

TỔNG HỢP MỘT SỐ 5-(ARYLOXIMETYL)-4-PHENYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL VÀ ETYL 2-[5-(ARYLOXIMETYL)-4-PHENYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLSUNFANYL]AXETAT

Nguyễn Tiến Công*, Trần Quốc Sơn†, Cao Thị Kim Anh‡

1. Mở đầu

Các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole thường thể hiện hoạt tính sinh học đa dạng và rất đáng quan tâm như kháng virus, kháng nấm, kháng khuẩn, chống ung thư. Một số dẫn xuất có chứa vòng triazole đã được dùng làm thuốc như Ribavirin (kháng virus), Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol (kháng nấm).

Trong bài này chúng tôi trình bày kết quả về tổng hợp một số dẫn xuất dạng 5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol và etyl 2-[5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetat.

2. Thực nghiệm

Nhiệt độ nóng chảy của các chất được đo trên máy SMP3 tại Khoa Hoá, ĐHSP Tp.HCM. Phổ hồng ngoại của các chất được đo trên máy Shimadzu C tại Trường Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh; phổ khối lượng được đo trên máy LC-MSD-Trap-SL trong khi phổ cộng hưởng từ hạt nhân được đo trên máy Bruker Avance 500MHz, đều thuộc Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Các aryloxiacetohidrazit được tổng hợp từ phenol tương ứng (phenol, *m*-crezol, *p*-crezol, và thimol) theo phương pháp đã được mô tả trong tài liệu [1]. Riêng iodothimyloxiacetohidrazit được điều chế từ thimol theo phương pháp đã mô tả trong tài liệu [2].

Các dẫn xuất của dị vòng 1,2,4-triazole được tổng hợp từ các aryloxiacetohidrazit theo như sơ đồ dưới đây :

2.1 Tổng hợp 5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol (A₁₋₅)

Cho 0,02mol aryloxiacetohidrazit vào bình cầu, thêm 30ml etanol và 2,7g (0,02mol) phenyl isothioxianat rồi đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Để

* ThS, Khoa Hoá học, Trường ĐHSP Tp.HCM

† GS.TS, Trường ĐHSP Hà Nội

‡ Sinh viên, Trường ĐHSP Tp.HCM

ngươi, lọc lấy chất rắn tách ra. Sản phẩm thiosemicacbazit thô được chuyển hoá ngay thành dẫn xuất của 1,2,4-triazole.

Đun hồi lưu hỗn hợp của 0,016 mol thiosemicacbazit và 25ml NaOH 2M trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, axit hoá hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl loãng đến pH = 3-4. Lọc lấy kết tủa, kết tinh lại trong etanol. Dưới đây là kết quả tổng hợp và tính chất phổ của các chất tổng hợp được.

5-(Phenoximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol (A₁) : tinh thể hình tấm, màu trắng, dung môi kết tinh (dmkt) : etanol; nhiệt độ nóng chảy t_{OnC} = 162^{OC}; hiệu suất Hs = 74%; phổ hồng ngoại (IR, ?, cm⁻¹) : 3040 (C-Hthom), 2907 (C-Hno), 2746 (NH, SH), 1597, 1587 (C=C và C=N), 1273 (C=S); ¹H-NMR (CDCl₃), d (ppm) = 11,56 (s, 1H, SH), 7,51÷7,55 (m, 3H, Hthom), 7,42÷7,44 (dd, 2H, Hthom), 7,24÷7,27 (m, 2H, Hthom), 6,97÷7,00 (m, 1H, Hthom), 6,80÷6,82 (d, 2H, Hthom), 4,89 (s, 2H, -OCH₂-); ¹³C-NMR (CDCl₃), d (ppm) = 169,81 (C-S), 157,52 (C-O), 148,80 (OCH₂-C), 133,34, 130,67, 130,12, 130,05, 128,24, 122,62, 115,30 (Cthom), 60,42 (-OCH₂-).

5-(m-Tolyloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol (A₂) : tinh thể hình tấm, màu trắng, dmkt : etanol; t_{OnC} = 180^{OC}; Hs = 77%; IR (?, cm⁻¹) : 3036 (C-Hthom), 2907 (C-Hno), 2756 (NH, SH), 1609, 1582 (C=C và C=N), 1288 (C=S).

5-(p-Tolyloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol (A₃) : tinh thể hình tấm, màu trắng, dmkt : etanol; t_{OnC} = 188^{OC}; Hs = 82%; IR (?, cm⁻¹) : 3038 (C-Hthom), 2916 (C-Hno), 2746 (NH, SH), 1614, 1580 (C=C và C=N), 1273 (C=S); ¹H-NMR (CDCl₃), d(ppm) = 10,90 (s, 1H, SH), 7,51÷7,55 (m, 3H, Hthom), 7,41÷7,43 (dd, 2H, Hthom), 7,03÷7,05 (d, 2H, Hthom), 6,68÷6,71 (d, 2H, Hthom), 4,85 (s, 2H, -OCH₂-), 2,27 (s, 3H, -CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃), d (ppm) = 169,26 (C-S), 154,98 (C-O), 148,48 (OCH₂-C), 132,92, 131,58, 130,20, 130,03, 129,66, 127,81, 114,80 (Cthom), 60,20 (-OCH₂-), 20,49 (-CH₃).

5-(Thimyloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol (A₄) : tinh thể hình tấm, màu trắng, dmkt : etanol; t_{OnC} = 175^{OC}; Hs = 74%; IR (?, cm⁻¹) : 3070 (C-Hthom), 2922 (C-Hno), 2746 (NH, SH), 1614, 1580 (C=C và C=N), 1275 (C=S).

5-(Iodothimyloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol (A₅) : tinh thể hình tấm, màu trắng, dmkt : etanol; t_{OnC} = 231^{OC}; Hs = 88%; IR (?, cm⁻¹) : 3071 (C-Hthom), 2959 (C-Hno), 2746 (NH, SH), 1596, 1568 (C=C và C=N), 1270

(C=S); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO), d (ppm) = 14,08 (s, 1H, SH), 7,45÷7,54 (m, 5H, Hthom), 7,43 (s, 1H, Hthom), 6,91 (s, 1H, Hthom), 5,00 (s, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 2,69÷2,74 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,25 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0,94÷0,95 (d, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO), d (ppm) = 168,63 (C-S), 154,32 (C-O), 147,87 (OCH_2-C), 138,92, 136,61, 135,43, 133,37, 129,40, 129,22, 127,72, 114,25, 91,58 (Cthom), 60,36 ($-\text{OCH}_2-$), 27,27 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25,11 ($-\text{CH}_3$), 22,45 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

2.2 Tổng hợp etyl [5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetat ($\text{B}_{1.5}$)

Cho vào bình cầu 0,016mol 5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol, 50ml benzen và 1,2g K_2CO_3 khan ($8,5 \cdot 10^{-3}$ mol). Đun hồi lưu tách nước đồng thời khuấy đều bằng máy khuấy từ cho đến khi benzen tách ra không còn đục. Từ phễu nhỏ giọt, cho từ từ 1,96g etyl cloroaxetat (0,016mol) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp tục đun và khuấy khoảng 3 giờ nữa. Để nguội, lọc bỏ phần chất rắn, cất đuổi benzen và etyl cloroaxetat ở nhiệt độ 70-80 $^{\circ}\text{C}$ /50mmHg. Kết tinh lại sản phẩm trong etanol.

Kết quả tổng hợp và tính chất phổ của các hợp chất Etyl [5-(phenoximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetat ($\text{B}_{1.5}$) như sau :

Etyl [5-(phenoximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetat (B_1) : tinh thể hình tấm, màu trắng, dmkt : etanol; tOnc = 93 $^{\circ}\text{C}$; Hs = 64%; IR (? , cm^{-1}) : 3050 (C-Hthom), 2930 (C-Hno), 1730 (C=O), 1599, 1587 (C=C và C=N); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), d (ppm) = 7,51÷7,52 (m, 3H, Hthom), 7,37÷7,39 (dd, 2H, Hthom), 7,23÷7,26 (m, 2H, Hthom), 6,94÷6,97 (m, 1H, Hthom), 6,86÷6,87 (d, 2H, Hthom), 5,05 (s, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 4,18÷4,23 (q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,09 (s, 2H, $-\text{SCH}_2$), 1,26÷1,28 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), d (ppm) = 168,19 (C=O), 157,49 (C-O), 152,09, 151,99 (Cđi vòng), 132,62, 130,29, 129,83, 129,54, 126,97, 121,75, 114,86, 114,80 (Cthom), 62,13 ($-\text{OCH}_2-$), 59,81 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34,49 ($-\text{CH}_2\text{S}-$), 14,09 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Etyl [5-(*m*-tolylloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetat (B_2) : tinh thể hình tấm, màu trắng, dmkt : etanol; tOnc = 68 $^{\circ}\text{C}$; Hs = 58%; IR (? , cm^{-1}) : 3050 (C-Hthom), 2982 (C-Hno), 1751, 1728 (C=O), 1595 (C=C và

C=N); LCMS m/z (I%) : 384 (33,3), 338 (32,0), 277 (98,2), 230 (22,2), 190 (100), 149 (10).

Etyl [5-(*p*-tolylloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio]axetat (B₃)** : tinh thể hình tấm, màu trắng, dmkt : etanol; tOnc = 105^{OC}; Hs = 73%; IR (cm⁻¹) : 3050 (C-Hthom), 2964 (C-Hno), 1738 (C=O), 1614, 1587 (C=C và C=N); ¹H-NMR (CDCl₃), d (ppm) = 7,50÷7,52 (m, 3H, Hthom), 7,36÷7,38 (dd, 2H, Hthom), 7,02÷7,03 (d, 2H, Hthom), 6,74÷6,76 (d, 2H, Hthom), 5,01 (s, 2H, -OCH₂-), 4,18÷4,22 (q, 2H, -CH₂CH₃), 4,08 (s, 2H, -SCH₂), 2,25 (s, 3H, -CH₃), 1,25÷1,28 (t, 3H, -CH₂CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃), d (ppm) = 168,15 (C=O), 155,45 (C-O), 152,23, 151,87 (Cđi vòng), 132,71, 131,09, 130,23, 129,95, 129,79, 126,99, 114,82, (Cthom), 62,08 (-OCH₂-), 60,09 (-CH₂CH₃), 34,51 (-CH₂S-), 20,46 (-CH₃), 14,09 (-CH₂CH₃).**

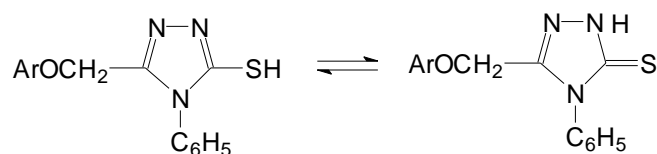
Etyl [5-(thimylloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetat (B₄)** : tinh thể hình tấm, màu trắng, dmkt : etanol; tOnc = 89^{OC}; Hs = 56%; IR (cm⁻¹) : 3050 (C-Hthom), 2964 (C-Hno), 1742, 1728 (C=O), 1612, 1578 (C=C và C=N); LCMS m/z (I%) : 426 (27,7), 384 (9,2), 277 (100), 230 (8,5), 190 (71,5), 149 (23,1).**

Etyl [5-(iodothimylloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetat (B₅)** : tinh thể hình tấm, màu trắng, dmkt : etanol; tOnc = 109^{OC}; Hs = 65%; IR (cm⁻¹) : 3050 (C-Hthom), 2961 (C-Hno), 1744 (C=O), 1597 (C=C và C=N); ¹H-NMR (DMSO), d (ppm) = 7,56÷7,58 (m, 3H, Hthom), 7,48÷7,50 (dd, 2H, Hthom), 7,42 (s, 1H, Hthom), 6,70 (s, 1H, Hthom), 5,13 (s, 2H, -OCH₂-), 4,08÷4,12 (q, 2H, -CH₂CH₃), 4,08 (s, 2H, -SCH₂), 2,66÷2,69 (m, 1H, -CH(CH₃)₂), 2,26 (s, 3H, -CH₃), 1,15÷1,18 (t, 3H, -CH₂CH₃), 0,91÷0,93 (d, 6H, -CH(CH₃)₂); ¹³C-NMR (DMSO), d (ppm) = 167,93 (C=O), 154,49 (C-O), 151,62, 151,10 (Cđi vòng), 138,89, 136,56, 135,36, 132,56, 130,05, 129,84, 126,58, 114,30, 91,35 (Cthom), 61,23 (-OCH₂-), 60,09 (-CH₂CH₃), 33,85 (-CH₂S-), 27,28 (-CH(CH₃)₂), 25,07 (-CH₃), 22,44 (-CH(CH₃)₂), 13,89 (-CH₂CH₃).**

3. Thảo luận kết quả

Việc tổng hợp dị vòng triazole từ hidrazit đã được nhiều tài liệu đề cập đến. Chúng tôi tiến hành tổng hợp các 5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol phồng theo phương pháp mà các tài liệu [3,4] đã mô tả. Bên cạnh sự tăng

mạnh về nhiệt độ nóng chảy, sự chuyển hoá từ hidrazit thành dị vòng 1,2,4-triazole còn được thấy qua phổ IR : trên phổ IR của các sản phẩm thu được sau khi thực hiện phản ứng khép vòng không còn thấy xuất hiện pic hấp thụ với cường độ mạnh ở gần 1660cm^{-1} , đặc trưng cho nhóm C=O trong phân tử hidrazit; trong khi đó cường độ hấp thụ trong vùng $2696\div 3100\text{cm}^{-1}$ lại tăng lên rất mạnh, chứng tỏ có sự xuất hiện của liên kết X-H linh động (tự do hoặc tham gia vào các dạng liên kết hydro khác nhau). Khảo sát cấu trúc tinh thể của hợp chất 5-(3-methylphenoximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thion, các tác giả [6] thấy chúng tồn tại ở dạng dime cùng với sự hình thành liên kết hydro N-H...S. Liên kết hydro liên phân tử được hình thành cũng có thể là một nguyên nhân làm tăng nhiệt độ nóng chảy của sản phẩm nhận được. Ngoài ra, ở gần 1270cm^{-1} còn thấy xuất hiện pic hấp thụ với cường độ trung bình, tương ứng với tần số dao động của liên kết C=S. Tương tự như ở các dị vòng 1,2,4-triazole mà các tác giả [3, 4] đã tổng hợp được, có lẽ trong trường hợp này, sản phẩm của chúng tôi cũng tồn tại đồng thời ở cả hai dạng đồng phân hổ biến thiol thion :



Nhiệt độ nóng chảy của sản phẩm thu được sau phản ứng giữa mỗi 5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol và $\text{ClCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ đều giảm đi rõ rệt, phù hợp với đặc điểm cấu tạo của các este (không tạo liên kết hydro). Trên phổ IR của các sản phẩm thu được đều không còn đám pic hấp thụ rộng và tù trong vùng $2696\div 3100\text{cm}^{-1}$; trong khi đó, ở gần 1740cm^{-1} lại xuất hiện pic hấp thụ với cường độ mạnh, đặc trưng cho nhóm C=O trong phân tử este. Trên phổ LCMS của các sản phẩm khảo sát đều xuất hiện pic (M+H) như dự kiến. Sự phân mảnh của các ion gốc vừa nêu thường xuất hiện các mảnh đặc trưng cho một etyl este như mảnh (M - 29), mảnh (M - 45), ... Những dữ kiện vừa nêu cho phép chúng tôi tin tưởng rằng các sản phẩm mong muốn đã được tạo ra.

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của các hợp chất khảo sát đều có đầy đủ tín hiệu của các proton và các nguyên tử cacbon như dự kiến. Sự xuất hiện của tín hiệu ở dạng tù với cường độ tương đối là 1 ở vùng trường yếu nhất trên phổ $^1\text{H-}$

NMR của các hợp chất 5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol một lần nữa cho thấy proton trong nhóm thiol là linh động và đã tham gia hình thành liên kết hiđro. Sau khi chuyển thành các dẫn xuất etyl 2-[5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetat, trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của các sản phẩm thu được đều không thấy xuất hiện tín hiệu của proton linh động ở trên. Trong khi tín hiệu của cacbon ở vị trí số 3 trong vòng triazole (C-S) dịch chuyển khá nhiều (khoảng 17ppm) về phía trường mạnh thì sự tạo thành dẫn xuất etyl 2-[5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetat lại làm tín hiệu của nhóm $-\text{OCH}_2-$ trên cả phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ đều chuyển về phía trường yếu.

4. Kết luận

Xuất phát từ các phenol : phenol, *m*-crezol, *p*-crezol và thimol, đã tổng hợp được 10 dẫn xuất của 1,2,4-triazole bao gồm năm 5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol và năm etyl 2-[5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetat. Trừ 5-(*m*-tolyloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol và 5-(thimyloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol, các chất còn lại chưa được thấy trong các tài liệu tham khảo.

Cấu tạo của các hợp chất tổng hợp được đã được xác nhận bằng các phương pháp phổ IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và MS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1.] Nguyễn Tiến Công, Mai Anh Hùng, (2007), Tổng hợp một số dẫn xuất của dị vòng pirazole và 1,2,4-triazole từ *meta*-crezol và *para*-crezol. *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Sư phạm Tp. Hồ Chí Minh*, số 10, trang 52-61.
- [2.] Nguyễn Tiến Công, Trần Quốc Sơn, Nguyễn Thị Hoài Thu, (2006), Tổng hợp, phân tích cấu trúc và tính chất phổ của một số *N*-aryliden-4-iodothimyloxiaxetohidrazit. *Tạp chí Phân tích Hoá, Lý và Sinh học*, T.11, số 3, trang 43-47.
- [3.] U.S.Pathak, M.B.Devani, C.J.Shishoo, S.A.Shah, (1989), Synthesis of 5-aryl-3-mercapto-4-substituted triazoles. *Indian Journal of Chemistry*, Vol.28B, p.83-86.
- [4.] Abdullah Mohamed Asiri. 5-[2-Isopropyl-5-methylphenoxy)methyl]-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. Molbank. molbank2002/ m0280.htm.

- [5.] T.R. Hovsepian, E.R. Dilanian, A.P. Engoyan, and R.G. Melik-Ohanjanian, (2004), Synthesis of substituted 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol.40, No.9, p.1194-1198.
- [6.] Tai-Bao Wei, Rong Luo, Hong Liu, You-Mig Zhang and Tong-Bu Lu, (2006), 5-(3-Methylphenoxyethyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione. *Acta Crystallographica*, E62, p.o5883-o5884.

Tóm tắt

Tổng hợp một số 5-(Aryloximetyl)-4-Phenyl-1,2,4-Triazole-3-Thiol và Etyl 2-[5-(Aryloximetyl)-4-Phenyl-1,2,4-Triazole-3-Ylsunfanyl]Axetat

Năm 5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3thiol và năm etyl 2-[5-(aryloximetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetat đã được tổng hợp từ các chất đầu là phenol, *meta*-crezol, *para*-crezol và thimol. Cấu trúc của các chất tổng hợp được đã được xác nhận qua các phương pháp phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR và MS.

Abstract

Synthesis of the 5-(aryloxymethyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thioles and the ethyl 2-[5-(aryloxymethyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsulfanyl]acetates

Starting from phenol, m-cresol, p-cresol and thymol, five 5-(aryloxymethyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol and five ethyl 2-[5-(aryloxymethyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylsulfanyl]acetate are synthesized. Their structure was determined by methods of IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectra.