

TỔNG HỢP MỘT SỐ HỢP CHẤT CHỨA DỊ VÒNG PYRAZOLE TỪ 4-NITROAXETOPHENON

NGUYỄN TIẾN CÔNG*, DƯƠNG MINH TÚ**

TÓM TẮT

Etyl 4-(4-nitrophenyl)-2,4-dioxobutanoat (**1**) được tạo thành trong phản ứng giữa 4-nitroaxetophenon và dietyl oxalat. Phản ứng giữa hợp chất (**1**) với lượng dư hydrazin tạo thành hỗn hợp 5-(4-nitrophenyl)pyrazole-3-carbohydrazide và 3-(4-nitrophenyl)pyrazole-5-carbohydrazide, những chất này tiếp tục được chuyển hóa thành các hidrazide N-thế (**3_{a-f}**). Ngoài ra, hai dẫn xuất (**4_{b-c}**) chứa đồng thời hai dị vòng pyrazole và 1,3,4-oxadiazoline cũng đã được tổng hợp qua phản ứng của các hidrazide N-thế tương ứng (**3_{b-c}**) với anhydrit axetic. Các hợp chất chứa dị vòng pyrazole đều chưa được tìm thấy trong các tài liệu tham khảo; cấu trúc của chúng đã được xác nhận qua phổ IR và phổ ¹H-NMR.

Từ khóa: hidrazide, pyrazole, 1,3,4-oxadiazoline.

ABSTRACT

Synthesizing some derivatives containing pyrazole heterocycle from 4-nitroacetophenone

The reaction between 4-nitroacetophenone and diethyl oxalate in the presence of sodium ethylate created ethyl 4-(4-nitrophenyl)-2,4-dioxobutanoate (**1**). The reaction between (**1**) and the remaining hydrazine formed a mixture of 5-(4-nitrophenyl)pyrazole-3-carbohydrazide and 3-(4-nitrophenyl)pyrazole-5-carbohydrazide, which continue to transform into N-substituted hydrazides (**3_{a-f}**). Besides, two derivatives (**4_{b-c}**) containing two pyrazole heterocycles and 1,3,4-oxadiazoline were synthesized from the reaction between N-substituted hydrazides (**3_{b-c}**) and anhydride acetic. All of the derivatives containing pyrazole heterocycles haven't been found in other materials. Their structures were confirmed by IR and ¹H-NMR spectral data.

Keywords: hidrazide, pyrazole, 1,3,4-oxadiazoline.

1. Mở đầu

Các hợp chất chứa dị vòng pyrazole đang nhận được sự quan tâm nghiên cứu của nhiều tác giả bởi hoạt tính sinh học phong phú của chúng. Một số dẫn xuất chứa dị vòng pyrazole có tác dụng điều trị hen suyễn, viêm khớp, tăng hoạt tính của một số enzym... [3,4]. Một số dẫn xuất khác có khả năng kháng khuẩn, kháng nấm, ức chế hoạt động của khối u [1]. Bên cạnh đó, các hidrazide và dẫn xuất của chúng như hidrazide N-thế, dị vòng oxadiazoline,... cũng là những trung tâm mang nhiều hoạt tính. [2,6]

* TS, Trường Đại học Sư phạm TP HCM

** SV, Trường Đại học Sư phạm TP HCM

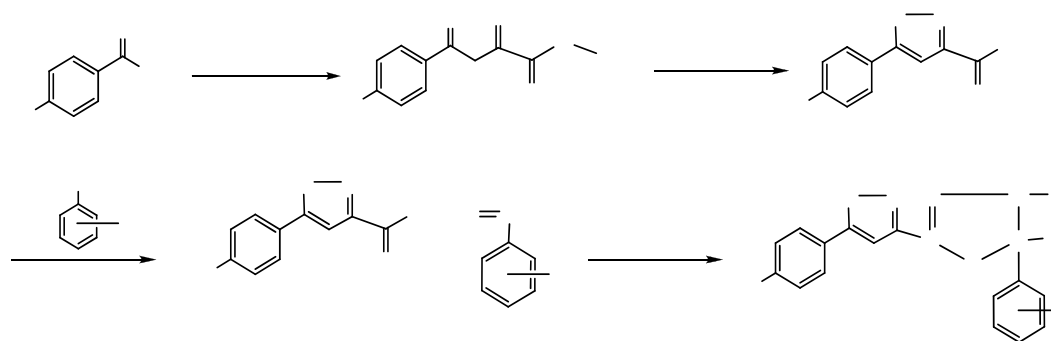
Với mong muốn tìm kiếm những hợp chất mới chứa dị vòng pyrazole đồng thời chứa những nhóm chức có hoạt tính cao, chúng tôi tiến hành tổng hợp các dẫn xuất là este, hydrazide, hydrazide *N*-thế và dẫn xuất chứa dị vòng 1,3,4-oxadiazoline đi từ 4-nitroacetophenon và dietyl oxalat.

2. Thực nghiệm

Este 4-(4-nitrophenyl)-2,4-dioxobutanoat (**1**) được tạo thành qua phản ứng ngưng tụ Claisen giữa 4-nitroacetophenon và dietyl oxalat khi có mặt natri etylat. Tiếp tục thực hiện phản ứng khép vòng pyrazol giữa (**1**) với hydrazin hydrat thu được 5-(4-nitrophenyl)pyrazole-3-cacbohydrazide (**2**). Khi cho hợp chất (**2**) tác dụng với các andehit thơm khác nhau tạo ra các dẫn xuất hydrazide *N*-thế (**3_{a-f}**). Cuối cùng, thực hiện phản ứng ngưng tụ khép vòng 1,3,4-oxadiazoline giữa (**3_{b-c}**) với anhyrit axetic để thu được các dẫn xuất chứa đồng thời 2 dị vòng pyrazole và 1,3,4-oxadiazoline (**4_{b-c}**). Các chuyển hóa được thực hiện theo sơ đồ ở hình 1.

Tổng hợp etyl 4-(4-nitrophenyl)-2,4-dioxobutanoat (1): Cho hỗn hợp gồm 1,15g natri và 35 ml etanol khan vào bình cầu 100 ml. Sau khi natri đã tan hết, cho từ từ 8,26g *p*-nitroacetophenon vào bình phản ứng rồi thêm tiếp 6,7 ml dietyl oxalat. Khuấy hỗn hợp trong 8 giờ, sau đó để hỗn hợp yên trong 24 giờ. Làm lạnh và cho hỗn hợp vào 100ml dung dịch axit HCl 2M. Lọc lấy chất rắn màu nâu đỏ, kết tinh lại bằng etanol. Sản phẩm tinh khiết là chất rắn màu nâu đỏ, nóng chảy 115-116°C. Hiệu suất 48,2%.

Tổng hợp 5-(4-nitrophenyl)pyrazole-3-cacbohydrazide (2): Cho 5,3g (**1**) (0,02 mol) vào bình cầu 100ml và thêm etanol để hòa tan hết chất rắn, thêm 8,5ml hydrazin hydrat 80%. Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ rồi để nguội, lọc lấy chất rắn màu vàng tách ra, kết tinh lại bằng dioxan: nước (1:1). Sản phẩm tinh khiết ở dạng tinh thể màu vàng, có nhiệt độ nóng chảy 170-172°C. Hiệu suất 57%.



R= 5-Br-2-OH (**3_a**); 4-OCH₃(**3_b**, **4_b**); 4-N(CH₃)₂(**3_c**, **4_c**); 4-Cl (**3_d**); 4-NO₂(**3_e**); 4-CH₃(**3_f**)

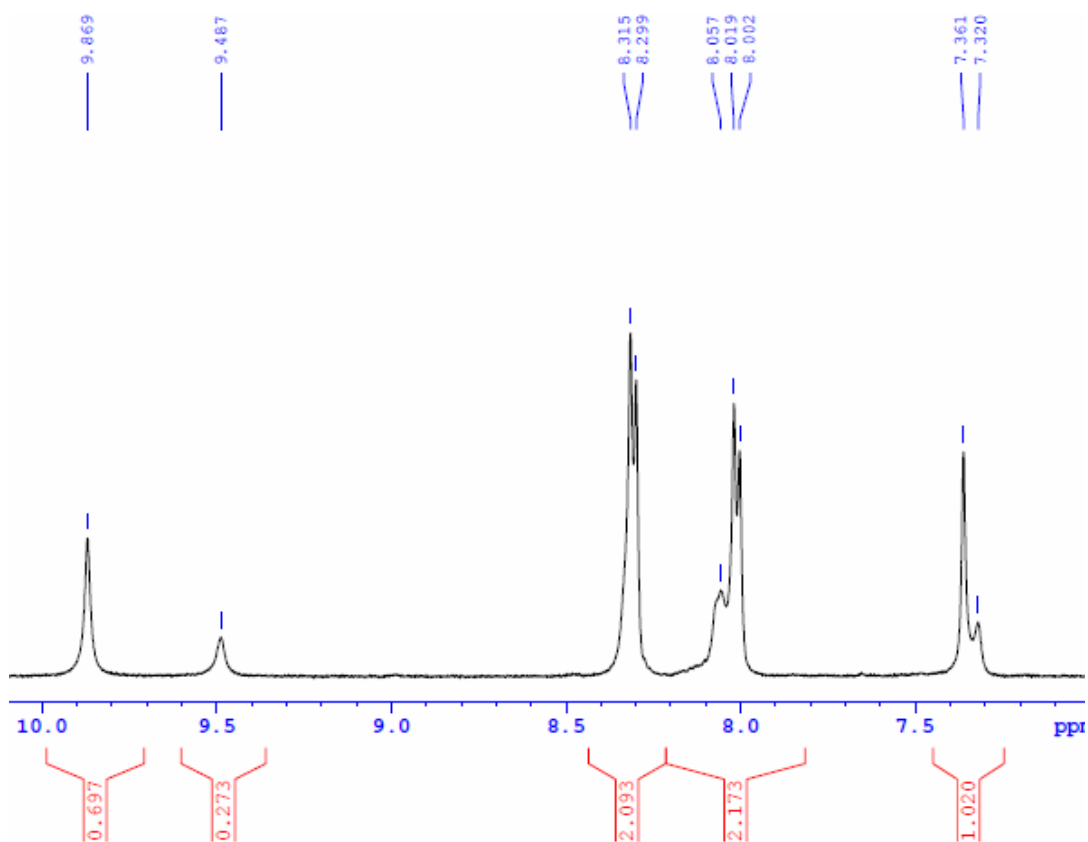
Hình 1. Sơ đồ tổng hợp

Tổng hợp các *N'*-aryliden-5-(4-nitrophenyl)pyrazole-3-carbohydrazide (3_{a-f}):
Cho 1,24g (**2**) (0,005mol) vào bình cầu 100ml, hòa tan bằng lượng vừa đủ dioxan rồi thêm tiếp 0,005mol andehit thơm. Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ, sau đó để nguội, lọc lấy chất rắn tách ra. Kết tinh lại chất rắn thu được bằng dung dịch nước: DMF (1:2).

Tổng hợp 1-(2-(4-(dimethylamino)phenyl)-5-(5-(4-nitrophenyl)pyrazole-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-3-yl)etanon và 1-(2-(4-metoxyphenyl)-5-(5-(4-nitrophenyl)pyrazole-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-3-yl)etanon (4_{b-c}): Cho 0,01mol (3_{b-c}) và 8ml $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ vào bình cầu 100ml. Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ. Sau khi để nguội, đổ hỗn hợp phản ứng vào một cốc nước lạnh, lọc lấy chất rắn tách ra, rửa bằng nước lạnh và kết tinh lại bằng dioxan : etanol (1:1).

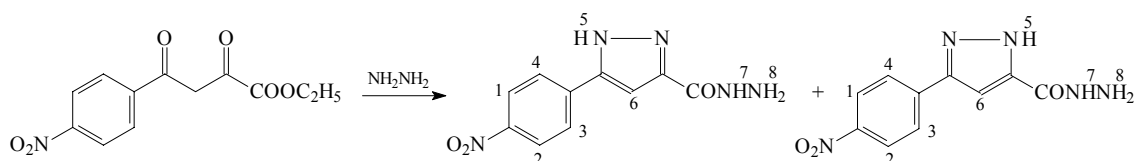
3. Kết quả và thảo luận

Etyl 4-(4-nitrophenyl)-2,4-dioxobutanoat (1**)** được tổng hợp qua phản ứng ngưng tụ Claisen giữa 4-nitroacetophenon và dietyl oxalat khi có mặt bazơ mạnh (natri etylat) làm xúc tác. Trên phổ IR của (**1**) thấy xuất hiện các pic hấp thụ tiêu biểu: 3124 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), đám pic hấp thụ trong vùng $3000 - 2850\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết đơn ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1728 cm^{-1} (C=O), 1578 cm^{-1} (C=C_{thom}).



Hình 2. Một phần phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất (**2**)

Hợp chất **5-(4-nitrophenyl)pyrazole-3-carbohydrazide (2)** đợc tổng hợp từ **(1)** và hidrazin hydrat. Trên phổ IR của **(2)**, ngoài sự xuất hiện của các pic hấp thụ ở 3192 cm^{-1} và 3123 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm $>\text{NH}$, còn có các pic hấp thụ tiêu biểu: 3080 cm^{-1} ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 1690 cm^{-1} (C=O), 1645 cm^{-1} và 1601 cm^{-1} (C=N và C=C_{thom}). Phổ $^1\text{H-NMR}$ của **(2)** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu với cường độ như dự kiến. Tuy nhiên, các tín hiệu thường có dạng ghép của 2 bộ tín hiệu; đặc biệt, proton trong nhóm NH của dị vòng pyrazole cho 2 tín hiệu rõ rệt với tỉ lệ cường độ khoảng 7:3 (lần lượt ở $9,87\text{ ppm}$ và $9,49\text{ ppm}$ - xem hình 2). Chúng tôi cho rằng, trong phản ứng của hợp chất **(1)** – một hợp chất 1,3-dicarbonyl bất đối xứng – với hidrazin hydrat đã tạo thành hỗn hợp đồng phân 5-(4-nitrophenyl)pyrazole-3-carbohydrazide và 3-(4-nitrophenyl)pyrazole-5-carbohydrazide:



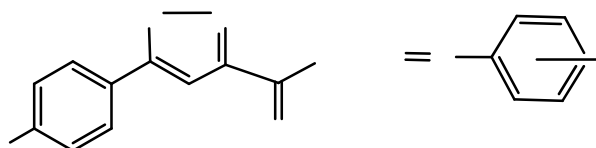
Sự khác biệt về tỉ lệ cường độ giữa 2 bộ tín hiệu trên phổ $^1\text{H-NMR}$ (ứng với tỉ lệ mol giữa hai đồng phân tạo thành) do sự khác nhau giữa các nhóm thế và điều kiện phản ứng so với các phản ứng khép vòng pyrazole mà các tài liệu [7,8] đã mô tả. Sự tạo thành hỗn hợp hai đồng phân pyrazole cũng là điều thường gặp khi tổng hợp dị vòng này từ các hợp chất 1,3-dicarbonyl bất đối xứng như đã mô tả trong các tài liệu [5,7,8]. Các tín hiệu trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hai đồng phân này là: $\delta 14,00\text{ ppm}$ (1H, *singlet*, H^7), $\delta 9,87\text{ ppm}$ và $9,49\text{ ppm}$ (1H, *broad*, H^5), $\delta 8,31\text{ ppm}$ (2H, *doublet*, $J = 8,0\text{ Hz}$, $\text{H}^{1,2}$), $\delta 8,06\text{ ppm}$ và $8,01\text{ ppm}$ (2H, *doublet*, $J = 850\text{ Hz}$, $\text{H}^{3,4}$), $\delta 7,34\text{ ppm}$ và $7,32\text{ ppm}$ (1H, *singlet*, H^6), $\delta 4,56\text{ ppm}$ (2H, *broad*, H^8).

Bảng 1. Kết quả tổng hợp và một số tín hiệu trên phổ IR của các hydrazide N-thế

(Xem công thức ở bảng 2)

Hợp chất	R	t_{nc} ($^{\circ}\text{C}$)	Hiệu suất (%)	Tần số (cm^{-1})				
				O-H	N-H	C-H _{no}	C=O	C=C, C=N
3_a	5-Br-2-OH	203-205	65,5	3489	3190	-	1692	1605
3_b	4-OCH ₃	184-186	60,5	-	3169 3119	2916 2848	1667	1609
3_c	4-N(CH ₃) ₂	206-208	61,5	-	3160	2917	1663	1598
3_d	4-Cl	200-202	59,4	-	3140 3111	-	1682	1591
3_e	4-NO ₂	194-195	57,4	-	3188 3163	-	1670	1603
3_f	4-CH ₃	199-200	60,3	-	3185	-	1667	1604

Bảng 2. Các tín hiệu trên phổ ¹H-NMR của các hydrazide N-thế



Vị trí	Tín hiệu (δ , ppm và J, Hz)					
	3 _a	3 _b	3 _c	3 _d	3 _e	3 _f
1	8,35 (*)	8,34 (d) ³ J = 8,5	8,33 (d) ³ J = 8,5	8,34 (d) ³ J = 8,5	8,34 (*)	5,34 (d) NH 8,0
3	8,11 (*)	8,09 (d) ³ J = 8,5	8,09 (d) ³ J = 8,5	7,54 (d) ³ J = 8,5	8,34 (*)	7,28 (d) ³ J = 8,0
5	11,30 (s) 11,34 (s)	11,75 (br)	-	11,98 (br)	12,22 (br)	11,89 (s) 11,73 (s)
6	7,56 (s) 7,49 (s)	7,49 (s)	7,48 (s)	7,54 (s) O ₂ N	7,55 (s) 2	3 7,51 (s)
7	14,29 (s) 14,19 (s)	14,13 (br)	-	14,13 (br)	14,22 (br)	14,15 (br)
8	8,70 (s) 8,62 (s)	8,42 (s)	8,33 (d)	8,49 (br)	8,62 (br)	8,50 (br)
9,10	7,85 (s) 7,73 (s)	7,68 (d) ³ J = 8,5	7,55 (d) ³ J = 8,0	7,76 (br)	8,13 (br)	8,13 (br)
11,12	7,40 (*) 6,91 (*)	7,03 (d) ³ J = 8,5	6,76 (d) ³ J = 8,0	8,13 (*)	8,01 (*)	7,64 (*)
13	12,23 (s)	3,82 (s)	2,98 (s)	-	-	2,50 (s)

Ghi chú: dấu (*): tín hiệu bị chồng chất, không phân giải được

Hai hợp chất (4_b, 4_c) được tổng hợp qua phản ứng giữa anhydrit axetic với các hợp chất (3_b, 3_c) tương ứng. Trên phổ IR của (4_{b,c}) ngoài sự xuất hiện thêm các pic ứng với dao động hóa trị của liên kết C=O ở 1720cm⁻¹ và 1750cm⁻¹ vẫn còn thấy sự xuất hiện của pic N-H ở khoảng 3125cm⁻¹ chứng tỏ chỉ xảy ra phản ứng tạo vòng oxadiazoline mà không xảy ra phản ứng axyl hóa ở nguyên tử nitơ trong vòng pyrazole (điều này phù hợp với việc xuất hiện một tín hiệu của nhóm CH₃ trên phổ ¹H-NMR của các chất này). Thay đổi rõ nhất trên phổ ¹H-NMR của (4_{b,c}) so với các hydrazide N-thế (3_b, 3_c) là sự xuất hiện tín hiệu *singlet* có cường độ tương đối bằng 3 ở gần 2,50ppm ứng với các proton trong nhóm C(O)CH₃. Trong khi đó, tín hiệu của proton trong nhóm imin CH=N (*singlet*, 1H ở khoảng 8,30÷8,40ppm) không còn nữa mà lại thấy tín hiệu

singlet có cường độ tương đối bằng 1 ở gần 8,00ppm đặc trưng cho tín hiệu của proton trên vòng pyrazole. Đặc điểm nổi bật về tổng hợp và phổ của các hợp chất (**4_b**, **4_c**) như sau:

Hợp chất (**4_b**): $t_{nc} = 209-210^{\circ}\text{C}$; hiệu suất H = 45%; IR: 3123cm^{-1} (N-H), 1748cm^{-1} và 1721cm^{-1} (C=O), 1693cm^{-1} và 1604cm^{-1} (C=N và C=C thơm); $^1\text{H-NMR}$: δ 8,31ppm (2H, *doublet*, $J = 8,5\text{Hz}$, Ar-H), δ 8,23ppm (2H, *doublet*, $J = 8,5\text{Hz}$, Ar-H), δ 6,93ppm (4H, *multiplet*, Ar-H), δ 8,09ppm (1H, *singlet*, vòng oxadiazoline), δ 8,03ppm (1H, *singlet*, vòng pyrazole), δ 3,73ppm (3H, *singlet*, CH_3O), δ 2,50ppm (3H, *singlet*, C(O)CH_3).

Hợp chất (**4_c**): $t_{nc} = 212-213^{\circ}\text{C}$; hiệu suất H = 52%; IR: 3125cm^{-1} (N-H), 1757cm^{-1} và 1720cm^{-1} (C=O), 1689cm^{-1} và 1604cm^{-1} (C=N và C=C thơm); $^1\text{H-NMR}$: δ 8,31ppm (2H, *doublet*, $J = 8,5\text{Hz}$, Ar-H), δ 8,21ppm (2H, *doublet*, $J = 8,5\text{Hz}$, Ar-H), δ 6,79ppm (2H, *multiplet*, Ar-H), δ 6,65ppm (2H, *multiplet*, Ar-H), δ 8,06ppm (1H, *singlet*, vòng oxadiazoline), δ 7,93ppm (1H, *singlet*, vòng pyrazole), δ 2,87ppm (6H, *singlet*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), δ 2,50ppm (3H, *singlet*, C(O)CH_3).

Các hợp chất (**4_{b-c}**) cũng xảy ra hiện tượng đồng phân như các hợp chất (**2**) và (**3_{a-f}**) ở trên nên nhiều tín hiệu mất đi nét đặc trưng của hình dạng vân phổ. Do hình thành dị vòng 1,3,4-oxadiazoline nên tín hiệu H^8 (gắn với Csp^3 ở vòng oxadiazoline) dịch chuyển về trường mạnh hơn so với khi còn ở các hợp chất (**3_{b-c}**) tương ứng (gắn với Csp^2 trong nhóm imin). H^5 gắn với nguyên tử nitơ của dị vòng pyrazole linh động và có khả năng trao đổi với dung môi nên không cho tín hiệu trên phổ của các hợp chất (**4_{b-c}**).

4. Kết luận

Chín hợp chất chứa dị vòng pyrazole (bao gồm 01 hidrazit, 06 hidrazit *N*-thế và 02 dẫn xuất chứa dị vòng 1,3,4-oxadiazoline) đã được tổng hợp. Kết quả nghiên cứu cho thấy các chất này đều tồn tại dưới hai dạng đồng phân là dẫn xuất của 5-(4-nitrophenyl)pyrazole-3-cacbohidrazide và 3-(4-nitrophenyl)pyrazole-5-cacbohidrazide.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdel-Rahman Farghaly (2010) "Synthesis of some new indole derivatives containing pyrazoles with potential antitumor activity". *ARKIVOC* (xi), pp. 177-187.
2. Harish Rajak. Murli Dhar Kharya, Pradeep Mishra (2007) "Synthesis of some novel oxadiazole and oxadiazoline analogues for their antiinflammatory activity", *YAKUGAKU ZASSHI*, Vol. 127, No. 10, pp. 1757-1764.
3. M.M. Ismail and H.M. Mohamed (2005) "Synthesis and cyclization reactions with quinolinyl keto esters. II. Synthesis of novel 3-diazolylquinolinones and their enzymic activity", *Chem. Pap.*, Vol. 59, No. 2 pp. 127-138.
4. Mohamed Abdel Hamid Abd, Gawaad Awas (2008) "Synthesis and Cyclization Reactions with Pyrazolopyrimidinyl Keto-esters and their Enzymic Activity", *Acta Chim. Slov.*, Vol. 55, pp. 492-501.

5. Santos Fustero, Antonio Sim'on-Fuentes, and Juan F. Sanz-Cervera. "Recent Advances in the Synthesis of Pyrazoles. A Review", *Organic Preparations and Procedures International*, Vol. 41, pp. 253–290 (2009).
6. Sevim Rollas and Ş. Güniz Küçükgülzel (2007) "Biological Activities of Hydrazone Derivatives", *Molecules*, Vol. 17, pp. 1910-1939.
7. Wei Xiong, Jiu-Xi Chen, Miao-Chang Liu, Jin-Chang Ding, Hua-Yue Wu, Wei-Ke Su (2009) "A General and Efficient Synthesis of Pyrazoles Catalyzed by Sc(OTf)₃ under Solvent-Free Conditions", *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 20, No. 2, pp. 367-374.
8. Zhong-Xia Wang, Hua-Li Qin (2004) "Solventless syntheses of pyrazole derivatives", *Green Chemistry*, Vol. 6, pp. 90-92.

(Ngày Tòa soạn nhận được bài: 26-12-2011; ngày phân biện đánh giá: 05-4-2012;
ngày chấp nhận đăng: 24-4-2012)