup>0</sup> 134 - 135°C.

### \*Phương pháp chung tổng hợp các xeton $\alpha,\beta$ không no (II<sub>1-8</sub>)

Cho vào bình cầu đáy tròn hỗn hợp của 3-axetyl-6-metoxi-4-methylcumarin (I) với các anđehit thơm tương ứng theo tỉ lệ mol 1:1, thêm vào đó 30 ml clorofom và vài giọt piperidin làm xúc tác rồi đun sôi hồi lưu 8-10 giờ. Hỗn hợp phản ứng lúc đầu tan hết, sau đó sản phẩm phản ứng dần được tạo thành và tách ra ở dạng tinh thể ngay khi đang đun nóng. Khi kết thúc phản ứng, lọc nóng trên phễu Buchner để lấy sản phẩm ở dạng tinh thể. Có thể rửa trên phễu bằng clorofom nóng và kết tinh lại từ etanol.

Kết quả được giới thiệu ở bảng 1.

### \*Tổng hợp các dẫn xuất (6-metoxi-4-arylvinylcumarin-3-yl)arylvinyl xeton (III<sub>1,2</sub>)

Tương tự như tổng hợp các xeton  $\alpha,\beta$

không no ở trên nhưng sử dụng tỉ lệ mol của 3-axetyl-6-metoxi-4-methylcumarin (I) với các anđehit thơm là 1:2. Kết quả được giới thiệu ở phần trên.

### \*Tổng hợp dẫn xuất 2-(6-metoxi-4-methylcumarino-3-yl)-2,3-dihydrobenzofuran (IV)

Phản ứng tương tự như tổng hợp các xeton  $\alpha,\beta$  không no ở trên nhưng anđehit thơm cụ thể là anđehit salixylic. Kết quả được giới thiệu ở phần trên.

## KẾT LUẬN

Bằng sự ngưng tụ của 3-axetyl-6-metoxi-4-methylcumarin với các anđehit thơm đã tổng hợp được một dãy xeton  $\alpha,\beta$ -không no mới. Trong một số trường hợp đã nhận được sản phẩm ngưng tụ ở cả 2 nhóm: 3-axetyl và 4-metyl hoặc sản phẩm đóng vòng 2,3-dihydrobenzofuran (trường hợp ngưng tụ với anđehit salixylic). Cấu tạo của các sản phẩm đã được xác định bởi phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ proton và phổ khối lượng.

*Công trình được hoàn thành với sự giúp đỡ kinh phí của chương trình nghiên cứu khoa học cơ bản trong lĩnh vực khoa học tự nhiên.*

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Văn Vinh, Trần Quốc Toàn, Nguyễn Đức Chính, Đồng Thị Duyên. Tạp chí Hoá học, T. 47(1), 22 - 28 (2009).
2. Nguyễn Minh Thảo, Đỗ Tiến Dũng, Nguyễn Văn Vinh, Nguyễn Thu Hà, Nguyễn Văn Thuán, Trần Thu Hương. Tạp chí Hoá học, T. 45(3), 284 (2007).
3. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Văn Vinh, Nguyễn Văn Thuán, Bùi Thị Thuý Vân. Tuyển tập các báo cáo của Hội nghị Khoa học và Công nghệ Hoá học Hữu cơ toàn quốc lần thứ IV, Hà Nội- 10/2007, tr. 233.
4. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong. Tuyển tập các công trình Hội nghị Khoa học và Công nghệ Hoá hữu cơ toàn quốc lần thứ III, Hà Nội — 11/2005, Tr. 23
5. V. I. Iakovenko, E. T. Oganhiexian, V. P. Evolinskii, V. F. Zakharov. Khim.- Farm. Zh., T. 10(11), 97 - 99 (1976) (tiếng Nga).

