

TỔNG HỢP VÀ CẤU TRÚC CỦA MỘT VÀI HỢP CHẤT CHỨA DỊ VÒNG 1,2,4-TRIAZOL DẪN XUẤT CỦA SAFROL

Đến Tòa soạn 27-3-2006

PHẠM VĂN HOAN, NGUYỄN HỮU ĐÌNH

Khoa Hóa học, Trường ĐHSP Hà Nội

SUMMARY

Some compounds containing 1,2,4-triazole heterocycles derivated from safrole had been synthesized. Their UV, IR, NMR and MS spectra had been analysed accurately. The analyses UV, IR, NMR and MS spectra show that the structure of the synthesized compounds were properly suitable for intending synthesises.

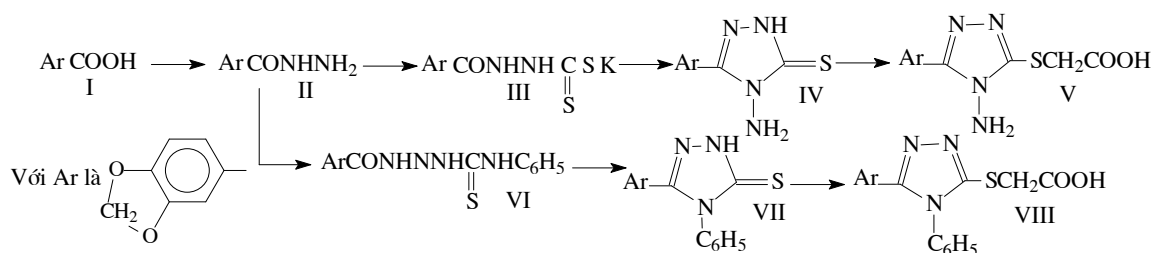
I - MỞ ĐẦU

Safrol (thành phần chính trong tinh dầu xả xị) là nguồn nguyên liệu quý trong thiên nhiên, sẵn có ở Việt Nam. Bản thân safrol và một số dẫn xuất của nó có nhiều ứng dụng trong y học, dược học và trong công nghiệp thực phẩm [1 - 3],.... Một số hợp chất chứa dị vòng 1,3,4-

oxadiazol từ safrol cũng đã được nghiên cứu [4]. Bài này trình bày kết quả tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc của một số hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazol xuất phát từ safrol.

II - TỔNG HỢP

Các chất được tổng hợp theo sơ đồ:



Axit I được tổng hợp bằng cách oxi hóa safrol bằng dung dịch KMnO_4 . Hidrazit II được tổng hợp từ axit piperolinic bằng cách chuyển thành este sau đó đun hồi lưu este với hidrazin trong 2 giờ [5]. Muối III được điều chế bằng cách khuấy lẫn thận II với CS_2 trong dung dịch KOH ở nhiệt độ thấp ($5 - 10^\circ\text{C}$) [6]. Hiệu suất tạo ra III phụ thuộc nhiều vào việc duy trì nhiệt độ, do ở nhiệt độ cao III bị thủy phân mạnh. Hợp chất IV được tổng hợp bằng phản ứng của III với hidrazin 80%. Hiệu suất phản ứng tỉ lệ thuận với nồng độ của hidrazin. Hợp chất VI được tổng hợp bằng cách đun hồi lưu II với phenylisothiocyanat $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCS}$ (tổng hợp từ anilin và CS_2 trong KOH -etanol) sau đó kết tinh lại sản phẩm trong DMSO . Các axit V và VIII được tổng hợp bằng cách cho các hợp chất IV và VII tương ứng tác dụng với axit monocloaxetic trong dung dịch KOH sau đó axit hóa bằng axit HCl 1 : 1 [7]. Kết quả tổng hợp các chất được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1: Kết quả tổng hợp các chất

	Kí hiệu hợp chất	Dạng bề ngoài	Nhiệt độ nóng chảy, °C	Hiệu suất, %
1	I	Dạng tinh thể nhỏ, màu vàng	226	40
2	II	Tinh thể hình kim màu trắng	178	55
3	IV	Tinh thể hình khối, màu trắng	256	75
4	V	Tinh thể nhỏ, màu trắng	238	55
5	VI	Tinh thể hình kim, màu trắng	178	85
6	VII	Tinh thể hình kim, màu trắng	266-268	50
7	VIII	Tinh thể hình kim, màu trắng	238	54

III - NGHIÊN CỨU CẤU TRÚC

Phổ electron của các chất nghiên cứu đều có 3 vân hấp thụ trong vùng tử ngoại với cực đại hấp thụ giảm dần từ vân sóng ngắn đến vân sóng dài cho thấy các chất nghiên cứu có phổ UV kiểu benzen với các kiểu chuyển mức năng lượng $\pi \rightarrow \pi^*$. Như vậy, khi gắn các dị vòng vào gốc 3,4-dioximetylenphenyl đã không làm xuất hiện nhóm mang màu mới; các nhóm này chỉ làm tăng chiều dài của mạch liên hợp, nên cả 3 vân hấp thụ của benzen đều chuyển dịch về phía sóng dài hơn. Điều này cho thấy các nhóm dị vòng hút electron thuận chiều làm tăng chiều dài hệ liên hợp nhưng chưa đủ mạnh để chuyển dịch cực đại hấp thụ sang vùng khả kiến. Kết quả này cũng phù hợp với tính chất phổ UV của các chất chứa dị vòng 1,3,4-oxadiazol từ eugenol và anetol [4]. Kết quả quy kết các tín hiệu trong phổ UV của các chất được trình bày trên bảng 2.

Khi thay đổi từ hidrazit sang các hợp chất chứa dị vòng, các nhóm X liên kết với nhân benzen làm chuyển dịch cực đại hấp thụ sóng

dài không nhiều cho thấy mạch liên hợp trong các phân tử ít bị thay đổi do các hiệu ứng electron ngược chiều từ hai phía của dị vòng.

Phổ hồng ngoại của các chất có các vân hấp thụ đặc trưng cho các nhóm nguyên tử trong phân tử. Sự biến đổi hoặc xuất hiện các tín hiệu cho thấy các chất thu được đúng theo dự kiến tổng hợp. Kết quả phân tích phổ IR của các chất nghiên cứu được trình bày trên bảng 3.

Bảng 2: Quy kết tín hiệu trên phổ UV của các chất nghiên cứu (λ_{\max} , nm/ $I_{\epsilon_{\max}}$)

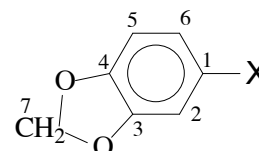
Hợp chất	$\lambda_{\max}/I_{\epsilon_{\max}}$	$\lambda_{\max}/I_{\epsilon_{\max}}$	$\lambda_{\max}/I_{\epsilon_{\max}}$
II	206,5/4,48	259,8/4,89	293/3,85
IV	204/4,30	257/4,15	299/4,00
V	212/4,53	268/4,18	296/4,07
VI	223/4,60	265/4,40	
VII	221/4,59	257/4,58	296/4,56
VIII	217/4,60	273/4,36	295/4,32

Bảng 3: Kết quả phân tích phổ IR của các chất nghiên cứu, ν cm⁻¹

Kí hiệu chất	$\nu_{\text{OH, NH}}$	$\nu_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N, C=C}}$	$\nu_{\text{C-O-C}}$	$\nu_{\text{C=S}}$
II	3177 (tù)	3051 2913	1651	1618 1565	1262 1250	
IV	3296 3200	3107 2947	-	1534 1506	1260 1232	1114
V	3306 3200	3117 2940	1696	1605 1502	1266 1218	
VI	3148 (tù)	2695 2906	1671	1605 1550	1260 -	1185
VII	3091	3045 2997	-	1608 1595	1261 1232	1113
VIII	3460 2573	3075 2890	1745	1625 1600	1260 1232	

Việc quy kết các tín hiệu cộng hưởng trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của các chất nghiên cứu được dựa vào cường độ tương đối, sự tách tín hiệu cộng hưởng do tương tác spin-spin và trên cơ sở so sánh với chất đầu (axit, hidrazit). Kết quả phân tích các tín hiệu cộng hưởng trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của các chất được tóm tắt trên bảng 4.

Bảng 4: Kết quả phân tích các tín hiệu cộng hưởng trên phổ $^1\text{H-NMR}$ phân 3,4-đioximetylenphenyl của các chất chứa dị vòng (δ ppm; dung môi DMSO)



X	<chem>-CONHNH2</chem> II	<chem>N=C(N)N=S</chem> IV	<chem>N=C(N)N=S</chem> V	<chem>N=C(N)N=S</chem> VII	<chem>N=C(N)N=S</chem> VIII
H2	7,35 d J = 2	7,55 d J = 1,5	7,49 d J = 1,5	6,81 d J = 1,5	6,85 d J = 1,5
H5	6,97 d J = 8	7,07 d J = 8	7,06 d J = 8	6,87 dd J = 1,5 J = 8	6,83 d J = 8
H6	7,403 d J = 1,6	7,58 dd J = 1,5 J = 8	7,51 dd J = 1,5 J = 7,5	6,80 d J = 8	6,88 dd J = 1,5 J = 8
H7	6,08 s	6,12 s	6,12 s	6,026 s	6,026 s

Kết quả phân tích trên cho thấy, các proton thuộc nhóm 3,4-đioximetylen trong phân tử các chất chứa dị vòng IV và V đều có độ chuyển dịch hóa học cao hơn khi liên kết với nhóm -CONHNH2 chứng tỏ các dị vòng trong phân tử các chất IV và V có khả năng hút electron mạnh hơn so với nhóm -CONHNH2 và có ảnh hưởng bằng hiệu ứng -C: làm tăng độ chuyển dịch hóa học của các proton ở vị trí số 2 và 6 nhiều hơn so với vị trí số 5. Điều này cũng phù hợp với các kết quả đối với các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazol trong dãy eugenol và anetol [5]. Các chất VII và VIII lại có kết quả ngược lại. Theo chúng tôi, ở các hợp chất VII và VIII, ngoài yếu tố độ âm điện của nitơ nhỏ hơn oxi, liên kết hidro liên phân tử yếu hơn so với các hợp chất IV và V cũng góp phần làm cho khả năng liên hợp về phía nhân safrol của dị vòng 1,2,4-triazol mạnh hơn. Do đó khả năng hút electron của các dị vòng 1,2,4-triazol kém hơn so với nhóm -CONHNH2. Các kết quả này cũng phù hợp với dãy các hợp chất chứa dị vòng xuất phát từ eugenol và

anetol: dị vòng 1,3,4-oxadiazol hút electron mạnh hơn nhóm dị vòng 1,2,4-triazol [4, 5].

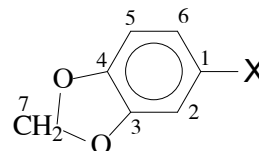
Việc quy kết tín hiệu cộng hưởng của các proton thuộc phân dị vòng của các chất được trình bày ở bảng 5.

Độ chuyển dịch hóa học của các proton thuộc nhóm phenyl liên kết với dị vòng (H_o , H_m và H_p) có giá trị cao hơn độ chuyển dịch hóa học của các proton của vòng benzen không có nhóm thế cũng chứng tỏ dị vòng 1,2,4-triazol là nhóm hút electron bằng hiệu ứng -C. Điều này hoàn toàn phù hợp với các tài liệu đã công bố. Độ chuyển dịch hóa học của H10 có giá trị 4,02 ppm, nhỏ hơn H10 tương ứng khi liên kết với dị vòng 1,3,4-oxadiazol (4,21 ppm [5]) cũng giúp một lần nữa khẳng định khả năng hút electron của dị vòng 1,2,4-triazol kém hơn so với dị vòng 1,3,4-oxadiazol.

Việc quy kết các tín hiệu cộng hưởng trên phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của các chất gặp phức tạp hơn. Nhờ sự phân tích phổ hai chiều HMBC và

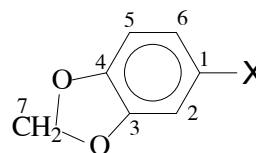
NOESY, các tín hiệu cộng hưởng trên phổ ^{13}C -NMR của các chất đã được quy kết một cách chính xác. Kết quả phân tích phổ ^{13}C -NMR được tóm tắt trên bảng 6.

Bảng 5: Quy kết các tín hiệu cộng hưởng của các proton thuộc phía dị vòng (δ ppm; dung môi DMSO)



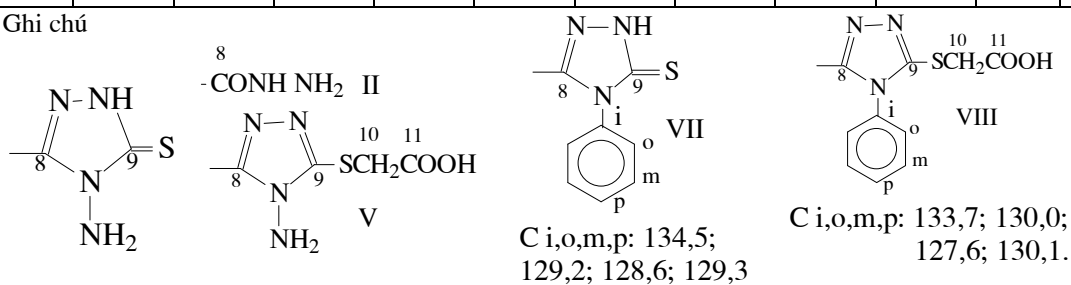
X	$\begin{matrix} 8 & 9 \\ -\text{CONH} & \text{NH}_2 \end{matrix}$ II	$\begin{matrix} \text{N-NH} & 8 \\ \text{=C} & \text{=S} \\ & \\ \text{N} & \\ & \\ \text{NH}_2 & 9 \end{matrix}$ IV	$\begin{matrix} \text{N-N} & 10 & 11 \\ \text{=C} & \text{=S} \\ & \\ \text{N} & \\ & \\ \text{NH}_2 & 9 \end{matrix}$ V	$\begin{matrix} \text{N-NH} & 8 \\ \text{=C} & \text{=S} \\ & \\ \text{N} & \\ & \\ \text{C}_6\text{H}_5 & \end{matrix}$ VI	$\begin{matrix} \text{N-N} & 10 & 11 \\ \text{=C} & \text{=S} \\ & \\ \text{N} & \\ & \\ \text{SCH}_2\text{COOH} & \end{matrix}$ VIII
H8	9,6 s	13,83	-	11,36 s	-
H9	4,42 s	5,75	6,134	-	-
H10	-	-	4,012 s	-	4,012 s
H11	-	-	2,50 tù	-	2,50 tù
H _o H _m H _p	- - -	- - -	- - -	H _o 7,34 dd J = 1,5 J = 8 H _m 7,49 m H _p 7,50 m	H _o 7,56 m H _m 7,41 m H _m 7,57 m

Bảng 6: Kết quả phân tích các tín hiệu cộng hưởng trên phổ ^{13}C -NMR của các chất chứa dị vòng (δ ppm; dung môi DMSO)



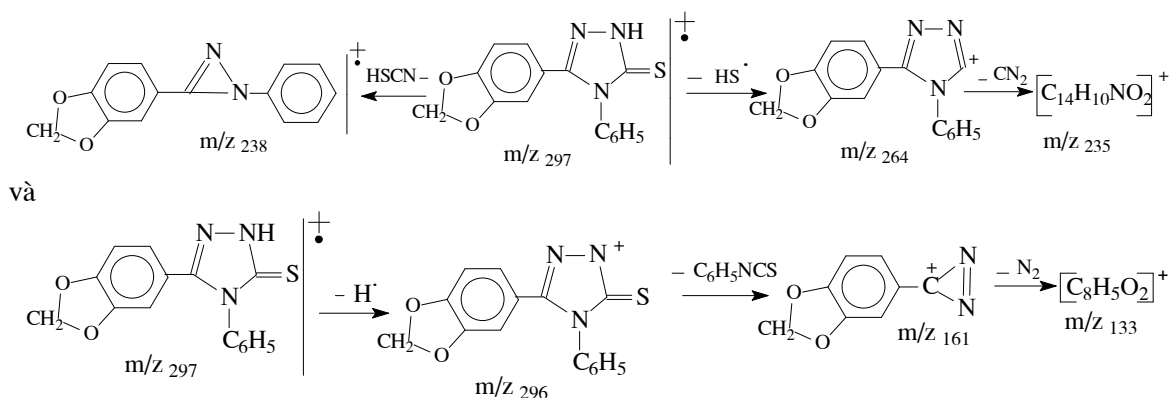
Chất	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11
II	127,1	107,8	147,2	149,4	106,9	121,8	101,5	165,1	-	-	-
IV	119,2	108,0	147,2	148,9	108,3	122,6	101,6	149,0	166,6	-	-
V	120,4	107,9	148,4	152,8	108,5	122,3	101,5	147,3	153,8	33,4	169,7
VII	119,2	108,2	148,8	150,2	108,3	122,9	101,6	147,1	168,3		
VIII	120,1	108,0	148,4	151,0	108,4	122,5	101,6	147,2	154,1	34,2	169,3

Ghi chú



Độ chuyển dịch hóa học của các nguyên tử cacbon C7, C10 và C11 tương ứng ở các chất có sự khác nhau không nhiều, phù hợp với vị trí không bị ảnh hưởng trực tiếp của các dị vòng. Độ chuyển dịch của các nguyên tử cacbon và hydro ở vòng benzen của nhóm 3,4-đioximetylenphenyl cũng không biến đổi song song ($H6 > H2 > H5$, trong khi đó $C2 > C5 > C6$) giống như ở các hợp chất chứa dị vòng 1,3,4-oxadiazol xuất phát từ eugenol [4]. Nguyên nhân có lẽ ở C2 có sự chắn xa của phía dị vòng gây nên.

Hai hợp chất IV và VII đã được ghi phổ MS. Trên phổ MS của hai hợp chất IV và VII đều có pic ion phân tử (M^+ 297 và M^+ 236) phù hợp với quy tắc nitơ, đồng thời là pic cơ bản, cho thấy hai hợp chất này khá bền nhiệt, chứng tỏ toàn bộ phân tử đã có sự liên hợp đáng kể. Một vài sự phân mảnh đầu tiên của hợp chất VII như sau:



IV - KẾT LUẬN

Từ safrol trong tinh dầu xá xị đã tổng hợp được 4 hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazol. Cấu trúc phân tử của các chất tổng hợp đã được xác nhận nhờ các phương pháp phổ UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, phổ hai chiều (HMBC, NOESY) và MS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Tất Lợi Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, Nxb. Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội (1999).
2. Lã Đình Mỗi, Lưu Đàm Cư. Tài nguyên thực vật có tinh dầu ở Việt Nam, Nxb. Nông nghiệp, tập I (2001).
3. Nguyễn Đức Tào. Công nghệ tinh chế và chuyển hóa tinh dầu làm thuốc - xuất khẩu, Nxb. Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội (1994).
4. Nguyễn Văn Tông, Nguyễn Hữu Đĩnh, Phạm Văn Hoan, Ngô Thị Lý. Tuyển tập các công trình, Hội nghị khoa học-công nghệ hữu cơ lần thứ hai, Hà Nội, Tr. 153 - 157 (2001).
5. Phạm Văn Hoan, Phạm Thị Bích Đào, Đoàn Thị Lan Hương, Nguyễn Hữu Đĩnh. Tạp chí Hóa học, T. 43 (2) Tr. 198 - 202 (2005).
6. Dodd, Dharmpal S. Nishi, Tkao US 5,670,526 (Cl.514-340; C07 D271/13) 23, Sept. 1997, C. A. Vol. 127, No. 22, 1997, 307388n.
7. A. Shaflee, I. Lalezari, M. Mirrashed. J. Hetero. Chem. Vol. 14, P. 567 - 571 (1977).