

TỔNG HỢP VÀ CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ HIDRAZIT N-THỂ CỦA 4-IOĐOTHYMYLOXIAXETOHIDRAZIT VỚI XETON THƠM

Nguyễn Tiến Công*

Trần Thị Ngọc Phượng, Kiều Thị Thủy†

1. Mở đầu

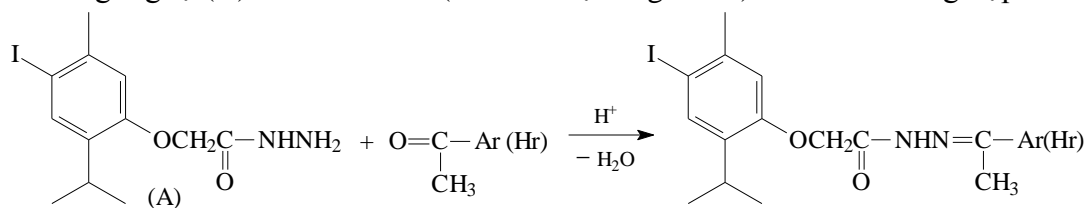
Thymol hay 2-isopropyl-5-metylphenol là một phenol có nhiều trong tinh dầu xạ hương [4]. Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu chuyển hóa thymol nhưng dẫn xuất của các axit halogenothimyloxiacetic còn ít được quan tâm. Sau khi tổng hợp và nghiên cứu tính chất của axit 4-iodothyloxiacetic và dẫn xuất [1], chúng tôi tiếp tục nghiên cứu về các hidrazit N-thể của axit này với các xeton (thơm và dị vòng thơm).

2. Thực nghiệm

4-Iodothymol được tổng hợp từ thymol theo phương pháp đã được mô tả trong tài liệu [3].

Etyl 4-iodothyloxiacetat được tổng hợp từ 4-iodothyloxiacetat theo quy trình như sau: Cho lần lượt 174 ml axeton, 17,4 g K_2CO_3 khan, 24,09 g 4-iodothyloxiacetat và 8,48 ml este etyl cloroacetat vào bình cầu 250 ml. Đun hồi lưu và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 9 giờ. Sau đó, đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá. Sản phẩm tách ra ở dạng chất lỏng sánh màu nâu đỏ. Chiết lấy sản phẩm bằng dietyl ete. Rửa vài lần bằng dung dịch NaCl bão hòa. Cô quay để loại ete, để nguội một thời gian, sản phẩm từ dạng sánh dầu màu nâu đỏ chuyển thành dạng rắn màu trắng. Lọc sản phẩm, kết tinh lại trong cacbon tetraclohua. Kết quả thu được 10,11 g sản phẩm tinh khiết ở dạng tinh thể hình kim, màu trắng, nhiệt độ nóng chảy $58,5^{\circ}C - 60,5^{\circ}C$. Hiệu suất 32%.

4-Iodothyloxiacetohidrazit (A) được tổng hợp từ etyl 4-iodothyloxiacetat theo phương pháp đã được mô tả trong tài liệu [1]. Tiến hành ngưng tụ (A) với các xeton (thơm và dị vòng thơm) theo sơ đồ tổng hợp:



* TS. – ĐH Sư phạm Tp.HCM

† SV Khoa Hóa - ĐH Sư phạm Tp.HCM

Ar = 4-bromphenyl (I), 4-metoxyphenyl (II); Hr = 4-pyridyl (III), 2-thienyl (IV).

Cách tiến hành: Hòa tan 0,001mol A trong 10ml etanol, thêm 0,001mol xeton thơm (dị vòng thơm) và 1-2 giọt axit axetic băng rồi đun hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi để nguội, lọc lấy sản phẩm và kết tinh lại trong dung môi thích hợp đến nhiệt độ nóng chảy ổn định.

Phổ hồng ngoại (IR) của các chất được đo trên máy Shimadzu FTIR-8400S theo phương pháp ép viên với KBr tại Khoa Hóa Trường ĐHSPTP. Hồ Chí Minh.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của các chất được đo trên máy Bruker Avance 500MHz (dung môi DMSO) tại Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

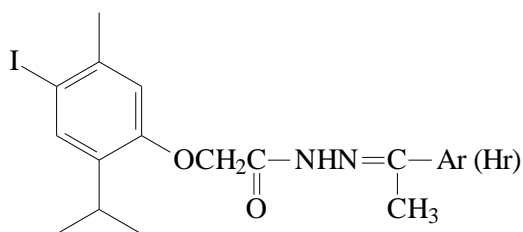
3. Kết quả và thảo luận

So với quy trình tổng hợp este 4-iodothymyloxiaxetat mà tài liệu [1] đã mô tả, chúng tôi đã có một số điều chỉnh: tăng thời gian phản ứng từ 6 giờ lên 9 giờ; đồng thời cất loại dung môi và este ethyl monocloroaxetat dư sau phản ứng trong điều kiện áp suất giảm (thực hiện nhờ máy cô quay). Nhờ vậy, este tạo thành tinh khiết hơn và đã kết tinh được dưới dạng tinh thể màu trắng (theo tài liệu [1], este thu được nhờ cất áp suất thấp và tồn tại ở dạng chất lỏng). Sản phẩm rắn mà chúng tôi thu được có phổ hồng ngoại trùng với phổ hồng ngoại của este 4-iodothymyloxiaxetat mà tài liệu [1] đã mô tả với các pic hấp thụ đặc trưng ở 1740cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$); 2962 , 2926 và 2870cm^{-1} ($\nu_{\text{C-H}}$ no); 1603 , 1555 và 1489cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$ thơm). Cấu trúc của sản phẩm một lần nữa được xác nhận qua phổ $^1\text{H-NMR}$ của nó: trên phổ của sản phẩm nhận được từ phản ứng giữa 4-iodothymol và este ethyl cloroaxetat có các tín hiệu ở δ 1,15ppm (6H, *doublet*, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$); δ 1,21ppm (3H, *triplet*, CH_3CH_2-); δ 2,29ppm (3H, *singlet*, CH_3-Ar); δ 3,22ppm (1H, *multiplet*, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$); δ 4,16ppm (2H, *quartet*, CH_3CH_2-); δ 4,79ppm (2H, *singlet*, $-\text{OCH}_2\text{C(O)-}$); δ 6,89ppm (1H, *singlet*, H^6); δ 7,51ppm (1H, *singlet*, H^3). Các tín hiệu *singlet* ở 6,89ppm và 7,51ppm là của các proton trên vòng thơm của thymol chứng tỏ các proton này không tương tác *spin-spin* với nhau, phù hợp với việc iốt đã gắn vào vị trí số 4 trên vòng.

Phản ứng giữa este với hidrazin hydrat cho sản phẩm hydrazit với những đặc tính (nhiệt độ nóng chảy, tính chất phổ IR) trùng với những đặc tính của 4-iodothymyloxiaxetohidrazit mà tài liệu [1] đã mô tả.

Phản ứng giữa hydrazit với các xeton thơm (dị vòng thơm) không thuận lợi bằng phản ứng của hydrazit với các anđehit tương ứng. Nguyên nhân do nguyên tử cacbon cacbonyl có điện tích dương thấp đồng thời cũng do hiệu ứng không gian của nhóm $-CH_3$ đã cản trở sự tấn công của nguyên tử nitơ trong phân tử hydrazit vào nguyên tử cacbon cacbonyl. Chúng tôi đã sử dụng axit axetic làm xúc tác với mục đích proton hóa nhóm cacbonyl, làm tăng điện tích dương của cacbon trung tâm, tạo điều kiện để phản ứng xảy ra dễ dàng hơn. Trên phổ IR của các sản phẩm hydrazit *N*-thế thu được xuất hiện các pic đặc trưng cho các dao động của các liên kết và nhóm chức có trong phân tử như $C=O$ ($1682cm^{-1} \div 1706cm^{-1}$), $C=N$ và $C=C$ thơm ($\sim 1600cm^{-1}$), $C-H$ thơm ($3010 \div 3084cm^{-1}$), $C-H$ no ($\sim 2955cm^{-1}$), $N-H$ ($3187 \div 3198cm^{-1}$). Như vậy pic đặc trưng cho nhóm $C=O$ trong các phân tử hydrazit *N*-thế đều chuyển về vùng tần số cao hơn so với pic hấp thụ của nhóm $C=O$ trong phân tử hydrazit chưa thế (xuất hiện ở $1678cm^{-1}$), phù hợp với sự liên hợp của nhóm này với hợp phần thơm vừa ghép vào. Ngoài ra, trên phổ của các hydrazit thế đều mất đi pic ở gần $3314cm^{-1}$ (đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm NH_2). Kết hợp với sự tăng mạnh nhiệt độ nóng chảy của sản phẩm so với hydrazit chưa thế (do sự tăng khối lượng phân tử của sản phẩm), chúng tôi đánh giá rằng sản phẩm ngưng tụ đã được tạo ra. Kết quả tổng hợp và một số dữ liệu tiêu biểu về phổ hồng ngoại của các hidrazon được dẫn ra ở Bảng 1.

Bảng 1: Kết quả tổng hợp và phổ hồng ngoại của các hydrazit *N*-thế



| Hợp chất | Ar (Hr) | t_{nc} (°C) | Dung môi kết tinh | Hs (%) | Phổ IR (ν , cm^{-1}) | | | | |
|----------|--|---------------|-------------------|--------|-------------------------------------|---------------------|-------------------|------|------------|
| | | | | | N-H | C-H _{thom} | C-H _{no} | C=O | C=C và C=N |
| I | 4-BrC ₆ H ₄ | 216 | dioxan | 56 | 3187 | 3018 | 2953 | 1682 | 1607 |
| II | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | 196 | dioxan | 71 | 3194 | 3084 | 2953 | 1699 | 1610 |
| III | C ₅ H ₄ N | 190 | etanol | 64 | 3192 | 3010 | 2959 | 1701 | 1591 |
| IV | C ₄ H ₃ S | 211 | dioxan | 75 | 3198 | - | 2955 | 1706 | 1596 |

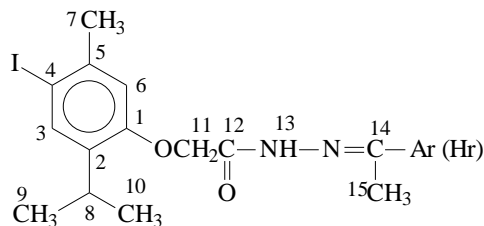
Trên phổ ¹H-NMR của các hidrazit *N*-thế thấy xuất hiện đầy đủ các tín hiệu của các proton trong phân tử với cường độ tương đối như dự kiến. Cũng như với các hidrazit *N*-thế tạo bởi 4-iodothimyloxiaxetohidrazit với các andehit thơm [1], các hidrazit *N*-thế với các xeton thơm (dị vòng thơm) cũng cho hai bộ tín hiệu trên phổ ¹H-NMR. Rất có thể hai bộ tín hiệu này cũng ứng với hai đồng phân cấu dạng *syn-anti* tạo thành do sự phân bố của các nhóm thế quanh liên kết –C(O)–NH- như ở các dãy hidrazit *N*-thế mà chúng tôi đã tổng hợp và xác định cấu trúc trước đây [4]. Căn cứ vào đặc điểm tín hiệu (cường độ tương đối, độ chuyển dịch và hình dạng tín hiệu có được do sự tương tác *spin-spin*) và kết hợp với kết quả phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân của dãy *N*-aryliden-4-iodothimyloxiaxetohidrazit mà tài liệu [1] đã mô tả, chúng tôi đã tiến hành quy kết các tín hiệu. Kết quả quy kết được biểu diễn ở Bảng 2.

Khác biệt rõ nhất trên phổ ¹H-NMR của các hidrazit *N*-thế tạo bởi các xeton thơm (dị vòng thơm) so với các hidrazit *N*-thế tạo bởi các andehit thơm [1] là sự xuất hiện của tín hiệu (3H, *singlet*, δ 2,23÷2,28ppm) ứng với các proton trong nhóm metyl ở vị trí số 15 trong phân tử (xem cách đánh số ở hình trong bảng 2) thay cho tín hiệu của proton (1H, *singlet*, δ 7,65÷8,65ppm) gắn trực tiếp vào vị trí này.

Tín hiệu của proton trên vòng thơm của gốc aryliden/ hetaryliden trong các hidrazit *N*-thế đều có sự khác biệt với tín hiệu của các proton trên vòng thơm của gốc 4-iodothymyl (đều ở dạng *singlet* với cường độ tương đối bằng 1). Tín hiệu của các proton thơm ở gốc aryliden/ hetaryliden của các hợp chất I, II và III đều ở dạng *doublet* với cường độ tương đối bằng 2. Các tín hiệu của các proton

trên vòng thiophen mặc dù đều có cường độ tương đối bằng 1 nhưng tồn tại ở dạng *doublet* (H^{16} , H^{18}) hoặc *multiplet* (H^{17}).

Bảng 2: Tín hiệu trên phổ 1H -NMR của các hidrazon (δ , ppm và J, Hz)



| Ar(Hr) Vị trí | | | | |
|------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 3 | 7,50 (s) 7,52 (s) | 7,50 (s) 7,52 (s) | 7,51 (s) | 7,51 |
| 6 | 6,86 (s) 6,94 (s) | 6,86 (s) | 6,89 (s) 6,94 (s) | 6,83 6,94 |
| 7 | 2,28 (s) | 2,28 (s) | 2,28 (s) | 2,28 (s) |
| 8 | 3,25 (m); J=6,5 | 3,26 (m); J=6,5 | 3,25 (m); J=6,5 | 3,27 (m), J=7,0 |
| 9, 10 | 1,16 (d); J=6,5 | 1,17 (d); J=6,5 | 1,17 (d); J=6,5 | 1,17 (d), J=7,0 |
| 11 | 4,77 (s) 5,19 (s) | 4,74 (s) 5,17 (s) | 4,80 (s) 5,24 (s) | 4,74 (s) 5,09 (s) |
| 13 | 10,52 (s) 10,85 (s) | 10,37 (s) 10,69 (s) | 10,66 (s) 11,02 (s) | 10,43 (s) 10,81 (s) |
| 15 | 2,25 (s) | 2,23 (s) | 2,28 (s) | 2,28 (s) |
| 16, 20 | 7,59 (d); $^3J=8,5$ | 7,75 (d); $^3J=8,5$ | 7,74 (d); $^3J=4,5$ | 7,45 (d), J=2,0 |
| 17, 19 | 7,75 (d); $^3J=8,5$ | 6,95 (d); $^3J=8,5$ | 8,61 (d); $^3J=4,5$ | 7,09 (m) |
| 18 | - | 3,79 (s) | - | 7,57 (d), J=4,5 |

Ảnh hưởng của dị tố trong vòng làm cho hằng số tách *spin-spin* 3J giữa các proton trong dị vòng luôn nhỏ hơn hằng số tách *spin-spin* 3J giữa các proton

trong vòng benzen. Dựa vào đặc tính cấu trúc của phân tử thiophen, trong đó liên kết $C^{16} - C^{17}$ ($1,42 \text{ \AA}$) dài hơn liên kết $C^{17} - C^{18}$ ($1,37 \text{ \AA}$) [5] có thể dự đoán tương tác *spin-spin* giữa H^{16} với H^{17} phải nhỏ hơn tương tác *spin-spin* giữa H^{18} với H^{17} . Từ đó giúp phân biệt hai tín hiệu đều ở dạng *doublet* là H^{16} ($J = 2,0\text{Hz}$) và H^{18} ($J = 4,5\text{Hz}$) trên vòng thiophen.

4. Kết luận

Nhờ cải tiến quy trình, chúng tôi đã tổng hợp được este etyl 4-iodothymyloxiaxetat ở dạng rắn (nóng chảy ở $58,5^{\circ}\text{C} - 60,5^{\circ}\text{C}$). Cấu trúc của este này đã được xác nhận không chỉ bởi phổ IR mà còn bởi phổ $^1\text{H-NMR}$ nữa.

Đã tổng hợp được 04 hidrazit *N*-thế của 4-iodothymyloxiaxetohidrazit với các xeton thơm (dị vòng thơm), tất cả đều chưa thấy nói đến trong các tài liệu tham khảo. Cấu trúc của các hidrazit *N*-thế đã được xác nhận qua phổ IR và phổ $^1\text{H-NMR}$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. 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-iodothymyloxiaxetohidrazit, *Tạp chí Phân tích Hóa, Lý và Sinh học*, T.11(3), trang 43-47.
- [2]. Nguyễn Tiến Công, Ngô Đại Quang, Trần Quốc Sơn (2007), Nghiên cứu cấu trúc của các aryloxiaxetohidrazit *N*-thế, *Tạp chí Hóa học và ứng dụng*, No.5(65), trang 46-49.
- [3]. Eiichi Hayashi (1963), *4-Iodothymol*, Brit. 941,955 (Cl. C07c), Nov. 20.
- [4]. Nguyễn Thị Tâm (2003), *Những cây tinh dầu lưu hành trên thị trường*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, trang 138.
- [5]. Nguyễn Minh Thảo (2001), *Hóa học các hợp chất dị vòng*, Nhà xuất bản Giáo dục, trang 23.

Tóm tắt

Etyl 4-iodothymyloxiacetat tồn tại ở dạng tinh thể hình kim, màu trắng, nóng chảy ở $58,5\div 60,5^{\circ}\text{C}$. Hydrazin phân este tạo thành 4-iodothymyloxiacetohidrazit, cho chất này ngưng tụ với các xeron thơm thu được sản phẩm là bốn hidrazon chưa thấy trong các tài liệu tham khảo. Cấu trúc của các chất đã được xác nhận qua phổ IR và phổ $^1\text{H-NMR}$.

Abstract**Synthesis and structure of some N-substituted hydrazides of 4-iodothymyloxyacetohydrazide with aromatic ketones**

Ethyl 4-iodothymyloxyacetate is found in the form of white needles, melts at $58,5^{\circ}\text{C}\div 60,5^{\circ}\text{C}$. Treatment of hydrazine forms ethyl 4-iodothymyloxyacetate with hydrate 4-iodothymyloxyacetohydrazide, which on condensation with various aromatic ketones gives four new hydrazones. The structures have been determined by IR and $^1\text{H-NMR}$ spectra.