



ISSN: 1859-3100

TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM TP HỒ CHÍ MINH  
**TẠP CHÍ KHOA HỌC**

KHOA HỌC TỰ NHIÊN VÀ CÔNG NGHỆ  
Tập 15, Số 6 (2018): 22-29

Email: tapchikhoahoc@hcmue.edu.vn; Website: http://tckh.hcmue.edu.vn

HO CHI MINH CITY UNIVERSITY OF EDUCATION  
**JOURNAL OF SCIENCE**

NATURAL SCIENCES AND TECHNOLOGY  
Vol. 15, No. 6 (2018): 22-29

## TỔNG HỢP VÀ XÁC ĐỊNH CẤU TRÚC CỦA HỢP CHẤT 2-(4-METHYLBENZYLIDEN)IMINO-2-DEOXY-1,3,4,5-TETRA-O- ACETYL-β-D-GLUCOPYRANOSE

Nguyễn Văn Quốc\*

Ngành Hóa học - Viện Sư phạm Tự nhiên – Trường Đại học Vinh

Ngày nhận bài: 16-11-2017; ngày nhận bài sửa: 21-12-2018; ngày duyệt đăng: 19-6-2018

### TÓM TẮT

Nghiên cứu tổng hợp và xác định phổ hợp chất 2-(4-methylbenzyliden)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose từ glucosamine hydrochloride và 4-methylbenzaldehyde. Trên cơ sở kết thu được, biện luận xác định cấu trúc của hợp chất 2-(4-methylbenzyliden)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose bằng các dữ liệu phổ IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, 2D NMR, COSY, HSQC, HMBC và MS.

**Từ khóa:** Chitin, D-glucosamine, Schiff base, tetra-O-acetyl-α-D-glucosamine hydrochloride.

### ABSTRACT

#### *Synthesis and determine a structure of the*

#### *compound 2-(4-methylbenzyliden)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-o-acetyl-β-d-glucopyranose*

Research on the synthesis and determining spectrum of the compound 2-(4-methylbenzyliden)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose from glucosamine hydrochloride and 4-methylbenzaldehyde. Based on obtained results, argument on determining a structure of the compound 2-(4-methylbenzyliden)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose by using spectrum data IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, 2D NMR, COSY, HSQC, HMBC and MS.

**Keywords:** Chitin, D-glucosamine, Schiff bases, tetra-O-acetyl- α -D-glucosamine hydrochloride.

### 1. Mở đầu

Azomethine (hay bazơ Schiff) là những hợp chất có chứa nhóm azomethine(–CH=N–) trong phân tử, có vai trò quan trọng trong quá trình sinh hóa và hóa học khác nhau. Do có mặt trong phân tử nhóm liên kết azomethine, là nhóm có khả năng phản ứng cao, nên azomethine tham gia vào nhiều loại phản ứng hóa học quan trọng. Mặt khác, các azomethine còn có những hoạt tính sinh học đáng chú ý như hoạt tính kháng khuẩn, chống viêm, chữa bệnh thương hàn. Một số azomethine có khả năng tạo phức với các ion kim loại và được ứng dụng trong hóa học phân tích...

\* Email: gvquoc@gmail.com

Trong hợp chất 2-(4-methylbenzyliden)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose còn chứa hợp phần của carbohydrate của glucosamine được biết đến với các ứng dụng lớn trong y học như chữa thấp khớp, các bệnh về thận, điều trị ung thư... Vì vậy, việc nghiên cứu tổng hợp hợp chất này có nhiều ý nghĩa về mặt lý thuyết và ứng dụng thực tế. Nhiều azomethine thơm, béo-thơm với các nhóm thế anky, aryl hay dị vòng khác nhau đã được tổng hợp và nghiên cứu [1,2]. Để góp phần vào nghiên cứu các azomethine có chứa hợp phần monosaccharide; trong bài báo này, chúng tôi thực hiện tổng hợp hợp chất 2-(4-methylbenzyliden)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose.

## 2. Phương pháp và thực nghiệm

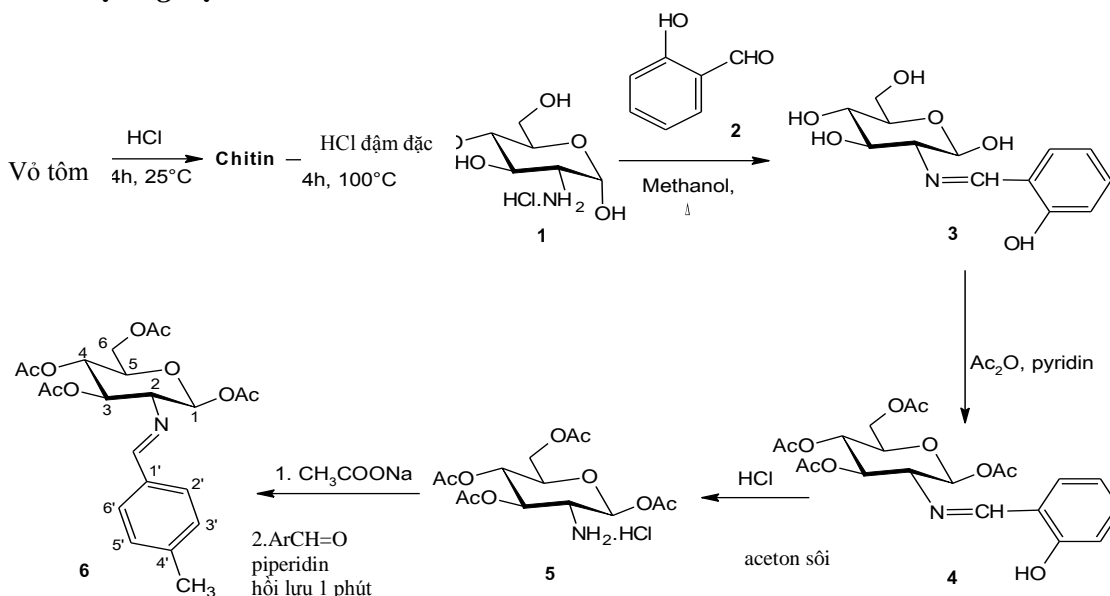
### 2.1. Hóa chất và thiết bị

Các hóa chất đều thuộc loại PA hoặc AR.

- D-glucosamine hydrochloride (điều chế từ vỏ tôm).
- 4-methylbenzaldehyde – Merck.
- Sodium bicarbonate, Piperidine, DABCO(1,4 – diazabicyclo[2.2.2]octane) – Merck.
- Methanol, ethanol – Trung Quốc.

Điểm nóng chảy được đo bằng phương pháp đo mao quản trên máy đo điểm nóng chảy STUART SMP3 (BIBBY STERILIN-Anh). Phổ IR được ghi trên máy phổ FTIR Magna 760 (NICOLET, Mĩ), mẫu được ép viên với bột KBr. Phổ  $^1\text{H}$  NMR và  $^{13}\text{C}$  NMR được ghi trên máy phổ AVANCE Spectromether AV500 (500 MHz, BRUKER, Đức), trong dung môi  $\text{CDCl}_3$ , chất chuẩn nội là TMS. Phổ MS được ghi trên máy phổ LTQ Orbitrap XL (Thermo Scientific, Mĩ), Varian (VARIAN, Mĩ) và Agilent 6310 Ion Trap (Agilent, Mĩ) theo phương pháp ESI.

### 2.2. Thực nghiệm



Sơ đồ 1. Sơ đồ tổng hợp

### 2.2.1. Điều chế $\alpha$ -D-glucosamine hydrochloride 1

$\alpha$ -D-glucosamine hydrochloride được điều chế từ vỏ tôm theo quy trình đã được cải tiến [4,5] từ quy trình của Stacey và Webber

### 2.2.2. Tổng hợp salicyliden D-glucosamine 2

Hòa tan glucosamine hydrochloride (5 mmol, 1,08 g), trong 15 ml methanol hoặc 10 ml nước, rồi cho tiếp sodium bicarbonate (5,5 mmol, 0,46 g). Sau đó, cho salicylaldehyde (5 mmol, 0,61 g, 0,52 ml) vào dung dịch. Thu được chất rắn màu vàng rom. Khối lượng sản phẩm thu được 1,08 g với hiệu suất là 77% (sử dụng dung môi methanol); 1,19 g hiệu suất 75% (sử dụng dung môi nước).  $D_{nc}$  182-184°C, theo tài liệu [4]: 183,5°C.

### 2.2.3. Tổng hợp salicyliden D-glucosamine 3

Hòa tan  $\alpha$ -D-glucosamine hydrochloride (46 mmol, 10 g) trong 100 ml nước, rồi cho tiếp sodium bicarbonate (75 mmol, 6,3 g). Sau đó, salicylaldehyde (70 mmol, 6,3 ml) được thêm nhanh vào dung dịch. Thu được tinh thể màu vàng. Khối lượng sản phẩm thu được 13 g với hiệu suất là 93%.  $D_{nc}$  182-184°C.

### 2.2.4. Tổng hợp tetra-O-acetyl-(N-salicyliden)- $\beta$ -D-glucosamine 4

Salicyliden D-glucosamine (53 mmol, 15 g) được hòa tan vào trong pyridine (100 ml). Dung dịch được làm lạnh đến 10-15°C, rồi cho từ từ anhydrid acetic (45 ml) vào hỗn hợp sao cho nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng không vượt quá 20°C. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng vào trong 250 ml nước lạnh. Thu được tinh thể màu trắng. Khối lượng sản phẩm thu được 19 g với hiệu suất là 80%.  $D_{nc}$  130-132°C, theo tài liệu [5]: 131-132°C.

### 2.2.5. Tổng hợp tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucosamine hydrochloride 5

Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucosamine (22 mmol, 10 g) được hoà tan vào aceton (50 ml) trong cốc dung tích 250 ml. Dung dịch được đun đến sôi trên nồi cách thủy, cho nhanh acid clohydric đặc (2ml) vào, đồng thời khuấy mạnh, xuất hiện kết tủa dạng thạch đục, dần dần hóa thành chất rắn màu trắng đục. Cho thêm 50 ml aceton nữa vào hỗn hợp phản ứng. Tiếp tục khuấy trong khoảng 5 phút nữa, làm lạnh, lọc, rửa bằng một ít aceton lạnh (10 ml), sấy khô. Khối lượng sản phẩm thu được 6 g với hiệu suất là 71%.  $D_{nc}$  199°C (điểm phân hủy), theo tài liệu [6]: 199°C (phân hủy).

### 2.2.6. Tổng hợp 2-(4-methylbenzyliden)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose 6

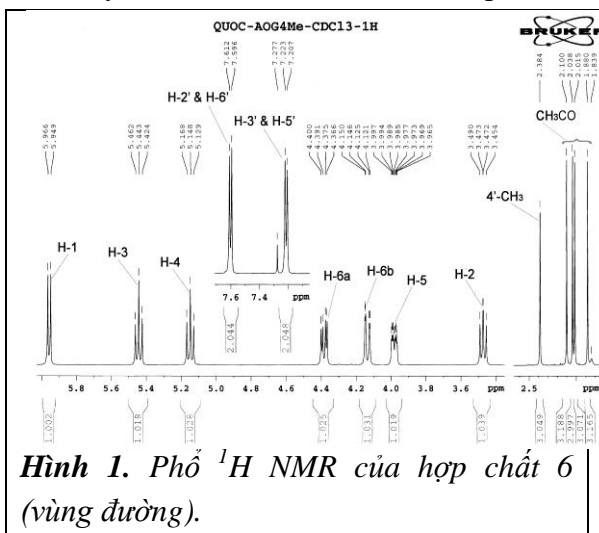
Từ tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucosamine hydrochloride (3,3 mmol, 1,34 g), sodium acetat trihydrat (3,3 mmol, 0,48 g), 4-methylbenzaldehyde (3 mmol, 0,36 g, 0,35 ml), hồi lưu 1 phút. Thu được tinh thể màu trắng. Khối lượng sản phẩm thu được 0,40 g với hiệu suất là 30%.  $D_{nc}$  168,2-169,2°C

## 3. Kết quả và thảo luận

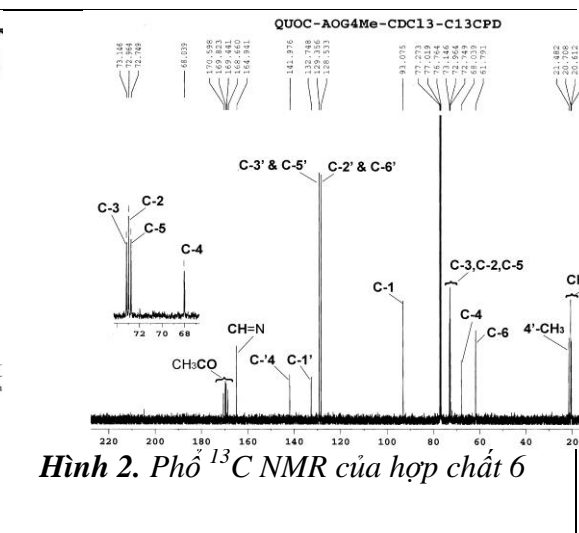
Cấu trúc của sản phẩm được xác định bằng việc phân tích các dữ liệu phổ  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, 2D NMR, COSY, HSQC và HMBC.

Sự tạo thành phân tử 2-(4-methylbenzyliden)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose, trước hết được xác nhận qua việc ghi phổ IR.

Trên phổ IR có các dữ kiện chủ yếu như sau: 1743–1755  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=Oester}}$ ), 1588–1601  $\text{cm}^{-1}$ , 1530–1593  $\text{cm}^{-1}$ , 1460–1490  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=Cbenzen}}$ ), 1219–1232  $\text{cm}^{-1}$ , 1036–1042  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O-Cester}}$ ). Trong với sự xuất hiện băng hấp thụ có cường độ trung bình ở 1646  $\text{cm}^{-1}$ , đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết azomethine, (-CH=N-), của phân tử base Schiff. Điều này xác nhận sự hình thành của phân tử azomethine.

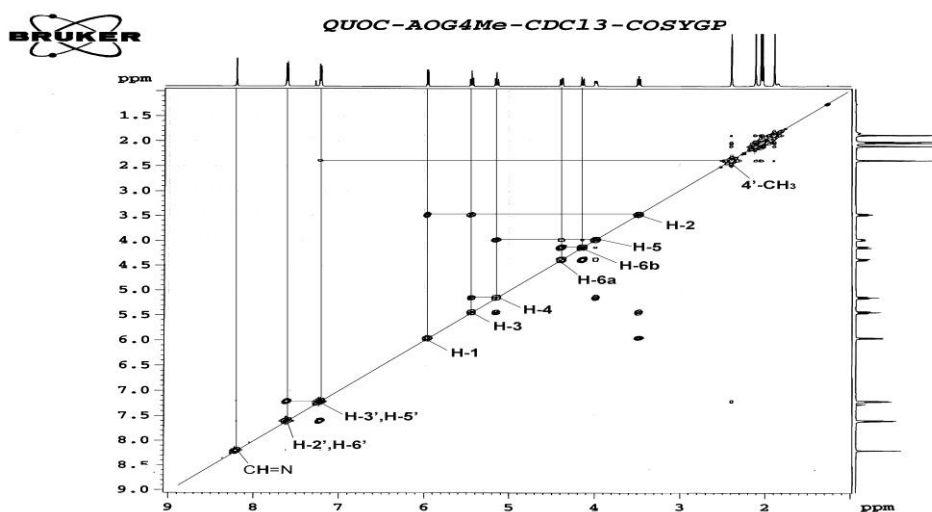


Hình 1. Phổ  $^1\text{H}$  NMR của hợp chất 6 (vùng đường).



Hình 2. Phổ  $^{13}\text{C}$  NMR của hợp chất 6

Các proton trong vòng benzen tạo thành hệ phổ  $A_2X_2$ , với hằng số ghép cặp  $^3J = 8,0$  Hz, xác nhận quan hệ *ortho* của các proton này. Các proton H-2', H-6' và H-3', H-5' này có các tín hiệu cộng hưởng nằm ở 7,60 ppm và 7,25 ppm tương ứng (Hình 1). Nhìn chung, ở các azomethine với vòng thơm benzen thể *para* thể các proton đều tạo thành hệ phổ  $A_2X_2$ , còn các azomethine với vòng thơm benzen thể *meta* thì chúng tạo thành hệ phổ AMX.

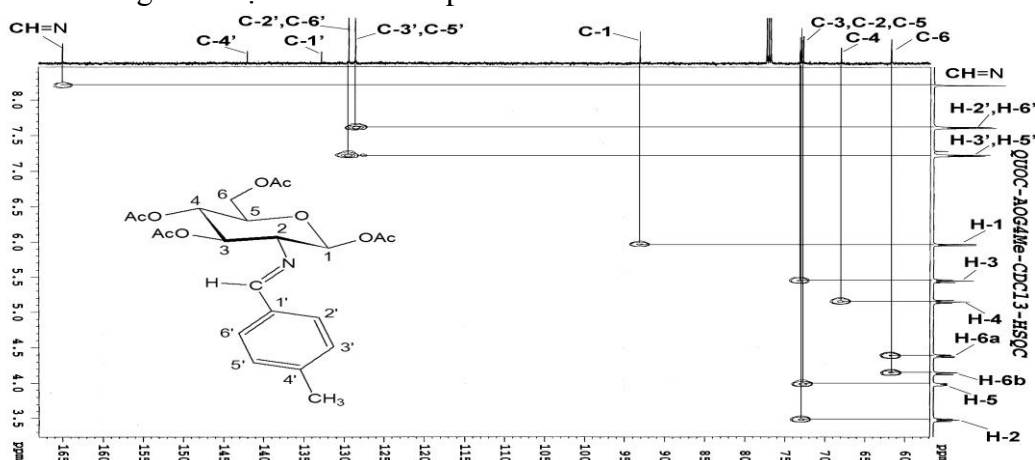


Hình 3. Phổ COSY của hợp chất 6 (vùng đường)

Phổ 2D NMR COSY cho thấy các tương tác từ của các proton nằm cạnh nhau trong khung phân tử. Từ phổ đồ COSY ở Hình 3 ta nhận thấy xuất hiện các tương tác từ như sau (mũi tên hai đầu,  $\leftrightarrow$ , chỉ tương tác từ  $^1\text{H}-^1\text{H}$ ):

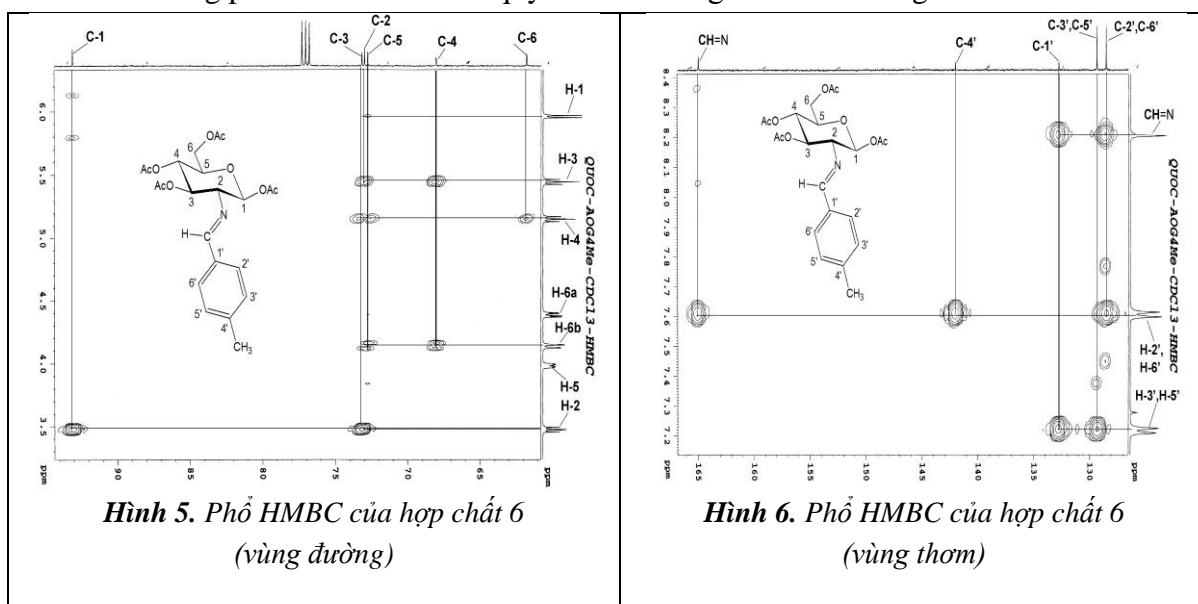
+ Trong vùng thơm: H-2' hoặc H-6' (7,60 ppm)  $\leftrightarrow$  H-3' hoặc H-5' (7,25 ppm);

+ Trong vùng đường: H-1 (5,96 ppm)  $\leftrightarrow$  H-2 (3,47 ppm); H-2 (3,47 ppm)  $\leftrightarrow$  H-1 (5,96 ppm) và H-3 (5,44 ppm); H-3 (5,44 ppm)  $\leftrightarrow$  H-2 (3,47 ppm) và H-4 (5,15 ppm); H-4 (5,15 ppm)  $\leftrightarrow$  H-3 (5,44 ppm) và H-5 (3,98 ppm); H-5 (3,98 ppm)  $\leftrightarrow$  H-4 (5,15 ppm), H-6a (4,38 ppm) và H-6b (4,14 ppm). Từ các mối quan hệ tương tác từ cho thấy việc quy kết đúng đắn các tín hiệu cộng hưởng trong phổ  $^1\text{H}$  NMR của hợp chất, đồng thời các dữ kiện phổ  $^1\text{H}$  NMR cũng xác nhận cấu trúc của phân tử azomethine.



Hình 4. Phổ HSQC của hợp chất 6 (vùng đường).

Phổ 2D NMR HSQC cho thấy tương tác từ các tín hiệu  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  gần (liên kết trực tiếp C-H) trong phân tử. Trên cơ sở quy kết các tín hiệu cộng hưởng trong phổ  $^1\text{H}$  NMR và các tương tác  $^1\text{H}-^1\text{H}$  trong phổ COSY ta có thể quy kết các tương tác từ  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  gần.



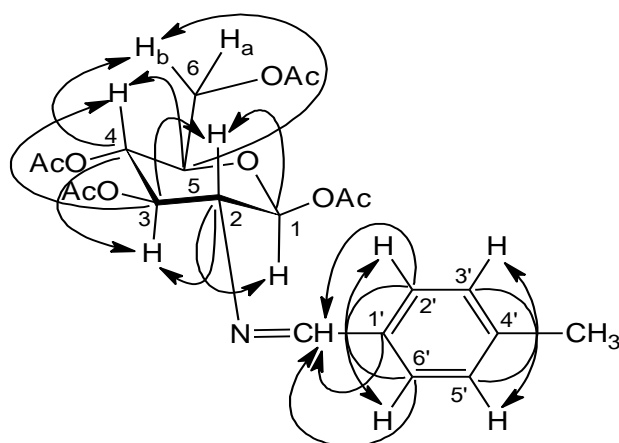
Hình 5. Phổ HMBC của hợp chất 6 (vùng đường)

Hình 6. Phổ HMBC của hợp chất 6 (vùng thơm)

Phổ 2D NMR HMBC cho thấy các tương tác  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  xa (cách nhau từ 2–3 liên kết) trong phân tử. Các tương tác xa xuất hiện trong phổ HMBC của hợp chất, nằm ở hai vùng rõ rệt, vùng vòng thơm benzen và vùng đường, như sau (Hình 4, 5 và 6):

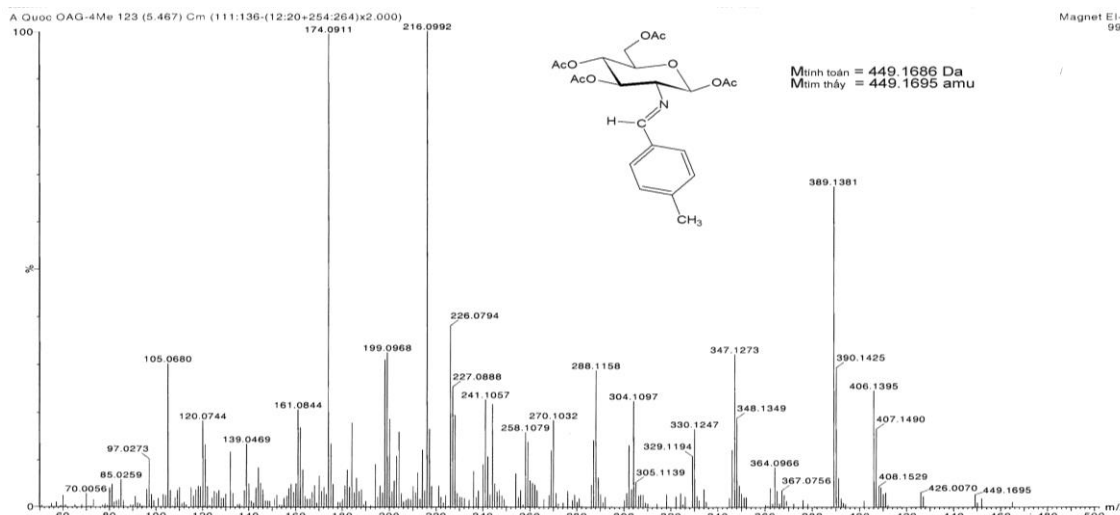
- Các tương tác trong vòng thơm: Proton H-2', H-6' ở vòng benzen có tương tác từ với nguyên tử cacbon của nhóm azomethine (-CH=N-) và với cacbon C-4', đồng thời proton H-2' có tương tác từ với cacbon C-6', và ngược lại, proton H-6' có tương tác từ với cacbon C-2'; các proton H-3', H-5' ở vòng benzen có tương tác từ với cacbon C-4', đồng thời proton H-3' có tương tác từ với cacbon C-5', ngược lại, proton H-5' có tương tác từ với cacbon C-3'; proton của nhóm liên kết -CH=N- có tương tác từ với các nguyên tử cacbon C-1', C-2' và C-6'.

- Các tương tác trong vòng pyranose: Proton H-1 có tương tác từ yếu với cacbon C-2; proton H-2 có tương tác từ với các nguyên tử cacbon C-1 và C-3; proton H-3 có tương tác từ với các nguyên tử cacbon C-2 và C-4; proton H-4 có tương tác từ với các nguyên tử cacbon C-3 và C-5; proton H-6b có tương tác từ với các nguyên tử cacbon C-4 và C-5; các proton H-5 và H-6a không có tương tác từ với bất kì cacbon nào. Hình 7 mô tả các tương tác  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  xa trong phổ 2D NMR HMBC của hợp chất.



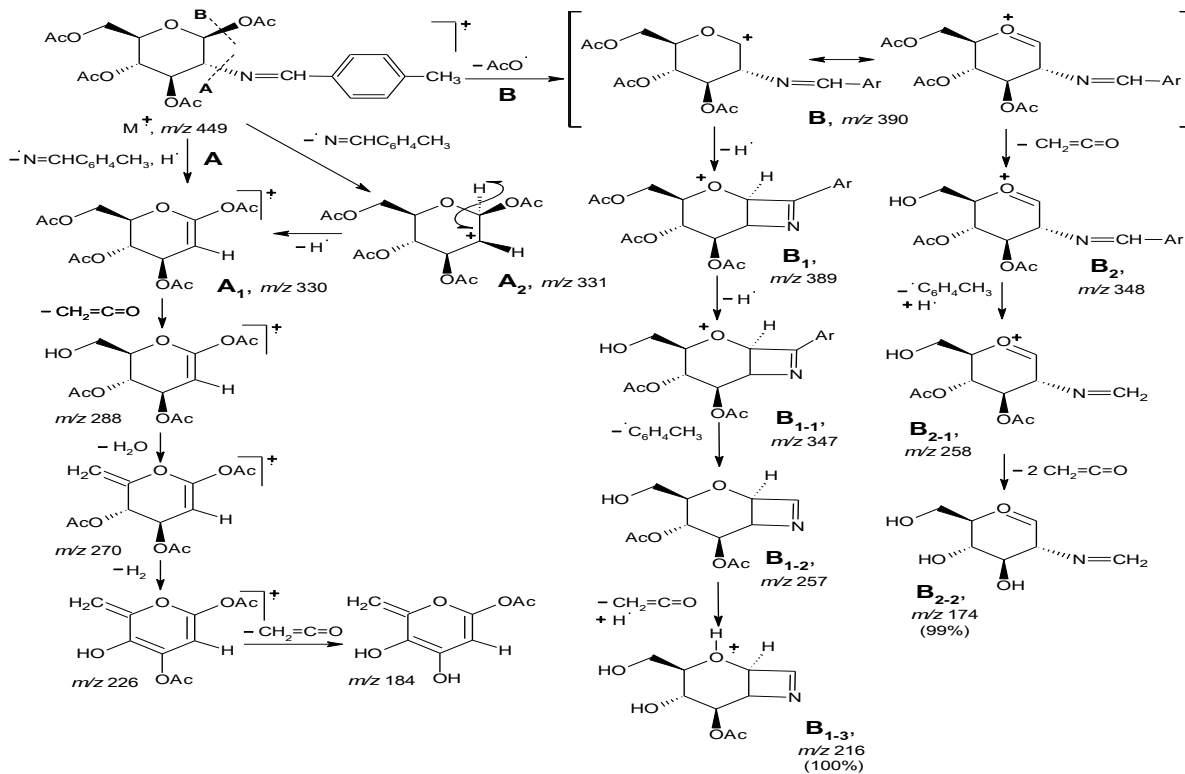
**Hình 7.** Các tương tác  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  xa trong phổ 2D NMR HMBC

Các phân mảnh trong phổ MS xác nhận một lần nữa cấu trúc đúng đắn của hợp chất 2-(4-methylbenzylidene)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose.



Hình 8. Phổ MS của hợp chất 6

Từ các giá trị số khối của các ion mảnh, ta có sơ đồ phân mảnh của hợp chất 2-(4-methylbenzylidene)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose (hình 9). Do hợp chất 2-(4-methylbenzylidene)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose có chứa hợp phần monosaccharide kém bền, do vậy dưới điều kiện ion hóa theo phương pháp EI (Electron Impact) khi ghi phổ, sự phân mảnh chủ yếu tập trung vào vùng đường hơn là xảy ra trên vùng thơm.



Hình 9. Sơ đồ phân mảnh của hợp chất 6

Như vậy, các phân tích phổ IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, 2D NMR, COSY, HSQC, HMBC và MS ở trên đã chứng tỏ cấu trúc của 2-(4-methylbenzyliden)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose, là hoàn toàn đúng đắn.

#### 4. Kết luận

Đã tổng hợp thành công hợp chất 2-(4-methylbenzyliden)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose và xác định cấu trúc của hợp chất 2-(4-methylbenzyliden)imino-2-deoxy-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose bằng các dữ liệu phổ IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, 2D NMR, COSY, HSQC, HMBC và MS.

❖ **Tuyên bố về quyền lợi:** Tác giả xác nhận hoàn toàn không có xung đột về quyền lợi.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] G. I. Georg, E. Akguen, P. M. Mashava, M. Milstead, H. Ping, Z. Wu, D. V. Velde, "Galactose-imines in the Staudinger reaction," *Tetrahedron Lett.*, 33, pp.2111-2114, 1992.
- [2] B. Koodziej, E. Grech, W. Schilf, B. Kamieski, M. Makowski, Z. Rozwadowski, T. Dziembowska, "Anomeric and tautomeric equilibrium in D-2-glucosamine Schiff bases," *J. Mol. Struct.*, pp.32-37, 2007.
- [3] E. M. S. Pérez, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, M. E. Light, J. L. Jiménez, J. C. Palacios and A. Sancho "Schiff bases from d-glucosamine and aliphatic ketones," *Carbohydr. Res.*, 345, pp.23-32, 2010.
- [4] J. C. Irvine and A. Hynd, "Salicylidene Derivatives of d-Glucosamine," *J. Chem. Soc.*, 103, pp.41-56, 1913.
- [5] J. C. Irvine and J. C. Earl, "Salicylidene Derivatives of d-Glucosamine," *J. Chem. Soc.*, 121, pp.2376-2381, 1922.
- [6] A. C. Cunha, L. O. R. Pereira, M. C. B. V. Souza, V. F. Ferreira, "Use of protecting groups in carbohydrate chemistry: An advanced organic synthesis experiment," *J. Chem. Edu.*, 76, pp.79-80, 1999.