

TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT CỦA 7-HYDROXY-4-METYLCOUMARIN CHỨA DỊ VÒNG NĂM CẠNH

NGUYỄN TIẾN CÔNG*, ĐỖ HỮU ĐỨC**

TÓM TẮT

Năm hợp chất dị vòng năm cạnh chứa nitơ và bốn hợp chất trung gian khác, tất cả đều là dẫn xuất của 7-hydroxy-4-methylcoumarin đã được tổng hợp xuất phát từ resorcinol và ethyl axetoacetat. Cấu trúc của các chất dị vòng tổng hợp được đã được xác nhận bởi phổ IR, ¹H-NMR và phổ MS của chúng.

ABSTRACT

Synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin derivatives containing five-member heterocycles

From resorcinol and ethyl acetoacetate, five five-member heterocycles containing nitrogen and four intermediate compounds which are all derivatives of the 7-hydroxy-4-methylcoumarin have been synthesized. The structure of the heterocycles has been determined by IR, ¹H-NMR and MS spectra.

1. Đặt vấn đề

Coumarin và các dẫn xuất là những hợp chất hữu cơ có hoạt tính sinh học khá phong phú như chống giun sán, an thần và có tính chống đông máu [3]... Các hợp chất chứa dị vòng triazol, thiadiazole cũng thường thể hiện khả năng kháng khuẩn, kháng nấm, chống viêm [2, 4, 5], Báo cáo này trình bày kết quả tổng hợp một số hợp chất chứa dị vòng năm cạnh (pyrazole, 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole) là dẫn xuất của 7-hydroxy-4-methylcoumarin.

2. Thực nghiệm

Các hợp chất được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng ở hình 1. Nhiệt độ nóng chảy

được đo trên máy SMP3 tại Phòng thí nghiệm Hóa hữu cơ - Khoa Hóa - Trường ĐHSPTP HCM. Phổ hồng ngoại của các hợp chất được ghi trên máy đo Shimadzu FTIR 8400S dưới dạng viên nén với KBr, được thực hiện tại Khoa Hóa học - Trường ĐHSPTP HCM. Phổ ¹H-NMR của một số chất được ghi trên máy Bruker NMR Avance 500MHz trong dung môi DMSO, (MeOD & CDCl₃) hoặc MeOD, được thực hiện tại Phòng Phổ cộng hưởng từ hạt nhân - Viện Hóa học - Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ khối lượng được đo trên máy ASIA ST-MS, được thực hiện tại Viện Hóa học - Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

7-Hydroxy-4-methylcoumarin (**A**), este etyl 4-methylcoumarin-7-yloxyacetat (**B**) và 4-methylcoumarin-7-yloxyacetohydrazit (**C**) đã được chúng tôi tổng hợp trước đây và đã được công bố trong tài liệu [1].

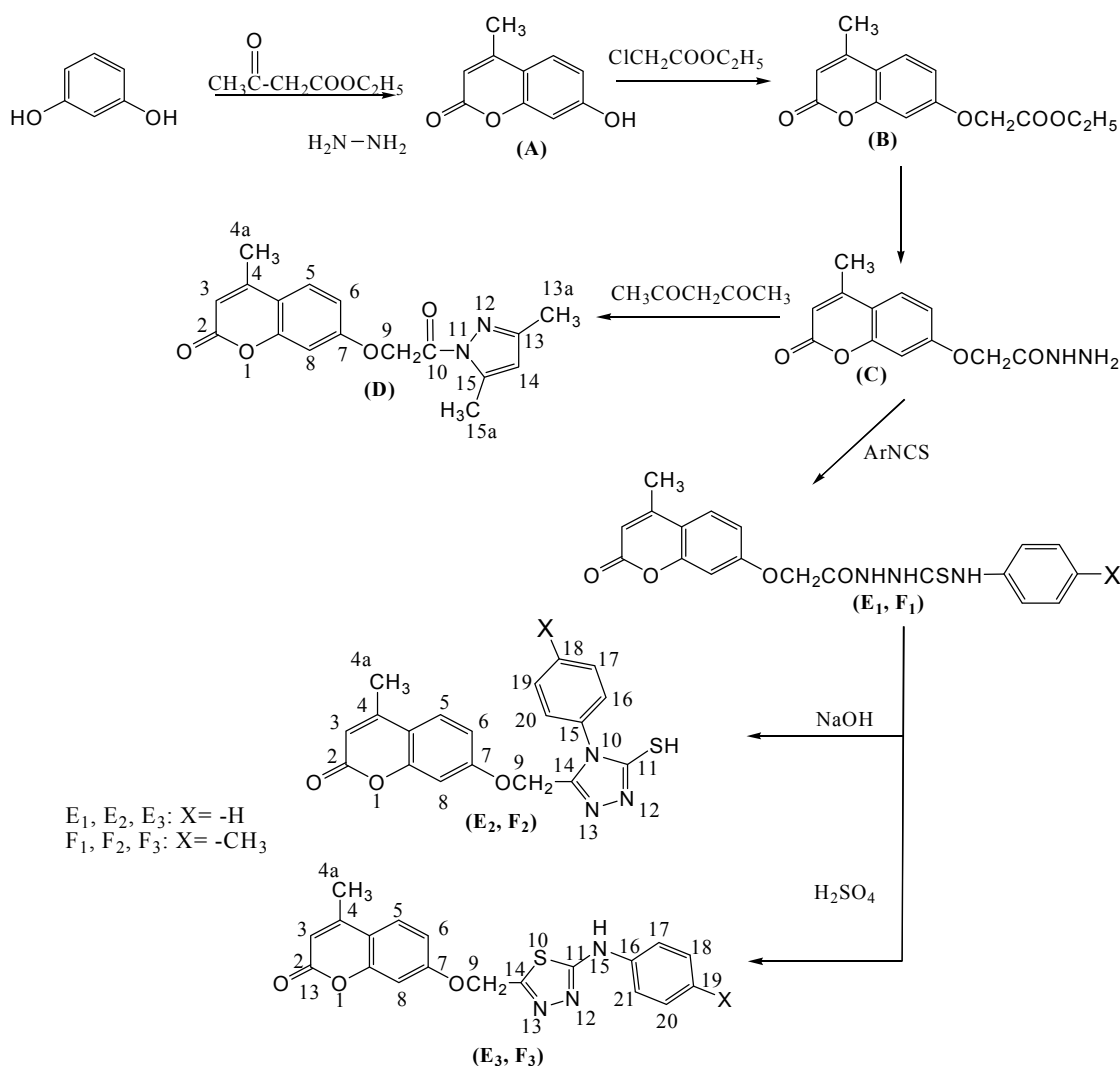
* TS, Khoa Hóa học Trường Đại học Sư phạm TP HCM

** SV, Khoa Hóa học Trường Đại học Sư phạm TP HCM

2.1. Tổng hợp 1-(4-methylcoumarin-7-yloxyaxetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol (D)

Hòa tan hoàn toàn 0,3g hydrazit (C) bằng lượng etanol vừa đủ, cho tiếp 0,13ml axetylaxeton và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ. Để nguội, lọc thu lấy chất rắn. Kết tinh lại bằng etanol thu được (D) ở dạng bột, màu trắng, nhiệt độ nóng chảy $t_{nc}^{\circ} = 174-175^{\circ}\text{C}$. Hiệu suất (Hs) 47%. IR (v, cm^{-1}): 3077 (C-H thơm), 2924 (C-H no), 1736 (C=O lacton), 1709

(C=O amit), 1618 (C=C thơm, C=N). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (CH_3OD & CDCl_3): 7,69ppm (doublet, $J=9\text{Hz}$, H^5), 7,04ppm (1H, doublet-doublet, $J_1=9\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$, H^6), 6,93ppm (1H, doublet, $J=3\text{Hz}$, H^8), 6,17ppm (1H, singlet, H^{14}), 6,14ppm (1H, singlet, H^3), 5,56ppm (1H, singlet, H^9), 2,54ppm (3H, singlet, H^{15a}), 2,45ppm (3H, singlet, H^{4a}), 2,26ppm (3H, singlet, H^{13a}). Các dữ kiện trên đã xác nhận cấu trúc của sản phẩm.



2.2. Tổng hợp 1-(4-methylcoumarin-7-yloxyaxetyl)-4-aryl thiosemicabazit (E_1 , F_1)

Hòa tan 1,24g hydrazit (C) bằng lượng etanol vừa đủ, thêm 1ml phenylisothiocyanat (hoặc 4-methylphenylisothiocyanat) và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ. Sau khi để nguội, lọc lấy chất rắn màu trắng. Kết tinh lại bằng etanol.

1-(4-methylcoumarin-7-yloxyaxetyl)-4-phenylthiosemicabazit (E_1): tinh thể hình kim, màu trắng, $t_{nc}^{\circ}=176-177^{\circ}\text{C}$. Hs 74%. IR (v, cm^{-1}): 3271, 3171 (NH), 3094 (C-H thơm), 2927 (C-H no), 1717 (C=O lacton), 1668 (C=O amit), 1611 (C=C thơm), 1242 (C=S).

1-(4-methylcoumarin-7-yloxyaxetyl)-4-(4-methylphenyl)thiosemicabazit (F_1): tinh thể hình kim, màu trắng, $t_{nc}^{\circ}=189-190^{\circ}\text{C}$. Hs 63%. IR (v, cm^{-1}): 3316, 3202 (NH), 3067 (C-H thơm), 2915 (C-H no), 1721 (C=O lacton), 1655 (C=O amit), 1618 (C=C thơm), 1254 (C=S).

2.3. Tổng hợp 3-mercapto-5-(4-methylcoumarin-7-yloxymetyl)-4-aryl-1,2,4-triazole (E_2 , F_2)

Cho vào bình cầu 100ml 0,6g thiosemicabazit, 0,10g NaOH rắn, 25ml H_2O . Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp, thêm dần từng giọt axit HCl đến pH = 4÷5. Lọc lấy kết tủa tách ra, kết tinh lại bằng etanol.

3-mercapto-5-(4-methylcoumarin-7-yloxymetyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole (E_2): tinh thể nhỏ, màu trắng, $t_{nc}^{\circ}=220-222^{\circ}\text{C}$. Hs 40,4%. IR (v, cm^{-1}): 3086 (C-H thơm), 2856 (C-H no), 2762 (SH), 1709

(C=O lacton), 1613 (C=C thơm). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 14,08ppm (-SH), 7,64ppm (1H, doublet, $J=9\text{Hz}$, H^5), 7,55-7,45 (5H, m, $\text{H}^{16, 17, 18, 19, 20}$), 6,94ppm (1H, doublet, $J=3\text{Hz}$, H^8), 6,84ppm (1H, doublet-doublet, $J_1=9\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$, H^6), 6,22ppm (1H, doublet, $J=1\text{Hz}$, H^3), 5,12ppm (2H, singlet, H^9), 2,37ppm (1H, doublet, $J=1\text{Hz}$, H^{4a}).

3-mercapto-5-(4-methylcoumarin-7-yloxymetyl)-4-(4-methylphenyl)-1,2,4-triazole (F_2): tinh thể nhỏ, màu trắng, $t_{nc}^{\circ}=230-231^{\circ}\text{C}$. Hs 47%. IR (v, cm^{-1}): 3082 (C-H thơm), 2884 (C-H no), 2756 (SH), 1721 (C=O lacton), 1614 (C=C thơm, C=N). $^1\text{H-NMR}$ (CH_3OD): 7,67ppm (1H, doublet, $J=8,5\text{Hz}$, H^5), 7,35ppm (2H, doublet, $J=8\text{Hz}$, $\text{H}^{16, 20}$), 7,31ppm (2H, doublet-doublet, $J_1=7\text{Hz}$, $J_2=2\text{Hz}$, $\text{H}^{17, 19}$), 6,91ppm (1H, doublet, $J=2,5\text{Hz}$, H^8), 6,89ppm (1H, doublet-doublet, $J_1=8,5\text{Hz}$, $J_2=2,5\text{Hz}$, H^6), 6,21 (1H, doublet, $J=1\text{Hz}$, H^3), 5,10ppm (2H, singlet, H^9), 2,45ppm (1H, doublet, $J=1\text{Hz}$, H^{4a}), 2,40ppm (3H, singlet, H^{18a}).

2.4. Tổng hợp 5-(4-methylcoumarin-7-yloxymetyl)-2-aryl-amino-1,3,4-thiadiazole (E_3 , F_3)

Làm lạnh (ở $5-10^{\circ}\text{C}$) 10ml axit sunfuric đậm đặc rồi vừa khuấy vừa thêm 0,5g thiosemicabazit (E_1). Tiếp tục khuấy và duy trì nhiệt độ $5-10^{\circ}\text{C}$ trong 2 giờ. Sau đó đổ hỗn hợp phản ứng vào 300ml nước đá vụn. Trung hòa hỗn hợp bằng NaHCO_3 , lọc lấy chất rắn. Kết tinh lại bằng etanol.

5-(4-methylcoumarin-7-yloxymetyl)-2-(4-methylphenyl)amino-1,3,4-thiadiazole (E_3): tinh thể nhỏ, màu trắng, $t_{nc}^{\circ}=218-$

219°C. Hs 37%. IR (ν , cm^{-1}): 3277 (NH), 3074 (C-H thơm), 2849 (C-H no), 1717 (C=O lacton), 1611 (C=C thơm, C=N). $^1\text{H-NMR}$ (CH_3OD & CDCl_3): 7,82ppm (-NH), 7,71ppm (1H, *doublet*, $J=8,5\text{Hz}$, H^5), 7,53ppm (2H, *doublet-doublet*, $J_1=9\text{Hz}$, $J_2=1,5\text{Hz}$, $\text{H}^{18, 20}$), 7,35ppm (1H, *doublet-doublet*, $J_1=8\text{Hz}$, $J_2=1,5\text{Hz}$, H^6), 7,32ppm (1H, *doublet*, $J=2\text{Hz}$, H^8), 7,10-7,04ppm (3H, *m*, $\text{H}^{17, 19, 21}$), 6,20 (1H, *doublet*, $J=1\text{Hz}$, H^3), 5,47ppm (2H, *singlet*, H^9), 2,46ppm (1H, *doublet*, $J=1,5\text{Hz}$, H^{4a}).

5-(4-methylcoumarin-7-yloxymetyl)-2-(4-methylphenyl)amino-1,3,4-thiadiazole (\mathbf{F}_3): tinh thể nhỏ, màu trắng, $t_{\text{nc}}^{\circ}=225-226^{\circ}\text{C}$. Hs 37%. IR (ν , cm^{-1}): 3260 (NH), 3055 (C-H thơm), 2918 (C-H no), 1717 (C=O lacton), 1611 (C=C thơm, C=N). $^1\text{H-NMR}$ (CH_3OD): 7,76ppm (1H, *doublet*, $J=9,5\text{Hz}$, H^5), 7,45ppm (2H, *doublet*, $J=8,5\text{Hz}$, $\text{H}^{18, 20}$), 7,19ppm (2H, *doublet*, $J=8\text{Hz}$, $\text{H}^{17, 21}$), 7,12ppm (1H, *doublet-doublet*, $J_1=8,5\text{Hz}$, $J_2=2\text{Hz}$, H^6), 7,11ppm (1H, *doublet*, $J=2\text{Hz}$, H^8), 6,23ppm (1H, *doublet*, $J=1\text{Hz}$, H^3), 5,10ppm (2H, *singlet*, H^9), 2,48ppm (1H, *doublet*, $J=1,5\text{Hz}$, H^{4a}), 2,34ppm (3H, *singlet*, H^{19a}).

3. Kết quả và thảo luận

Dị vòng pyrazole (**D**) được tạo thành từ phản ứng ngưng tụ giữa hydrazit (**C**) với axetylaxeton làm mất đi những nguyên tử hiđro linh động. Đây có lẽ là nguyên nhân làm cho nhiệt độ nóng chảy của (**D**) giảm mạnh so với (**C**) mặc dù khối lượng phân tử của (**D**) lớn hơn khối lượng phân tử của (**C**). Điều này hoàn toàn phù hợp với việc không còn xuất

hiện đám pic hấp thụ tù và rộng trong vùng $3200-3400\text{cm}^{-1}$ (đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm $-\text{NH}-\text{NH}_2$ liên kết hiđro) trên phổ IR của chất (**D**). Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của (**D**) cũng xuất hiện tín hiệu *singlet* ở 6,17ppm ứng với proton ở dị vòng pyrazole, phù hợp với đặc điểm mà tài liệu [2] đã mô tả.

Các hợp chất 1-(4-methylcoumarin-7-yloxyaxetyl)-4-arylthiosemicacbazit (**E₁**, **F₁**) được tổng hợp theo phương pháp mà tài liệu [4] đã mô tả, trên phổ IR của sản phẩm không thấy xuất hiện pic đôi đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm $-\text{NH}_2$ mà chỉ còn pic đơn đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm $-\text{NH}-$. Ngoài ra, trên phổ IR còn xuất hiện các pic đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết C=O amit, C=O lacton, C=C thơm. Sự thay đổi về nhiệt độ nóng chảy và phổ IR của các thiosemicacbazit so với hydrazit (**C**) cho thấy các thiosemicacbazit mong muốn đã được tạo thành

Việc tổng hợp dị vòng triazole từ hydrazit đã được nhiều tài liệu đề cập đến. Chúng tôi tiến hành tổng hợp các dị vòng 3-mercapto-5-(4-methylcoumarin-7-yloxymetyl)-4-aryl-1,2,4-triazole (**E₂**, **F₂**) phỏng theo phương pháp mà tài liệu [4, 5] mô tả. Tuy nhiên, nếu thực hiện phản ứng trong thời gian dài thì nhóm lacton nội phân tử của dị vòng coumarin sẽ bị thủy phân. Vì vậy, chúng tôi chấp nhận hiệu suất thấp, thực hiện phản ứng trong thời gian (2 giờ) ngắn hơn so với phương pháp tài liệu đã mô tả (4÷6 giờ).

Các dị vòng 5-(4-methylcoumarin-7-yloxymetyl)-2-arylamino-1,3,4-thiadiazole (**E₃**, **F₃**) cũng được tổng hợp

từ các thiosemicacbazit tương ứng (**E**₁, **F**₁) phỏng theo phương pháp đã được mô tả trong tài liệu [4, 5].

Phổ MS của hợp chất (**E**₂) xuất hiện pic m/z 364 (I = 23,5%) ứng với ion (M-H)⁺ như dự kiến. Pic ion cơ bản m/z 135 (I = 100%) có lẽ ứng với mảnh [C₆H₅N=C=S]⁺, tạo ra khi vòng 1,2,4-triazole bị phá vỡ. Trên phổ ¹H-NMR của (**E**₃) và (**F**₃) đều thấy xuất hiện tín hiệu của các proton với cường độ như dự kiến, ngoại trừ tín hiệu của proton linh động (proton trong nhóm -SH của (**E**₃) và proton trong nhóm -NH của (**F**₃)). Điều này được giải thích là do sự trao đổi proton giữa các proton này với proton

của dung môi đo phổ ¹H-NMR là CH₃OD. Các dữ kiện này đã xác nhận: các sản phẩm nhận được có cấu tạo như dự kiến.

4. Kết luận

Thông qua việc thực hiện đề tài, chúng tôi đã tổng hợp được 05 hợp chất chứa dị vòng năm cạnh (pyrazole, 1,2,4-triazole và 1,3,4-thiadiazole) cùng 04 hợp chất trung gian, tất cả đều là dẫn xuất của 7-hydroxy-4-methylcoumarin (**A**). Các hợp chất chứa dị vòng và 02 hợp chất thiosemicacbazit chưa được thấy trong các tài liệu tham khảo.

Cấu trúc của các chất đã được xác nhận qua phổ IR, ¹H-NMR và MS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Tiến Công, Nguyễn Trang Thúy Diệu, Võ Thị Hoàng Linh, Đỗ Hữu Đức (2009), “Tổng hợp 7-hydroxy-4-methylcoumarin và dẫn xuất”, *Tạp chí Hóa học-Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, T.47(2A), tr. 84-88.
2. Nguyễn Tiến Công, Vũ Thị Hồng Nhung (2009), “Tổng hợp một số hợp chất 1-(aryloxiacetyl)-3,5-dimetylyrazol”, *Kỷ yếu hội thảo Khoa học - Đại học Vinh*, tr. 11-15.
3. Kifah S. M. Salih, Khadejeh H. A. Al-Zghoul, Mohammad S. Mubarak and Mikdad T. Ayoub (2005), “Synthesis of coumarinsulfonamides with potential pharmacological interest”, *J. Saudi Chem. Soc*, vol. 9, no. 3, pp. 623-630.
4. Xiao-Wen Sun, Xin-Ping Hui, Chang - Hu, Chu, Zi-Yi Zhang (2001), “Synthesis of 1,3,4 thiadiazol, 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives containing 1-(p-chlorophenyl)-5-methyl-1,2,3-triazol-4-yl moiety”, *Indian journal of chemistry*, vol 40B, pp. 15-19.
5. Vashib S.; Mehtad S.; Shahv H. (1996), “Synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4 oxadiazole, 1,5- disubstituted -2-mercapto-1,3,4-triazole and 2,5- disubstituted-1,3,4-thiadiazole derivatives as potential antimicrobial agents”, *Indian journal of chemistry*, Sect. B, vol. 35, n^o2, pp. 111-115.