

TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT CỦA DỊ VÒNG PIRAZOLE VÀ 1,2,4-TRIAZOLE TỪ META-CREZOL VÀ PARA-CREZOL

Nguyễn Tiến Công*, Mai Anh Hùng†

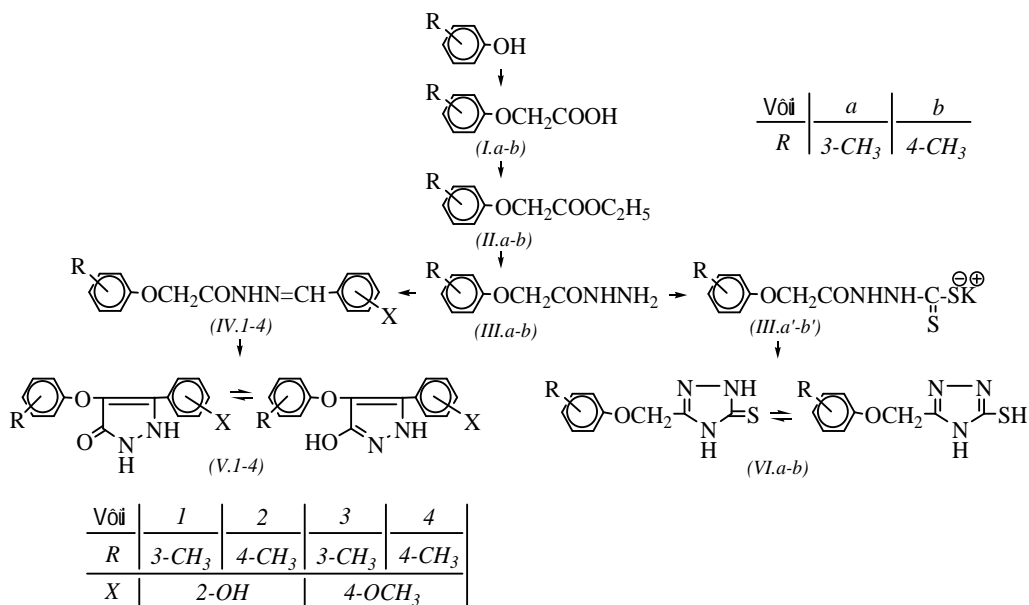
1. Mở đầu

Với sự phát triển mạnh mẽ của lĩnh vực tổng hợp hoá dị vòng, nhiều hợp chất mới với những đặc tính quý báu đã được khám phá. Trong đó, các dị vòng pirazole và 1,2,4-triazole đã được biết đến bởi những đặc trưng về tính chất phổ, hoạt tính sinh học và những ứng dụng thực tế quan trọng [3], [4], [5]. Bài này trình bày kết quả tổng hợp một số dẫn xuất của dị vòng pirazole và 1,2,4-triazole từ *m*-crezol và *p*-crezol.

2. Thực nghiệm

2.1. Tổng hợp

Các chất đã được tổng hợp theo sơ đồ sau :



* ThS, Khoa Hoá học Trường ĐHSP Tp.HCM

† Sinh viên Khoa Hoá học Trường ĐHSP Tp.HCM

2.1.1. Tổng hợp các axit (I.a-b)

Axit (I.a) được tổng hợp bằng cách đun hồi lưu hỗn hợp của kali *m*-crezolat (0,15mol *m*-crezol + 0,15mol KOH + 60ml H₂O) và kali monocloroaxetat (0,24mol axit monocloroaxetic + 0,12mol K₂CO₃ + 60ml H₂O) theo tỉ lệ 1:1,6 với một lượng dư khoảng 5-6g K₂CO₃ trong 2 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được để nguội, sau đó axit hoá bằng dung dịch HCl (1:1). Sản phẩm rắn thô tách ra được kết tinh lại nhiều lần trong hỗn hợp etanol-nước (1:2) đến khi có nhiệt độ nóng chảy ổn định. Thu được axit *m*-tolylloxiaxetic (I.a) tinh khiết.

Tương tự, từ *p*-crezol, thu được axit (I.b). Kết quả tổng hợp các axit tolyloxiaxetic (I.a-b) được trình bày tóm tắt trong bảng 1.

2.1.2. Tổng hợp các este (II.a-b)

Axit (I.a) (0,095mol) được este hoá bởi một lượng dư etanol (80ml) với sự có mặt của axit sunfuric đậm đặc (5ml) bằng cách đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 6-8 giờ. Rửa hỗn hợp sau phản ứng bằng nước. Trung hoà axit sunfuric và axit (I.a) chưa phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ loãng đến môi trường trung tính. Chiết lấy este bằng dietyl ete. Làm khan bằng Na₂SO₄ khan. Chung cất áp suất thấp, thu được este etyl *m*-tolylloxiaxetat (II.a) tinh khiết.

Tương tự, từ axit (I.b) thu được este (II.b). Kết quả tổng hợp các este etyl tolyloxiaxetat (II.a-b) được trình bày tóm tắt trong bảng 1.

2.1.3. Tổng hợp các hidrazit (III.a-b)

Hidrazit hoá este (II.a) (0,035mol) bằng một lượng dư hidrazin hidrat 50% (9ml, khoảng 0,14mol) trong một lượng tối thiểu dung môi etanol và đun hồi lưu khoảng 6 giờ. Để nguội, lọc lấy sản phẩm rắn tách ra, rửa bằng etanol lạnh, sau đó kết tinh lại nhiều lần trong etanol (hoặc benzen) đến khi có nhiệt độ nóng chảy ổn định, thu được *m*-tolylloxiaxetohidrazit (III.a) tinh khiết.

Tương tự, từ este (II.b) thu được hidrazit (III.b). Kết quả tổng hợp các tolyloxiaxetohidrazit (III.a-b) được trình bày trong bảng 1.

2.1.4. Phương pháp chung tổng hợp các hidrazit *N*-thế (IV.1-4)

Cách 1 : Hỗn hợp của 0,005mol hidrazit (III.a) và 0,005mol anđehit trong dung môi etanol được đun hồi lưu trong 2 giờ. Để nguội, sản phẩm tách ra dạng rắn được lọc, rửa và kết tinh lại nhiều lần trong etanol (hoặc benzen) đến khi có nhiệt độ nóng chảy ổn định.

Cách 2 : Hỗn hợp phản ứng như trên được chuẩn bị trong một bình tam giác dung tích 250ml. Đặt vào lò vi sóng, chiếu xạ 1,5-2,0 phút ở tần số 2450MHz. Tinh chế sản phẩm tương tự như cách 1.

Kết quả tổng hợp các hidrazit *N*-thế (IV.1-4) được trình bày tóm tắt trong bảng 1.

2.1.5. Tổng hợp các dẫn xuất của dị vòng pirazole (V.1-4)

Hỗn hợp của 0,003mol hidrazit *N*-thế (IV.1) trong 12ml axit fomic tinh khiết được cho vào bình cầu dung tích 50ml và đun hồi lưu trong 34 giờ ở nhiệt độ 100-120°C. Để nguội một thời gian, sản phẩm tách ra dạng rắn được lọc, rửa và kết tinh lại nhiều lần trong etanol đến khi có nhiệt độ nóng chảy ổn định, thu được dẫn xuất 3-(2-hydroxyphenyl)-4-(*m*-tolyl-oxi)-1,2-dihidropirazol-5-on (V.1) tinh khiết.

Các dẫn xuất (V.2-4) khác được điều chế tương tự. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất của dị vòng pirazole (V.1-4) được trình bày tóm tắt trong bảng 1.

2.1.6. Tổng hợp các dẫn xuất của dị vòng 1,2,4-triazole (VI.a-b)

Cho hidrazit (III.a) (0,01mol) vào cốc dung tích 250ml chứa dung dịch của 0,01mol KOH rắn trong 20ml etanol, khuấy tan. Thêm tiếp 0,015mol cacbon đisunfua. Khuấy đều hỗn hợp phản ứng khoảng 30 phút ở nhiệt độ phòng. Muối kali cacbazat (III.a') tách ra ở dạng chất bột màu trắng, được lọc và rửa bằng dietyl etc.

Hoà tan muối (III.a') trên vào 20ml nước trong bình cầu dung tích 50ml. Thêm tiếp 0,03mol hidrazin hidrat 50%. Hỗn hợp phản ứng màu vàng lục được

đun hồi lưu trong 4 giờ (được dung dịch không màu trong suốt). Làm lạnh, rồi axit hoá hỗn hợp sau phản ứng bằng axit axetic loãng. Chất rắn màu trắng đục tách ra được lọc, rửa và kết tinh lại nhiều lần trong etanol-nước (4 :1) đến khi có nhiệt độ nóng chảy ổn định, thu được 4-amino-5-(*m*-tolylloximetyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-thion (VI.a) tinh khiết.

Dẫn xuất (VI.b) được điều chế tương tự. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất của dị vòng 1,2,4-triazole (VI.a-b) được trình bày tóm tắt trong bảng 1.

Bảng 1. Một số tính chất vật lí của các hợp chất đã tổng hợp

Chất	Dạng bề ngoài	$t_{nc}^{\circ}C$ (dung môi kết tinh)	Hiệu suất (%)
I.a	Tinh thể hình kim, màu trắng	102 (EtOH :H ₂ O - 1 :2)	63,3
I.b	Tinh thể hình kim, màu trắng	136-38 (H ₂ O)	70,0
II.a	Chất lỏng, không màu	(*)	44,5
II.b	Chất lỏng, không màu	(**)	40,0
III.a	Tinh thể hình kim, không màu	105-06 (EtOH)	80,2
III.b	Tinh thể hình kim, không màu	134 (EtOH)	88,9
IV.1	Chất rắn dạng tấm, màu trắng	146-47 (EtOH)	65,5 (83,1)
IV.3	Chất rắn dạng sợi, màu trắng	123-24 (EtOH)	57,7 (71,8)
IV.2	Chất rắn dạng tấm, màu trắng	170-71 (C ₆ H ₆)	61,3 (79,8)
IV.4	Chất rắn dạng sợi, màu trắng	138-39 (EtOH)	65,1 (85,0)
V.1	Tinh thể hình kim, màu vàng tươi	217-19 (EtOH)	49,6
V.2	Tinh thể hình kim, màu vàng tươi	214-15 (EtOH)	37,8
V.3	Chất rắn dạng bột, màu vàng tươi	165-66 (EtOH)	31,5
V.4	Chất rắn dạng bột, màu vàng tươi	168-70 (EtOH)	48,4
VI.a	Chất rắn dạng bột, màu trắng đục	142-43 (EtOH :H ₂ O - 4 :1)	55,1
VI.b	Chất rắn dạng bột, màu trắng đục	193-94 (EtOH :H ₂ O - 4 :1)	46,6

(*) : $t_s^{\circ}C = 140-42^{\circ}C / 5,7mmHg$ và (**) : $t_s^{\circ}C = 140^{\circ}C / 9,5mmHg$

Giá trị hiệu suất ghi trong dấu () là của phản ứng sử dụng vi sóng

2.2. Xác định các tính chất vật lí và tính chất phổ

Nhiệt độ nóng chảy và nhiệt độ sôi của các hợp chất được xác định tại phòng thí nghiệm Hoá hữu cơ - Khoa Hoá học - Trường ĐHSP Tp.HCM.

Phổ hồng ngoại của tất cả các hợp chất đã tổng hợp được ghi tại phòng máy trung tâm - Khoa Dược - Trường Đại học Y Dược Tp.HCM.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ của một số hợp chất được ghi tại phòng phổ cộng hưởng từ hạt nhân - Viện Hoá học - Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

3. Kết quả - thảo luận

3.1. Tổng hợp

– Điều kiện tổng hợp các axit (I.a-b) được xác định khi tiến hành chọn điều kiện tối ưu cho phản ứng tổng hợp axit *p*-tolylloxiaxetic (I.b) như sau :

i) *Tỉ lệ mol axit monocloroaxetic : p-crezol (r) - hiệu suất H tương ứng :*

$$H(r) = H(1,0 ; 1,2 ; 1,4 ; 1,5 ; 1,6 ; 1,7) = 55,7 ; 57,5 ; 61,3 ; 62,8 ; 64,9 ; 60,5 (\%)$$

ii) *Lượng dư K_2CO_3 (s, gam) / đối với 0,05mol p-crezol ; hiệu suất H tương ứng :*

$$H(s, \text{gam}) = H(0 ; 2 ; 3 ; 4) = 64,9 ; 67,8 ; 68,1 ; 68,0 (\%)$$

iii) *Thời gian phản ứng (t, phút) ; hiệu suất H tương ứng :*

$$H(t, \text{phút}) = H(60 ; 90 ; 120 ; 150) = 53,0 ; 67,8 ; 69,5 ; 70,1 (\%)$$

Điều kiện được chọn là : $r = 1,6 ; s = 2 \text{ gam} ; t = 120 \text{ phút}$.

– Hiệu suất tổng hợp các este (II.a-b) không cao (40,0-44,5%) vì phản ứng este hoá là phản ứng thuận nghịch.

– Khi hidrazit hoá các este (II.a-b) cần dùng một lượng tối thiểu dung môi etanol (vì hidrazit tạo thành tan tốt trong etanol) và lượng hidrazin hidrat 50% được chia làm nhiều lần để thêm vào hỗn hợp phản ứng (nhằm hạn chế sự tạo môi trường quá kiềm làm este bị thủy phân).

– Để tổng hợp các hidrazit *N*-thế, có thể thực hiện theo phương pháp đun hồi lưu hoặc dùng vi sóng. Kết quả xác định tính chất vật lí, chạy sắc ký bản mỏng so sánh và ghi phổ IR đều cho thấy rằng sản phẩm tổng hợp theo 2 cách là giống nhau. Việc sử dụng vi sóng trong phản ứng này đã giúp làm tăng hiệu suất (bảng 1), rút ngắn thời gian phản ứng khoảng 60-80 lần, sản phẩm thu được sạch hơn, ...

– Phản ứng dehidro hoá đóng vòng nội phân tử các hidrazit *N*-thế trong axit fomic tạo dẫn xuất của dị vòng pirazole xảy ra một cách khó khăn, cần duy trì ở một nhiệt độ ổn định (100-120°C) [2] trong 25-70 giờ. Mặt khác, không phải tất cả các hidrazit *N*-thế đều có thể tham gia phản ứng khép vòng thành công, mọi cố gắng đối với hai hidrazit *N*-thế khác, *N'*-benzyliden-*m*-tolylloxiaxetohidrazit và *N'*-benzyliden-*p*-tolylloxiaxetohidrazit, khi tiến hành một cách tương tự hay với sự hỗ trợ của vi sóng đều không mang lại kết quả mong muốn.

– Quá trình tổng hợp (VI.a-b) xảy ra qua 2 giai đoạn nối tiếp nhau [5]. Ban đầu tạo muối cacbazat (III.a'-b'). Các muối này được dùng vào giai đoạn tiếp theo (ngưng tụ đóng vòng tạo dẫn xuất của dị vòng 1,2,4-triazole) mà không cần phải tinh chế.

3.2. Tính chất phổ

– Phổ hồng ngoại (IR) của các axit (I.a-b), este (II.a-b) và hidrazit (III.a-b) đã được qui kết và nhận thấy hoàn toàn phù hợp với cấu trúc phân tử dự kiến, với các vân hấp thụ đặc trưng cho dao động hoá trị của các nhóm nguyên tử NH (3315-3203cm⁻¹), OH (3200-2500cm⁻¹), C=O (1759-1645cm⁻¹), C-O-C (1258-1069cm⁻¹), ...

– Phổ của các hidrazit *N*-thế (IV.1-4) :

Trên phổ IR của các hidrazit *N*-thế không còn vân hấp thụ sắc nhọn đặc trưng cho nhóm -NH₂ (ở 3315cm⁻¹ và 3312cm⁻¹ trên phổ IR của III.a-b), đồng thời xuất hiện các vân hấp thụ ở vùng tần số 1660-1480cm⁻¹ của nhóm C=N.

Các tín hiệu cộng hưởng $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm) của (IV.1-2) được qui kết như sau :

(IV.1) : 2,364 (3H, $-\text{CH}_3$) ; 4,665 (2H, $-\text{OCH}_2-$) ; 6,765-7,342 (8H, Ar-H) ; 8,461 (1H, $-\text{CONH-}$) ; 9,371 (1H, $-\text{OH}$) ; 10,845 (1H, $-\text{CH=N-}$)

(IV.2) : 2,324 (3H, $-\text{CH}_3$) ; 4,656 (2H, $-\text{OCH}_2-$) ; 6,871-7,349 (8H, Ar-H) ; 8,467 (1H, $-\text{CONH-}$) ; 9,386 (1H, $-\text{OH}$) ; 10,860 (1H, $-\text{CH=N-}$)

Các kết quả qui kết phổ IR và $^1\text{H-NMR}$ trên chứng tỏ đã ngưng tụ thành công các hidrazit N -thế (IV.1-4) từ hidrazit (III.a-b) và các andehit thơm.

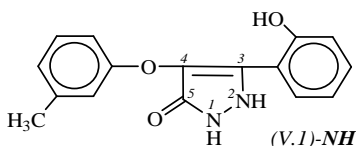
– Phổ của các dẫn xuất dị vòng pirazole (V.1-4) :

Trên phổ IR của (V.1-4) có sự xuất hiện các vân hấp thụ cường độ yếu của các nhóm C=C-N và C=N ở vùng $1686\text{-}1572\text{cm}^{-1}$. Ngoài ra, các nhóm OH-phenol và OH trên vòng pirazole cùng với NH-liên kết H tạo nên một dải phổ rộng, từ rất phức tạp, chiếm vùng tần số $3200\text{-}2400\text{cm}^{-1}$. Như vậy, sản phẩm tạo thành chủ yếu tồn tại ở 2 dạng (NH) và (OH/NH).

Bảng 2. Phổ IR của các dị vòng 3-aryl-4-tolyloxi-1,2-dihidropirazol-5-on (V.1-4)

Chất	ν (cm^{-1})					
	N-H	O-H	C=N ; C=C _{anken}	C=O	C=C _{thom}	C-O-C
V.1	3070	3200-2400	1686-1572	1624	1489	1279-1198
V.2	3070	3220-2400	1680-1572	1624	1487	1271-1198
V.3	-	3220-2400	1686-1576	1603	1508	1250-1024
V.4	3160	3220-2400	-	1601	1508	1250-1026

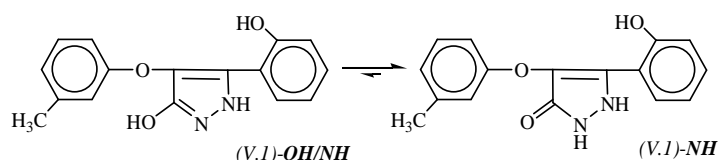
Kết quả qui kết các tín hiệu cộng hưởng của (V.1) trên phổ $^1\text{H-NMR}$ ứng với các dạng tautome khác nhau cho thấy dạng (NH) có sự phù hợp hơn cả :



Vì tín hiệu ở 10,845ppm của proton $-\text{CH=N-}$ (IV.1) không còn nữa, đồng thời tín hiệu ở 8,461ppm của proton $-\text{CONH-}$ (IV.1) đã chuyển về trường yếu

hơn, ứng với $\delta_H^1 = 8,711$ ppm (V.1). Tín hiệu $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm) của các proton khác như sau : 2,840 (3H, $-\text{CH}_3$) ; 6,959-7,411 (8H, Ar-H) ; 8,711 (2H, 2NH).

Từ các dữ kiện phổ IR và $^1\text{H-NMR}$ cho thấy, trong hỗn hợp tautome của (V.1), dạng (NH) chiếm ưu thế hơn cả. Có thể biểu diễn bởi cân bằng tautome hoá sau :



Theo [2], các nhóm thế trên nguyên tử C của vòng pirazole không ảnh hưởng đến cân bằng tautome hoá. Do đó, các dẫn xuất (V.2-4) cũng sẽ có dạng tương tự như (V.1) ở trên.

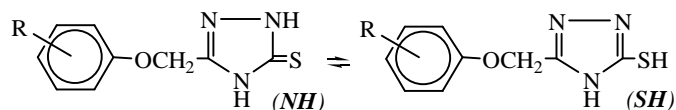
Ngoài ra, giá trị nhiệt độ nóng chảy của các dẫn xuất pirazole cao hơn rất nhiều so với các hidrazit *N*-thế tương ứng ($\Delta t_{nc}^{\circ} = 39-72^{\circ}$), mặc dù phân tử khối giảm 2 đơn vị và cấu trúc các dị vòng nhỏ gọn hơn, chứng tỏ có sự tồn tại liên kết H liên phân tử trong mạng tinh thể của các dẫn xuất pirazole. Do các nhóm thế đính trên nguyên tử C^3 của vòng pirazole đều công kênh ($\text{X-C}_6\text{H}_4-$) nên liên kết H sẽ có dạng đime, hoặc tetrame, hoặc hexame [1].

– Phổ của các dẫn xuất dị vòng 1,2,4-triazole (VI.a-b) :

Trên phổ IR của (VI.a-b) không còn vân hấp thụ cường độ mạnh đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm $\text{C}=\text{O}$, đồng thời có sự xuất hiện các vân cường độ trung bình ứng với dao động hoá trị của liên kết $\text{C}=\text{N}$ và $\text{C}=\text{C}_{\text{thom}}$ ở vùng tần số thấp hơn, 1616-1580 cm^{-1} . Điều đó cho thấy phản ứng ngưng tụ khép vòng đã xảy ra.

Sự có mặt đồng thời các vân hấp thụ đặc trưng cho dao động hoá trị của liên kết N-H (ở 3152 và 3150 cm^{-1}), dao động biến dạng δ_{NH} ($-\text{CSNH}-$) (ở 1512-1474 cm^{-1}), cùng với các vân cường độ khá mạnh ở vùng 1319-1290 cm^{-1} (được qui kết cho nhóm $\text{C}=\text{S}$) chứng tỏ có sự tạo thành sản phẩm ở dạng (NH). Ngoài ra, những vân hấp thụ cường độ yếu ở vùng tần số 2600-2500 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm $-\text{SH}$ cũng được nhận thấy trên phổ IR. Nghĩa là, ngoài

dạng (NH), một dạng tautome khác của (VI.a-b) là (SH). Cả 2 dạng này cùng nằm cân bằng trong hỗn hợp tautome :



4. Kết luận

– Đã tổng hợp được 2 axit (I.a-b), 2 este (II.a-b) và 2 hidrazit (III.a-b). Trong đó, đã khảo sát điều kiện tối ưu cho phản ứng tổng hợp axit (I.b) như sau :

i) *Tỉ lệ mol* : $\frac{n_{\text{axit.monocloroaxetic}}}{n_{p\text{-crezol}}} = 1,6$

ii) *Lượng dư kali cacbonat* : ~ 2g K_2CO_3 / 0,05mol *p-crezol*

iii) *Thời gian đun hồi lưu* : ~ 2 giờ.

– Đã tổng hợp được 4 hidrazit *N*-thế (IV.1-4) từ các hidrazit (III.a-b) qua phản ứng ngưng tụ với các anđehit thơm. Đã thử nghiệm và thành công trong việc ứng dụng vi sóng vào phản ứng ngưng tụ trên với một số kết quả vượt trội như giảm thời gian phản ứng, tăng hiệu suất, sản phẩm sạch hơn, thao tác đơn giản hơn, ... (so với phương pháp đun hồi lưu).

– Đã tổng hợp được 2 dãy hợp chất dị vòng chứa nitơ từ *m-crezol* và *p-crezol*, gồm 4 dẫn xuất của dị vòng pirazole (V.1-4) và 2 dẫn xuất của dị vòng 1,2,4-triazole (VI.a-b).

– Tất cả các chất đã tổng hợp đều được khẳng định bởi các dữ kiện về tính chất vật lí (nhiệt độ nóng chảy - nhiệt độ sôi, trạng thái, màu sắc, tính tan - dung môi kết tinh, ...) và tính chất phổ (IR và $^1\text{H-NMR}$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Ibon Alkorta, José Elguero, Concepción Foces-Foces and Lourdes Infantes (2006), *Classification of hydrogen-bond motives in crystals of NH-pyrazoles : a mixed empirical and theoretical approach*, Arkivoc 2006 (ii), p.15-30.

- [2]. J. Belmar and coworkers (2001), *Synthesis of 1-n-alkyl-3-methyl- and 1-n-alkyl-3-phenyl-5-pyrazolones and formyl derivatives*, Bol. Soc. Chil. Quím, Vol.46, No.4, Concepción dic.
- [3]. Mazaahir Kidwai, Kumar Ranjan and Preeti Misra (2000), *Microwave assisted synthesis of new fungicidal pyrazoles*, Indian Journal of Chemistry, Vol.39B, p.458-461.
- [4]. <http://www.chemistrymag.org/cji/2003/05c092pe.htm>.
- [5]. <http://www.mdpi.org/molecules/papers/61000815.pdf>.

Tóm tắt :**Tổng hợp một số dẫn xuất của dị vòng pirazole và 1,2,4-triazole từ *meta*-crezol và *para*-crezol**

Một số hợp chất hữu cơ chứa dị vòng 1,2-diazole (pirazole) và 1,2,4-triazole đã được tổng hợp từ *meta*-crezol và *para*-crezol. Cấu trúc của chúng đều được khẳng định bởi các phương pháp phổ (IR và $^1\text{H-NMR}$).

Abstract :**Synthesis of some derivatives of pyrazole and 1,2,4-triazole heterocyclic from *meta*-cresole and *para*-cresole**

Some organic compounds containing heterocyclic 1,2-diazole (pyrazole) and 1,2,4-triazole are synthesized from *meta*-cresole and *para*-cresole. Their structures are defined by spectroscopic methods (IR and $^1\text{H-NMR}$).