

TỔNG HỢP VÀ CHUYỂN HOÁ MỘT SỐ DẪN XUẤT 3-AXETYLCUMARIN

Đến Tòa soạn 28-6-2007

NGUYỄN MINH THẢO, ĐỖ TIẾN DŨNG, NGUYỄN VĂN VINH, NGUYỄN THU HÀ,
NGUYỄN VĂN THUẤN, TRẦN THU HƯỜNG

Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN

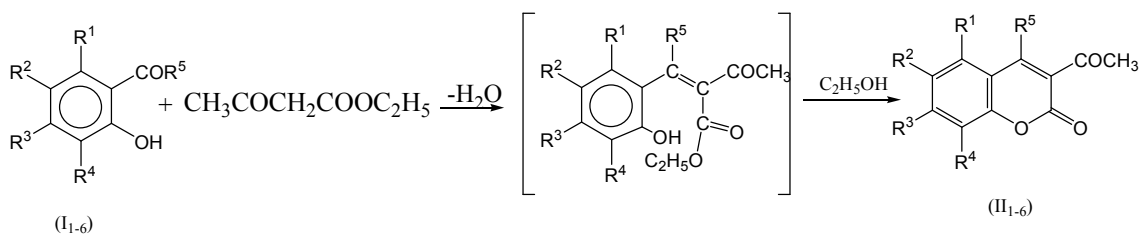
SUMMARY

By the reaction of *o*-acylphenols with ethyl acetoacetate a new series of 3-acetylcoumarine derivatives were obtained. Some α,β -unsaturated ketones were also synthesized via 3-acetylcoumarine derivatives by Claisen-Schmidt condensed reaction. Ketones formed via 3-acetyl-4-methylcoumarine derivatives have interesting structures. The structures of these compounds were confirmed by IR, $^1\text{H-NMR}$ and MS spectroscopic data.

Trong tài liệu tham khảo [1], cũng như trong một số công bố trước đây của chúng tôi [2, 3], các dẫn xuất axetylcumarin đã được tổng hợp và chuyển hóa thành các xeton α,β -không no. Tuy nhiên trong các trường hợp này chỉ đề cập tới các dẫn xuất của coumarin mà nhóm axetyl ở bên vòng benzen của phân tử. Trong bài báo này

chúng tôi nghiên cứu phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 3-axetylcumarin, tức là tổng hợp các dẫn xuất mà nhóm axetyl ở bên vòng piran của phân tử coumarin.

Quá trình được thực hiện bằng phản ứng giữa các *o*-axylphenol với etyl axetoacetat có mặt xúc tác bazơ (CH_3COONa , piperidin...).



ở đây:

1. $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$;
2. $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{OH}$; $\text{R}^5 = \text{CH}_3$;
3. $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O-}$; $\text{R}^5 = \text{CH}_3$;
4. $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{OH}$; $\text{R}^5 = \text{CH}_3$;
5. $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{CH}_3\text{O-}$; $\text{R}^5 = \text{CH}_3$;
6. $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OH}$; $\text{R}^3 = \text{H}$; $\text{R}^4 = \text{COCH}_3$; $\text{R}^5 = \text{CH}_3$;

Kết quả được trình bày ở bảng 1.

Trên phổ hồng ngoại của chúng đều xuất hiện các vạch đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm CO lacton ở vùng $1709 - 1725 \text{ cm}^{-1}$ và O xeton ở vùng $1634 - 1690 \text{ cm}^{-1}$ (xem bảng 1).

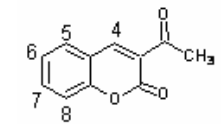
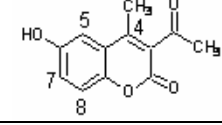
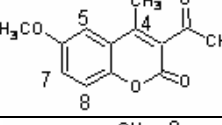
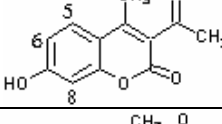
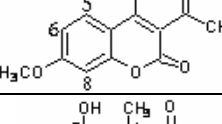
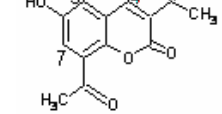
Trên phổ cộng hưởng từ proton của chúng thấy xuất hiện các tín hiệu đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của các proton của nhóm CH_3 ở $2,32 - 2,44 \text{ ppm}$; của nhóm CH_3 axetyl ở $2,46 - 2,59 \text{ ppm}$; của các nhóm OH phenol ở $9,87 -$

10,77 ppm, cũng như của các proton khác trong phân tử (xem bảng 2).

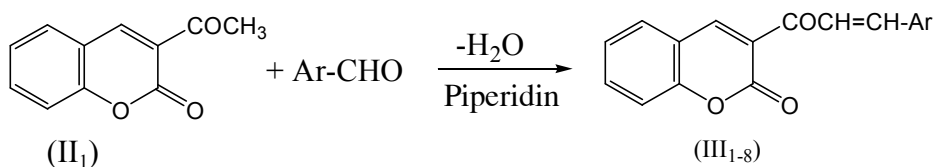
Trên các phổ khối lượng của các hợp chất tổng hợp được đều thấy pic ion phân tử có số

khối trùng với phân tử khối của phân tử, cũng như số khối của các ion mảnh tương ứng (xem bảng 2).

Bảng 1: Các dẫn xuất 3-axetylcumarin(II₁₋₆)

Số TT	Công thức	T _{nc} , °C	Hiệu suất, %	Phổ hồng ngoại, cm ⁻¹			
				v _{CO} lacton	v _{CO} xeton	v _{COC}	Nhóm khác
1		130 - 131	40	1725	1635	1239, 1137	-
2		210 - 211	25	1710	1677	1242, 1140	3214 (OH)
3		134 - 135	30	1711	1690	1221	-
4		240 - 241	28	1716	1634	1123	3210 (OH)
5		145 - 146	35	1720	1654	1081	-
6		260 - 261	20	1709	1675	1220, 1189	3196 (OH) vạch rộng

Dẫn xuất 3-axetylcumarin (II₁) khi ngưng tụ với các andehit thơm trong điều kiện phản ứng Claisen-Schmidt (xúc tác bazơ) đã cho một dãy các xeton α,β-không no:



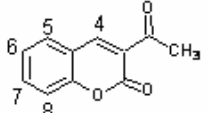
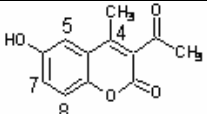
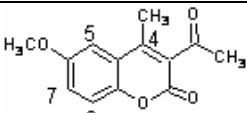
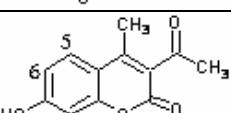
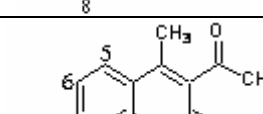
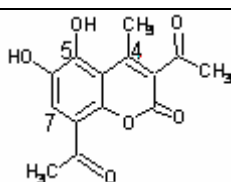
ở đây Ar là phenyl, phenyl thế, 5-(p-nitrophenyl)furyl-2 và indolyl-3.

Kết quả được giới thiệu ở bảng 3.

Trên phổ hồng ngoại của các xeton đều thấy xuất hiện các vạch đặc trưng cho dao động hóa

trị của nhóm CO lacton ở 1704 - 1729 cm⁻¹, của nhóm CO liên hợp ở vùng 1656 - 1678 cm⁻¹, và đặc biệt có vạch đặc trưng cho dao động biến

Bảng 2: Các dữ kiện phổ ¹H-NMR và MS của các dẫn xuất 3-axetylcumarin (II₁₋₆)

Số TT	Công thức	δ, ppm	m/z của M ⁺	M
1		7,96 (dd, 1H, C ₅ -H); 7,45 (d, 1H-C ₈ -H) 2,59 (s, 3H, COCH ₃); 7,75 (m, 1H, C ₇ -H) 8,65 (s, 1H, C ₄ -H); 7,42 (m, 1H, C ₆ -H)	188	188
2		2,32 (s, 3H, CH ₃); 2,47 (s, 3H, COCH ₃); 7,11 (q, 1H, C ₇ -H); 7,15 (d, 1H, C ₅ -H); 7,29 (d, 1H, C ₈ -H); 9,87 (s, 1H, OH)	218	218
3		2,39 (s, 3H, CH ₃); 2,48 (s, 3H, COCH ₃); 3,86 (s, 3H, CH ₃ O); 7,30 (q, 1H, C ₇ -H); 7,32 (d, 1H, C ₅ -H); 7,41 (d, 1H, C ₈ -H).	232	232
4		10,77 (s, 1H, OH); 7,74 (d, 1H, C ₅ -H); 6,86 (q, 1H, C ₆ -H); 6,74 (d, 1H, C ₈ -H); 2,46 (s, 3H, COCH ₃); 2,34 (s, 3H, CH ₃)	218	218
5		7,62 (d, 1H, C ₅ -H); 6,90 (dd, 1H, C ₆ -H); 6,82 (d, 1H, C ₈ -H); 3,89 (s, 3H, CH ₃ O-); 2,58 (s, 3H, CH ₃ CO-); 2,44 (s, 3H, CH ₃)	232	232
6		10,40 (s, 2H, hai nhóm OH); 7,50 (s, 1H, C ₇ -H); 2,65 (s, 3H, COCH ₃); và 2,46 (s, 3H, COCH ₃); 2,42 (s, 3H, CH ₃)	276	276

Bảng 3: Các xeton α,β-không no (III₁₋₈)

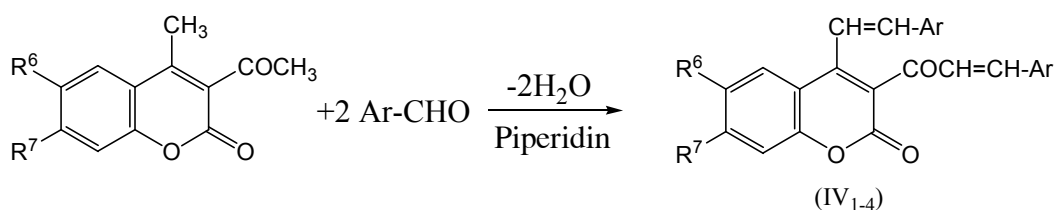
Xeton (III)	Ar	T ^o _{nc} , °C	Hiệu suất, %	Phổ hồng ngoại cm ⁻¹			
				v _{CO lac ton}	v _{CO xeton}	δ _{CH=CH-}	Nhóm khác
1	Phenyl	172 - 173	35	1729	1659	983	-
2	<i>p</i> -clophenyl	234 - 235	37	1720	1674	986	-
3	<i>p</i> -nitrophenyl	266 - 267	40	1725	1678	967	131, 1355(NO ₂)
4	<i>m</i> -nitrophenyl	228 - 229	45	1719	1658	959	1530, 1367(NO ₂)
5	<i>p</i> -dimetylaminophenyl	216 - 217	40	1729	1678	985	-
6	3,4-dioximetylenphenyl	259 - 260	42	1708	1661	955	-
7	5-(<i>p</i> -nitrophenyl)furyl-2	250 - 251	43	1716	1657	978	1513, 1332(NO ₂)
8	Indolyl-3	254 - 255	47	1704	1656	987	3272(NH)

dạng ở 955 - 987 cm^{-1} của nhóm trans-vinyl.

Trên phổ cộng hưởng từ proton của một số xeton α,β -không no (III_2 , III_3 và III_8) đều thấy mất đi tín hiệu của nhóm CH_3 axetyl, trong khi đó xuất hiện tín hiệu một cặp vạch đôi ở vùng 7,75 - 8,05 ppm và 7,67 - 7,93 ppm với dạng hiệu ứng mái nhà và hằng số tương tác spin-spin $J = 15,7 - 16,0$ Hz, điều này một lần nữa chứng minh cấu hình *trans* của nhóm vinyl trong phân tử. Riêng phổ của xeton III_3 không thấy có cặp vạch đôi như phổ của III_2 và III_8 , mà chỉ cho một tín hiệu vạch đơn ứng với 2 proton ở 7,84 ppm. (Có thể do ảnh hưởng hút electron mạnh của nhóm NO_2 nên các proton của nhóm vinyl có độ

chuyển dịch hóa học như nhau và do đó trên phổ chỉ xuất hiện một vạch đơn ứng với 2H). Tuy nhiên, trên phổ khối lượng của xeton III_3 có pic ion phân tử với số khối trùng với phân tử khối của hợp chất ($M^+ = 321$).

Khác với 3-axetylcumarin thuần túy, các dẫn xuất 3-axetyl-4-metylcumarin khi phản ứng với các andehit thơm đã xảy ra sự ngưng tụ chẳng những ở nhóm methyl xeton mà còn cả ở nhóm methyl ở vị trí 4. Do ảnh hưởng hoạt hóa của nhóm axetyl ở vị trí 3 mà nhóm methyl ở vị trí 4 trở nên hoạt động hơn, do đó cũng tham gia ngưng tụ với các andehit thơm (kiểu phản ứng tạo ra stilben). Sơ đồ phản ứng như sau:



ở đây:

1. $R^6 = \text{OH}$; $R^7 = \text{H}$; Ar = *m*-nitrophenyl;
2. $R^6 = \text{OH}$; $R^7 = \text{H}$; Ar = 3,4-dioximetylenphenyl
3. $R^6 = \text{H}$; $R^7 = \text{OH}$; Ar = *m*-nitrophenyl;
4. $R^6 = \text{H}$; $R^7 = \text{OH}$; Ar = 3,4-dioximetylenphenyl

Cấu tạo của các hợp chất này đã được xác định bằng phổ cộng hưởng từ proton và phổ khối lượng (bảng 4).

Bảng 4: Các hợp chất diarylidene của 3-axetyl-4-metylcumarin (IV_{1-4})

Hợp chất IV	Công thức			$t_{\text{nc,C}}^0$	Hiệu suất, %	$\delta_{\text{CH=CH-}}$, ppm (J)	M^+ (m/z)	M
	R^6	R^7	Ar					
1	OH	H	<i>m</i> -nitrophenyl	165 - 167	35	7,93 và 7,28 (16) 7,62 và 7,69 (16,5)	-	-
2	OH	H	3,4-dioximetylenphenyl	260 - 261	33	7,54 và 6,92 (16,4) 7,19 và 6,89 (16,5)	482	482
3	H	OH	<i>m</i> -nitrophenyl	245 - 246	37	7,84 và 7,29 (16,5) 7,61 và 7,07 (16,4)	484	484
4	H	OH	3,4-dioximetylenphenyl	242 - 243	35	7,53 và 6,92 (16) 7,21 và 6,87 (16)	-	-

Trên phổ cộng hưởng từ proton thấy các tín hiệu proton phù hợp với số proton có trong phân tử, trong đó mất đi tín hiệu của các proton của hai nhóm methyl trong hợp chất đầu và xuất hiện

hai cặp vạch đôi ở vùng 7,13 - 7,19 và 6,29 - 7,29 ppm đều với dạng hiệu ứng mái nhà có giá trị tương tác spin-spin $J = 16 - 16,5$ Hz, điều này nói lên cả hai cặp vinyl đều ở cấu hình *trans*.

Hơn nữa 2 trong số 4 hợp chất (đã được ghi phổ khối lượng) cũng cho số khối của pic ion phân tử (M^+) trùng với phân tử khối của hợp chất thu được.

Từ các dữ kiện đó có thể tin tưởng rằng các hợp chất chúng tôi thu được là đúng với công thức dự kiến. Hơn nữa các tính toán hóa lượng tử cũng cho thấy mật độ điện tích ở cả hai nhóm metyl là tương đương nhau, do vậy khả năng xảy ra phản ứng ngưng tụ của cả hai nhóm metyl với các anđehit thơm là hoàn toàn có thể được.

THỰC NGHIỆM

Phổ hồng ngoại ghi trên máy FT-IR 1801 Shimadzu tại khoa Hóa học - Trường ĐHKHTN - ĐHQGHN dưới dạng ép viên với KBr. Phổ khối lượng ghi trên máy MS-Engine 5989 HP và phổ $^1\text{H-NMR}$ ghi trên máy DRX 500 ở Phòng cấu trúc, Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

1. Phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất 3-axetylcumarin (II_{1-6})

Đun sôi hồi lưu hỗn hợp gồm 0,01mol axylphenol và 0,01 mol etyl axetoaxetat trong suốt 8 - 10 giờ với sự có mặt của 0,1g CH_3COONa làm xúc tác. Để nguội rồi rót hỗn hợp phản ứng vào 200 ml nước lạnh, khuấy đều, lọc hút lấy các tinh thể tách ra. Kết tinh lại từ ancol etylic hoặc từ hỗn hợp ancol etylic-nước = 1:1 (theo thể tích). Kết quả được giới thiệu trong bảng 1.

2. Phương pháp chung tổng hợp các xeton α,β -không no

* Tổng hợp từ 3-axetylcumarin (III_{1-8})

Đun sôi hồi lưu hỗn hợp 0,01mol 3-axetylcumarin và 0,01 mol anđehit thơm tương ứng vào trong clorofom với vài giọt piperidin làm xúc tác trong suốt 15 - 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng lúc đầu tan hết, sau đó sản phẩm tạo

thành tách ra ở dạng kết tủa. Khi kết thúc phản ứng, lọc hút nóng để lấy sản phẩm. Rửa bằng clorofom nóng. Có thể kết tinh lại từ etanol. Kết quả ghi ở bảng 3.

* Tổng hợp từ 6- hoặc 7-hidroxi-3-axetyl-4-metylcumarin ($\text{IV}_{1,4}$)

Tương tự như tổng hợp từ 3-axetylcumarin, nhưng trong trường hợp này phải sử dụng 0,02 mol anđehit thơm phản ứng với 0,01 mol dẫn xuất 3-axetyl-4-metylcumarin và thời gian đun từ 25 - 28 giờ. Kết quả được trình bày ở bảng 4.

KẾT LUẬN

Bằng phản ứng của các o-axylphenol với etyl axetoaxetat đã tổng hợp được một dãy các dẫn xuất 3-axetylcumarin, mà từ các dẫn xuất này khi ngưng tụ với các anđehit thơm đã cho các xeton α,β -không no tương ứng hoặc các dẫn xuất loại diaryliđen của 3-axetylcumarin (nếu ở vị trí 4 của vòng cumarin có nhóm metyl).

Cấu tạo của các hợp chất đã được xác định nhờ phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ proton và phổ khối lượng.

Công trình này 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. V. F. Traven, N. Ya. Podhaluzina, A. V. Vasilyev, A. V. Manaev. Arkivoc, Vol. 1, Part.6, html, 931 - 936 (2000).
2. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Nguyễn Xuân Tứ. Proceedings of 8th Eurasia Conference on Chemical Science, October 21st-24th-Hanoi-Vietnam, Session of org, chemistry, P. 15 - 20 (2003).
3. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong, Đỗ Duy Thắng, Nguyễn Xuân Tứ, Tạp chí Hóa học, T. 43, số 3, Tr. 326 - 330 (2005).