

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP CÁC FLAVONE MỚI TRÊN CƠ SỞ 2,4-DIHYDROXYACETOPHENONE

Nguyễn Lê Anh, Trần Khắc Vũ*

Bộ môn Công nghệ Hóa dược và Bảo vệ Thực vật, Viện Kỹ thuật Hóa học,

Trường Đại học Bách khoa Hà Nội

Đến Tòa soạn 24-10-2013

Abstract

A series of new flavone derivatives (**4a-g**) was synthesized based on 2,4-dihydroxyacetophenone through a three-step procedure. Firstly, the reaction of 2,4-dihydroxyacetophenone (**1**) with propargyl bromide in acetone under reflux condition for 72 hours using K_2CO_3 as a catalyst gave the intermediate **2** in 75 % yield. Next, the Claisen Schmidt condensation reaction of **2** with different aldehydes in methanol in the presence of NaOH as a catalyst at room temperature obtained new chalcones **3a-g** in 68-82 % yields. Finally, these chalcones were oxidatively cyclized in DMSO in the presence of I_2 to furnish new flavones **4a-g** in 45-59 % yields. The structure of synthesized compounds was elucidated using IR, NMR.

Keywords: Claisen Schmidt, chalcone, 2,4-dihydroxyacetophenone, flavone, propargyl bromide

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các flavonoid đại diện một lớp rất phong phú các hợp chất trao đổi thực vật bậc hai. Đến nay, có khoảng 9000 cấu trúc flavonoid đã được phát hiện. Các hợp chất này được tìm thấy trong cả thực vật bậc cao và cả trong các loại rêu [1, 2]. Các flavonoid đóng vai trò quan trọng khác nhau trong sinh học thực vật. Chúng thể hiện nhiều chức năng khác nhau về sinh lý, hóa sinh và sinh thái học như bảo vệ khỏi tia cực tím, tạo màu sắc cho hoa, trong ảnh hưởng qua lại giữa các loài và trong bảo vệ thực vật. Trong một thời gian dài, các flavonoid được sử dụng làm công cụ nghiên cứu về phát sinh loài. Các tính chất đặc biệt hơn cả của các flavonoid là lợi ích về mặt y học đối với sức khỏe con người. Một trong những tính chất đó là hoạt tính chống oxy hóa và ngăn ngừa ung thư [2-4].

Về mặt cấu trúc hóa học, các flavonoid là dẫn xuất của 1,3-diphenylpropan-1-one ($C_6-C_3-C_6$). Các chalcone và dihydrochalcone là các lớp flavonoid chứa hai nhóm phenolic liên kết với nhau qua cầu mở ba các bon. Từ cấu trúc của chalcone, một lớp flavonoid chứa ba vòng là các flavanone có thể được hình thành. Các trạng thái oxy hóa và các nhóm thế khác nhau làm phong phú cấu trúc của các flavonoid. Dựa trên cấu trúc, flavonoid được chia thành các phân nhóm như: flavanol, flavone, flavonol, isoflavones, flavanone, anthocyanins và chalcones.

Do hoạt tính sinh học phong phú của các flavonoid, các nghiên cứu tổng hợp nhằm tạo các hợp chất mới thuộc lớp chất flavonoid này càng thu hút sự quan tâm nghiên cứu. Trong chương trình tìm kiếm các hợp chất mới chứa hệ xeton liên hợp, bài này chúng tôi trình bày tổng hợp các flavones mới chứa mạch ankyl trên cơ sở 2,4-dihydroxyacetophenon.

2. THỰC NGHIỆM

Các hóa chất và dung môi phản ứng mua của hãng Merck và Aldrich. Điểm chảy được đo trên máy Electrothermal IA 9200 Shimadzu. Phổ IR đo trên máy FT-IR IMPACT-410 sử dụng viên nén KBr hoặc dạng film. Phổ 1H NMR và ^{13}C NMR được đo trên máy Bruker AVANCE 500 MHz tại Viện Hóa học, sử dụng dung môi đo: $CDCl_3$, CD_3OD . Độ chuyển dịch hóa học (δ) tính bằng ppm so với chất chuẩn (TMS). Hằng số tương tác (J) được biểu diễn bằng Hz. Phổ khối phân giải thường trên máy FTICR-MS Varian tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng (TLC) sử dụng bản nhôm tráng sẵn (Merck 60 F254). Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ hạt 40-230 mesh.

Tổng hợp hợp chất trung gian: 1-(2-Hydroxy-4-prop-2-ynyloxy-phenyl)-ethanone (**2**) [5]

Đun hồi lưu một hỗn hợp của 2,4-dihydroxyacetophenone (3,106 g; 20 mmol, 1 eq) và propargyl-

bromid 80 % (2,15 ml; 24 mmol; 1,5 eq) và K_2CO_3 (2,710 g) trong axeton (12 ml) trong thời gian 72 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng với hệ khai triển *n*-hexan-etyl axetat (2/1). Kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội về nhiệt độ phòng và pha loãng với diclometane rồi đem rửa bằng nước. Pha hữu cơ được tách và làm khan bằng Na_2SO_4 , cô quay loại bỏ dung môi. Cặn thu được sau khi cất loại dung môi được kết tinh trong MeOH, lọc rửa bằng metanol lạnh cho sản phẩm tinh thể trắng (2,85 g; 75 %). IR (KBr, ν (cm^{-1}): 3216; 2882; 1617; 1567; 1337; 1269; 1136; 951; 811; 721. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ (ppm) = 12,69 (s, 1H, OH); 7,67 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 6,51-6,49 (m, 2H); 4,75 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H); 2,56 (m, 4H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ (ppm) = 202,7; 164,9; 163,8; 132,4; 114,5; 107,8; 102,1; 76,7; 76,3; 55,9; 26,3.

Tổng hợp chalcone 3a-g [6]

Quy trình chung: Hỗn hợp của **2** (6,308 g; 33,2 mmol; 1 eq), benzaldehyd (1 eq), NaOH (1,3 eq) trong methanol (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi *n*-hexan-etyl axetat (2:1). Khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit HCl 10% đến pH = 3-4, để lạnh qua đêm để kết tinh. Tủa thu được được tinh chế trong metanol thu được các dẫn chất chalcone tương ứng **3a-g**.

1-(4-Chloro-phenyl)-3-(2-hydroxy-4-prop-2-nyloxy-phenyl)-propenone (3a): hiệu suất 82 %; điểm chảy 149-150 °C. IR (KBr, ν (cm^{-1}): 3272; 3081; 2989; 1615; 1576; 1488; 1356; 1219; 1128; 978. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 13,3 (s, 1H, OH); 7,85 (s, 1H); 7,85 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- β); 7,83 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,56 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- α); 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,57-6,54 (m, 2H); 4,75 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H); 2,58 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 191,7; 166,5; 164,0; 143,2; 136,7; 133,2; 131,3; 129,7; 129,3; 120,7; 114,6; 108,1; 102,3; 76,8; 76,4; 56,0.

1-(4-Fluoro-phenyl)-3-(2-hydroxy-4-prop-2-nyloxy-phenyl)-propenone (3b): hiệu suất 78%; điểm chảy 143-145 °C. IR (KBr, ν (cm^{-1}): 3270; 1619; 1585; 1503; 1368; 1220; 1130; 977; 792; 644. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 13,3 (s, 1H, OH); 7,86-7,83 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- β); 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,65-7,63 (m, 2H); 7,51 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- α); 7,12 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,57-6,54 (m, 2H); 4,75 (d, $J = 2$ Hz, 2H); 2,58 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 191,8; 166,4; 165,2; 163,1; 143,3; 131,3; 130,5; 120,0; 116,3; 116,1; 114,7; 108,0; 102,3; 76,8; 76,4; 55,9.

1-(4-Bromo-phenyl)-3-(2-hydroxy-4-prop-2-nyloxy-phenyl)-propenone (3c): hiệu suất 75 %; điểm chảy 148-149 °C. IR (KBr, ν (cm^{-1}): 3279; 1646; 1575; 1508; 1347; 1274; 1217; 1131; 1019; 794. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 13,31 (s, 1H, OH); 7,83 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- β); 7,56-7,53 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- α); 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,56 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 6,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 4,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H); 2,58 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 191,7; 166,5; 164,1; 143,2; 133,7; 132,3; 131,3; 129,9; 125,0; 120,8; 114,6; 108,1; 102,3; 77,4; 76,4; 56,0.

1-(4-Methoxy-phenyl)-3-(2-hydroxy-4-prop-2-nyloxy-phenyl)-propenone (3d): hiệu suất 77 %; điểm chảy 134-135 °C. IR (KBr, ν (cm^{-1}): 3263; 2951; 1642; 1574; 1514; 1306; 1252; 1170; 1019. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 13,5 (s, 1H, OH); 7,88-7,85 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- β), 7,86-7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,46 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- α), 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,55 (s, 1H); 4,74 (d, $J = 2$ Hz, 2H); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 2,58 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 Hz, $CDCl_3$) δ : 192,0; 166,3; 163,7; 161,9; 144,5; 131,2; 130,4; 127,5; 117,7; 114,8; 114,5; 107,8; 102,3; 77,5; 76,3; 55,9; 55,4.

1-(4-Methyl-phenyl)-3-(2-hydroxy-4-prop-2-nyloxy-phenyl)-propenone (3e): hiệu suất 72 %; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 13,44, (s, 1H, OH); 7,88-7,85 (d, $J = 15$ Hz, 1H, H- β); 7,86-7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,55-7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,54-7,51 (d, $J = 15$ Hz, 1H, H- α); 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,55 (s, 1H); 4,73 (d, $J = 2$ Hz, 2H); 2,58 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H); 2,39 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 192,1; 166,3; 163,8; 144,8; 141,3; 132,0; 131,3; 129,7; 128,6; 119,1; 114,7; 107,8; 102,3; 77,5; 76,3; 55,9; 21,3.

1-(3-Fluoro-phenyl)-3-(2-hydroxy-4-prop-2-nyloxy-phenyl)-propenone (3f): hiệu suất 71 %; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 13,3 (s, 1H, OH); 7,83-7,81 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- β); 7,85-7,84 (m, 1H); 7,56 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H- α); 7,40 (m, 2H); 7,35 (dd, $J = 1,5$ Hz, 9,5 Hz, 1H); 7,12 (m, 1H); 5,57-5,55 (m, 2H); 4,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H); 2,59 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 191,6; 166,5; 164,1; 162,1; 143,1; 137,0; 131,3; 130,5; 124,7; 121,5; 117,6; 117,4; 114,6; 108,1; 102,3; 77,4; 76,4; 55,9.

1-(2-Fluoro-phenyl)-3-(2-hydroxy-4-prop-2-nyloxy-phenyl)-propenone (3g): hiệu suất 68 %; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 13,3 (s, 1H, OH); 7,97 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H- β); 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,71 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H- α); 7,64 (dt, $J = 2$ Hz, 7,5 Hz, 1H); 7,41-7,37 (m, 1H); 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,14-7,12 (m, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,55 (d, J

= 2,5 Hz, 1H); 4,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H); 2,58 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 192,0; 166,4; 164,0; 162,1; 143,2; 137,5; 131,9; 131,4; 130,4; 124,5; 123,0; 116,3; 114,7; 107,9; 102,3; 77,5; 76,4; 55,9.

Tổng hợp các flavone 4a-g [7]

Quy trình chung:

Cho vào bình cầu hỗn hợp gồm các chalcone điều chế ở trên (300 mg; 1,014 mmol; 1eq); I_2 (0,1 eq), dung môi DMSO (5 ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110-120 °C, và để phản ứng trong 12 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng với hệ khai triển *n*-hexan-EtOAc (5/1). Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng HCl (10 %) về pH = 3-4, sau đó để lạnh qua đêm và lọc, rửa với $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, rồi rửa tiếp tục với MeOH lạnh thu được sản phẩm là các flavones:

2-(4-chlorophenyl)-7-(prop-2-ynyloxy)-4H-chromen-4-one (4a): điểm chảy 191-192 °C. Hiệu suất: 46%. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 1623; 1592; 1438; 1355; 1245; 1094; 830. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 8,06 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,02 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 7,00 (dd, $J = 2$ Hz, 9 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,76 (d, $J = 2$ Hz, 2H); 2,59 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 178,0; 162,3; 162,1; 157,6; 137,8; 129,9; 129,3; 127,5; 127,1; 118,0; 115,0; 107,3; 101,7; 76,8; 76,7; 56,2.

2-(4-Fluorophenyl)-7-(prop-2-ynyloxy)-4H-chromen-4-one (4b): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 8,05 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 7,89-7,86 (m, 2H); 7,15 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,04 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 7,01 (dd, $J = 2$ Hz, 9 Hz, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,77 (d, $J = 2$ Hz, 2H); 2,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 178,3; 165,9; 163,7; 162,7; 157,6; 128,4; 126,9; 117,7; 116,2; 116,0; 114,9; 106,7; 101,7; 76,8; 76,6; 56,1.

2-(4-bromophenyl)-7-(prop-2-ynyloxy)-4H-chromen-4-one (4c): điểm chảy 176-177 °C. Hiệu suất: 48%. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 1631; 1598; 1404; 1276; 1025; 820. ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$) δ = 8,13 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,14 (s, 1H); 7,11 (dd, $J = 1,5$ Hz, 9 Hz, 1H); 6,79 (s, 1H); 4,87 (s, 2H); 2,75 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$) δ = 178,3; 162,6; 162,2; 157,6; 132,1; 130,1; 127,5; 126,7; 126,2; 117,6; 106,8; 101,6; 76,8; 76,6; 56,1.

2-(4-methoxyphenyl)-7-(prop-2-ynyloxy)-4H-chromen-4-one (4d): điểm chảy 203-205 °C. Hiệu suất: 52 %. IR (KBr, ν (cm^{-1})): 2925; 1633; 1507; 1381; 1272; 1030; 824. ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$) δ = 8,13 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 7,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,10 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 7,07 (dd, $J = 2$ Hz, 8,5 Hz, 1H); 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,71 (s, 1H);

4,84 (d, $J = 2$ Hz, 2H); 3,90 (s, 3H, OCH_3); 2,68 (t, $J = 2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$) δ = 178,3; 163,7; 162,3; 161,9; 157,6; 127,9; 126,9; 123,7; 117,9; 114,7; 114,4; 105,6; 101,7; 76,8; 76,6; 56,2; 55,4.

2-(4-methylphenyl)-7-(prop-2-ynyloxy)-4H-chromen-4-one (4e): ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$) δ = 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 6,99 (dd, $J = 2,5$ Hz, 9 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,76 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H); 2,63 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H); 2,35 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$) δ : 178,5; 163,9; 162,0; 157,7; 142,3; 129,6; 128,4; 126,8; 126,0; 117,8; 114,8; 106,2; 101,7; 76,8; 76,6; 56,1; 21,2.

2-(3-Fluorophenyl)-7-(prop-2-ynyloxy)-4H-chromen-4-one (4f): ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$) δ = 8,06 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 7,64 (dd, $J = 2,5$ Hz, 8 Hz, 1H); 7,58 (dt, $J = 2,5$ Hz, 9,5 Hz, 1H); 7,46 - 7,41 (m, 1H); 7,17 (dt, $J = 3,5$ Hz, 9 Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 6,99 (dd, $J = 2,5$ Hz, 9 Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 4,77 (d, $J = 2$ Hz, 2H); 2,61 (t, $J = 2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$) δ = 178,2; 163,9; 162,2; 162,1; 157,7; 133,6; 130,6; 126,9; 121,9; 118,5; 117,9; 115,1; 113,3; 107,6; 101,7; 76,8; 76,7; 56,2.

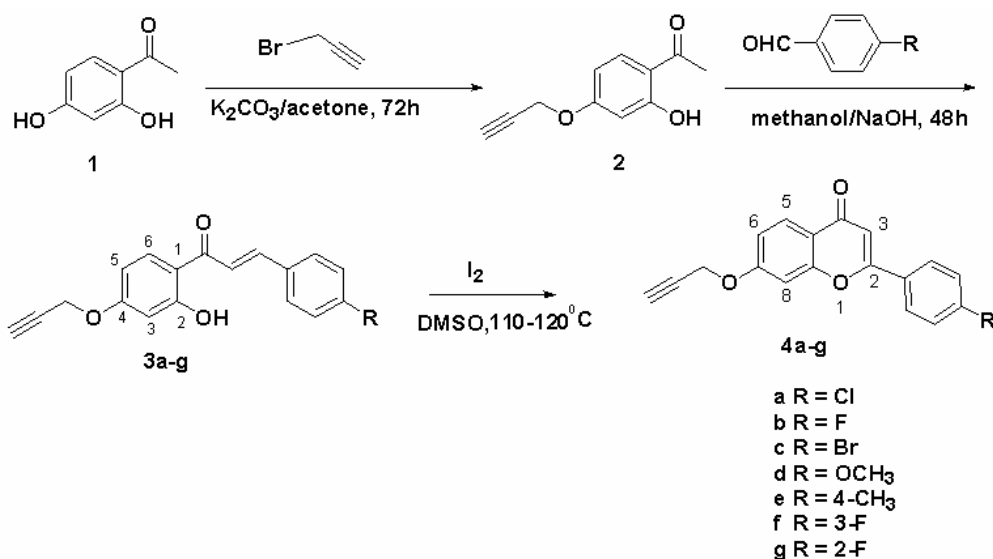
2-(2-Fluorophenyl)-7-(prop-2-ynyloxy)-4H-chromen-4-one (4g): ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$) δ = 8,11 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 8,06 (dt, $J = 2,5$ Hz, 8 Hz, 1H); 7,64 - 7,61 (m, 1H); 7,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,36 (dd, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,17 (dd, $J = 2$ Hz, 8,5 Hz, 1H); 6,85 (s, 1H); 4,95 (d, $J = 2$ Hz, 2H); 2,61 (t, $J = 2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$) δ = 176,1; 161,8; 160,6; 158,6; 157,4; 133,6; 129,5; 126,4; 125,2; 119,7; 117,4; 116,8; 115,3; 111,5; 102,1; 79,1; 78,3; 56,3.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Các flavones mới **4a-g** được tổng hợp như miêu tả ở sơ đồ 1. Trước hết hợp chất trung gian **2** được tổng hợp qua phản ứng của 2,4-dihydroacetophenon (**1**) với allyl bromid trong dung môi axeton ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 72 giờ sử dụng xúc tác là K_2CO_3 . **2** thu được là chất rắn màu trắng. Khảo sát tỷ lệ của 2,4-dihydroxyacetophenon và propargyl bromid cho thấy ở tỷ lệ 1:1,5 cho hiệu suất cao nhất. Chúng tôi cũng khảo sát một số dung môi cho phản ứng. Kết quả cho thấy axeton cho hiệu suất cao hơn, kinh tế hơn và dễ xử lý phản ứng hơn dung môi DMF. Do liên kết hydrogen của nhóm 2'-OH với nhóm xeton nên chỉ có nhóm 4'-OH tham gia phản ứng. Sự có mặt của nhóm 2'-OH chưa phản ứng quan sát được ở phổ IR tương ứng với pic ở 3216

cm^{-1} . Ở phổ ^1H NMR nhóm 2'-OH quan sát được ở 12,69 ppm, 3 proton của $-\text{CH}_3$ ở 2,56 ppm, 2 proton ở mạch nhánh ở 4,75 ppm. Phổ ^{13}C NMR cho thấy các bon đặc trưng của nhóm xeton ở 202,7 ppm. Hợp chất **2** sau đó được cho phản ứng với các dẫn xuất của benzaldehyde trong dung môi MeOH với xúc tác NaOH. Phản ứng ở nhiệt độ phòng trong vòng 2 ngày. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng HCl 10% đến pH = 3-4. Để lạnh qua đêm rồi lọc rửa bằng MeOH thu được các chalcone **3a-g**, là tinh thể màu vàng. Cấu trúc các chalcone thu được được khẳng định thông qua dữ liệu phổ NMR. Ở phổ ^1H -NMR của **3a-g** cho thấy sự xuất hiện 2 proton của hệ xeton liên hợp ở δ

= 7,81-7,97 ppm ứng với các proton β , và ở δ = 7,41-7,71 ppm ứng với các proton α , và có hiệu ứng máng với hằng số tách $J = 15,5$ -16,0 Hz. 2 proton của mạch nhánh quan sát được ở δ = 4,73- 4,75 ppm với hằng số tách $J = 2,0$ -2,5 Hz. Nhóm 2'-OH của các chalcone quan sát được ở δ = 13,3-13,5 ppm. Ngoài ra, các proton đặc trưng của mạch nhánh propargyl cũng quan sát được ở δ = 2,58-2,59 ppm. Ở phổ ^{13}C -NMR, cacbon của xeton liên hợp xuất hiện ở δ = 191,7-192,7 ppm. Các cacbon liên hợp β và α quan sát được lần lượt ở δ = 143,1-144,5 ppm và 120-124,7 ppm. Ngoài ra, các cacbon đặc trưng của mạch axetylen được quan sát ở δ = 76-77 ppm.



Sơ đồ 1: Tổng hợp các flavones **4a-g**

Các flavone **4a-g** được tổng hợp bằng cách đóng vòng chalcone **3a-g** thu được ở trên trong dung môi DMSO với xúc tác I_2 ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp thu được sau phản ứng được hòa với nước. Tủa được lọc, rửa với dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa đến khi mất màu xanh đen, rửa lại bằng methanol lạnh thu được các flavones là chất rắn màu vàng. Cấu trúc của các flavone mới **4a-g** được khẳng định qua các phổ IR, NMR. Hợp chất **4d** được sử dụng làm đại diện chứng minh cấu trúc của các flavones. Trên phổ ^1H -NMR, proton duy nhất và đặc trưng của vòng pyrone quan sát được ở vị trí 6,71 ppm, 2 proton của mạch nhánh ở vị trí 4,84 và 2,68 ppm. 2 cặp proton của vòng B cộng hưởng ở δ = 7,91 và 7,04 ppm ($J = 8,5$ Hz), và H-5 ở trường thấp δ = 8,13 ppm ($J = 9,0$ Hz), H-6 ở δ = 7,07 ppm ở dạng duplet kép ($J = 2,0$ Hz, 9,0 Hz), và H-8 ở δ = 7,10 ppm ($J = 2$ Hz). Ngoài ra, trên phổ ^{13}C -NMR, cacbon ở vị trí xeton chuyển dịch về phía

trường cao hơn so với các chalcone tương ứng với tín hiệu ở δ = 178,3 ppm. Ngoài ra, các bon đặc trưng của vòng pyrone quan sát được ở 101,7 ppm, và các bon ở mạch nhánh dính trực tiếp với oxi quan sát được ở δ = 56,2 ppm.

4. KẾT LUẬN

Một loạt các flavone mới **4a-g** chứa mạch ankyn ở vòng A đã được tổng hợp thông qua sự đóng vòng các chalcone trung gian **3a-g** sử dụng xúc tác I_2 . Quy trình tổng hợp dễ thực hiện với hiệu suất từ 45-59%. Cấu trúc các hợp chất tổng hợp được khẳng định bởi các phổ IR và NMR.

Lời cảm ơn: Công trình này được hoàn thành với sự tài trợ của Bộ Khoa học và Công nghệ qua đề tài hợp tác quốc tế nghị định thư với Hàn Quốc, mã số 07/2011/HĐ-NDT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J. B. Harborne, H. Baxter. *Handbook of Natural Flavonoids*, **2**, Wiley, Chichester (1999).
2. C. A. Williams, R. J. Grayer. *Anthocyanins and other flavonoids*. *Natural Products Reports*, (**21**), 539-573 (2004).
3. B. Winkel-Shirley. *Biosynthesis of flavonoids and effects of stress*. *Curr. Opin. Plant Biol.*, (**5**), 218-223 (2002).
4. J. B. Harborne, C. A. Williams. *Advances in flavonoid research since 1992*, *Phytochemistry*, (**55**), 481-504 (2000).
5. G. D. Silva, M. G. Silva, E. M. P. V. E. Souza, A. Barison, S. C. Simões, F. P. Varotti, L. A. Barbosa, G. H. R. Viana, and J. A. F. P. Villar. *Design and Synthesis of New Chalcones Substituted with Azide/Triazole Groups and Analysis of Their Cytotoxicity Towards HeLa Cells*, *Molecules*, (**17**), 10331-10343 (2012).
6. Bui Trung Hieu, Le Thi Thuy, Vu Thu Thuy, Hoang Xuan Tien, Luu Van Chinh, Vu Dinh Hoang, and Tran Khac Vu. *Design, Synthesis and In Vitro Cytotoxic Activity Evaluation of New Mannich Bases*, *Bull. Korean Chem. Soc*, **33**(5), 1586-1592 (2012).
7. K. V. Sashidhara, M. Kumar, A. Kumar. *A novel route to synthesis of flavones from salicylaldehyde and acetophenone derivatives*, *Tetrahedron Letters*, **53**(18), 2355-2359 (2012).

Liên hệ: **Trần Khắc Vũ**

Bộ môn Công nghệ Hóa dược và Bảo vệ Thực vật
Viện Kỹ thuật Hóa học
Trường Đại học Bách khoa Hà Nội
E-mail: vu.trankhac@hust.edu.vn
Điện thoại: 0904306925.