

## NGHIÊN CỨU MỘT SỐ SẢN PHẨM CHUYỂN HOÁ LIMONEN

NGUYỄN TIẾN CÔNG<sup>1</sup>, TRẦN QUỐC SƠN<sup>2</sup>, NGUYỄN THỊ NHUNG<sup>3</sup>

### 1. Đặt vấn đề

Limonen là một hidrocarbon terpen có trong thành phần của nhiều loại tinh dầu (tinh dầu cam, chanh, quýt, bưởi, tinh dầu lá thông,...). Các loại tinh dầu có hàm lượng limonen cao thường có giá trị thấp và đang bị bỏ phí. Tuy nhiên, các dẫn xuất chứa oxi của limonen như carvon, perianđehit, ... có giá trị cao hơn nhiều và được xem là những nguyên liệu quý để sản xuất hương liệu. Một số công trình nghiên cứu gần đây còn cho thấy các axylhidrazon chứa khung limonen trong phân tử có hoạt tính sinh học đáng chú ý: kháng khuẩn, kháng nấm [1], chống co giật [2]. Từ limonen cũng có thể tổng hợp được 4-axetyl-1-metylciclohex-1-en (giảm đi một cacbon C<sup>β</sup>) [3] và 3-(4-metylciclohex-3-enyl) but-2-enal (tăng một nguyên tử cacbon ở C<sup>β</sup>) [4]. Một số axylhidrazon của hai hợp chất cacbonyl vừa nêu là đối tượng nghiên cứu của chúng tôi trong bài này.

### 2. Thực nghiệm

4-Axetyl-1-metylciclohex-1-en (hợp chất A) được tổng hợp từ limonen theo tài liệu [3]; 3-(4-metylciclohex-3-enyl)but-2-enal hay limonen-9-cacbandehit (hợp chất B) được tổng hợp từ limonen theo tài liệu [4]. Sản phẩm nhận được là những chất lỏng trong suốt, màu vàng nhạt, có mùi đặc trưng, có nhiệt độ sôi lần lượt là 134 ÷ 136°C/12mmHg và 118 ÷ 120°C/14mmHg.

Các axit aryloxiacetic được tổng hợp từ các phenol tương ứng qua phản ứng với axit monocloaxetic trong môi trường kiềm. Các axit nhận được cùng với axit 4-nitrobenzoic lần lượt được este hóa rồi hidrazit hóa để tạo thành các hidrazit tương ứng, có nhiệt độ nóng chảy phù hợp với các dữ liệu được công bố trong các tài liệu tra cứu.

Hòa tan 0,001ml hidrazit trong một lượng toluen khan vừa đủ, thêm 0,001mol hợp chất cacbonyl, gắn ống tách nước Dean-Stark rồi đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 10 giờ. Để nguội hỗn hợp phản ứng, làm bay hơi bớt dung môi, axylhidrazon tách ra ở dạng tinh thể được lọc và kết tinh lại trong etanol đến nhiệt độ nóng chảy ổn định.

Phương trình phản ứng:



<sup>1</sup> Tiến sĩ, Khoa Hóa, Trường Đại học Sư phạm TP.HCM.

<sup>2</sup> GS-TS, Khoa Hóa, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội.

<sup>3</sup> Sinh viên, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội.

Trong đó:

Khi  $RR'C=O$  là A thì Ar là 3- $CH_3C_6H_4OCH_2-$  (I), 2-i- $C_3H_7-5-CH_3C_6H_4OCH_2-$  (II) và 2- $C_{10}H_7OCH_2-$  (III).

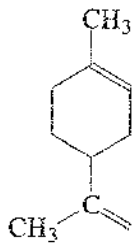
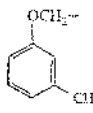
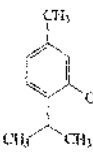

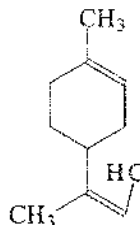
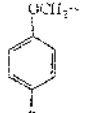
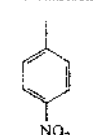
Khi  $RR'C=O$  là B thì Ar là 4- $BrC_6H_4OCH_2-$  (IV) và, 4- $NO_2C_6H_4-$  (V).

Các phổ IR, NMR và MS của các chất nghiên cứu được đo tại Viện Hóa học; hoạt tính kháng khuẩn được thăm dò tại Phòng thí nghiệm sinh học, Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, cả hai đều thuộc Viện Khoa học và Công nghệ Việt nam.

### 3. Kết quả và thảo luận

Một số kết quả về tổng hợp các axylhidrazon là dẫn xuất của limonen được trình bày ở bảng 1. Cấu tạo của các chất này được xác định bằng phổ IR, NMR và MS.

**Bảng 1: Số liệu về tổng hợp và phổ hồng ngoại của các axylhidrazon**  
 $RR'C=NNHCOAr$

RR'C=	Ar	Ký hiệu	$t_{nc}$ ( $^{\circ}C$ )	Phổ IR, $\nu$ ( $cm^{-1}$ )				
				C=O	C=N, C=C	N-H	$C_{sp^2}-H$	$C_{sp^3}-H$
		I	95	1708	1630 1584	3204	3047	2924
		II	156 ÷ 157	1692	1610 1598	3197	3096	2917
		III	128	1701	1580	3195	3089	2914
		IV	159	1675	1634 1590	3247 3180	3094	2918 2857
		V	196	1634	1600 1575	3179	3044	2970 2837

Những pic đặc trưng cho các nhóm chức và các liên kết cơ bản có trong phân tử của axylhidrazon như C=O ( $1634 \div 1708cm^{-1}$ ), N-H ( $3179 \div 3247 cm^{-1}$ ), C=N, C=C không no và thơm ( $1575 \div 1634cm^{-1}$ ), C-H thơm và không no ( $3044 \div 3096cm^{-1}$ ), C-H

no ( $2837 + 2970\text{cm}^{-1}$ ), ... đều thấy xuất hiện trên phổ IR. Qua đó có thể thấy rằng sản phẩm mong muốn đã được tạo ra.

Trên phổ  $^1\text{H-NMR}$  và  $^{13}\text{C-NMR}$  của các hợp chất nghiên cứu có đầy đủ tín hiệu của các proton và các nguyên tử cacbon có trong phân tử axylhidrazon như dự kiến. So sánh phổ của các axylhidrazon có thể thấy tín hiệu xuất hiện ở vùng trường trung bình ( $4,5 + 5,2\text{ppm}$ ) với cường độ tích phân bằng hai là của proton trong nhóm  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$  (trên phổ của hợp chất V không có tín hiệu của các proton này). Tín hiệu luôn xuất hiện ở trường yếu nhất ( $8,5 + 10,5\text{ppm}$ ) là của proton trong nhóm  $-\text{CO}-\text{NH}-$ . Tương tự như với phổ của dãy aryloxiacetohidrazon của periandehit [1], tín hiệu của các proton vừa nêu thường bị tách làm hai do sự tồn tại của hai cấu dạng (ở nhóm  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ). So sánh phổ  $^1\text{H-NMR}$  của (I), (II) và (III) có thể thấy được pic singlet có cường độ tích phân bằng 3 ở  $2,26\text{ppm}$  trên phổ của (I) là của các proton trong nhóm  $-\text{CH}_3$  liên kết với nhân thơm; các proton trong nhóm methyl gắn với nhân thơm của (II) cho tín hiệu singlet (3H) ở  $2,32\text{ppm}$ ; trong khi đó các proton trong nhóm isopropyl gắn với nhân thơm của hợp chất này cho tín hiệu doublet (6H) và tín hiệu multiplet (1H) lần lượt ở  $1,30\text{ppm}$  và  $3,26\text{ppm}$ . Sử dụng phổ  $^1\text{H-NMR}$  ta xác định được các tín hiệu của các nguyên tử cacbon liên kết trực tiếp với các proton vừa nêu qua sự xuất hiện tín hiệu giao giữa chúng. Kết quả quy kết được biểu diễn ở bảng 2.

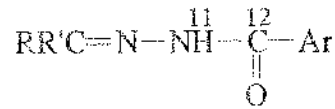
Cũng bằng phép so sánh có thể thấy được tín hiệu (với cường độ tích phân bằng 1) của các proton  $\text{H}^9$  và  $\text{H}^{10}$  trong các hợp chất IV và V (các hợp chất I, II, III không có các proton này). Tín hiệu của các nguyên tử cacbon tương ứng nhờ vậy cũng được xác định thông qua phổ  $^1\text{H-NMR}$ . Các nguyên tử cacbon  $\text{C}^9$  và  $\text{C}^{10}$  đều ở trạng thái lai hóa  $\text{sp}^2$  nhưng  $\text{C}^9$  liên kết với cacbon còn  $\text{C}^{10}$  liên kết với nitơ (có độ âm điện lớn hơn) vì thế  $\text{C}^9$  có khả năng cho tín hiệu ở vùng trường yếu hơn.

Các proton ở vị trí số 7 và số 10 trong phân tử axylhidrazon đều cho tín hiệu singlet (3H) ở vùng trường mạnh song chỉ có proton ở vị trí 10 cho tín hiệu giao với cacbon số 9 trên phổ  $^1\text{H-NMR}$ , nhờ vậy có thể thấy tín hiệu ở vùng trường yếu hơn là của các proton  $\text{H}^{10}$  ( $1,85 + 1,90\text{ppm}$ ) còn tín hiệu ở vùng trường mạnh hơn ( $1,62 + 1,67\text{ppm}$ ) là của các proton  $\text{H}^7$ . Các tín hiệu tương ứng của  $\text{C}^{10}$  và  $\text{C}^7$  được xác định nhờ tín hiệu giao trên phổ  $^1\text{H-NMR}$ . Qua đó cũng có thể khẳng định các tín hiệu ở vùng trường yếu hơn ( $148 + 149\text{ppm}$  trên phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  và  $8,10 + 8,43$  trên phổ  $^1\text{H-NMR}$ ) là của cacbon và proton ở vị trí  $9'$  còn tín hiệu ở vùng trường mạnh hơn ( $119,85 + 120,14\text{ppm}$  trên phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  và  $6,03$  ( $6,22\text{ppm}$  trên phổ  $^1\text{H-NMR}$ ) là của cacbon và proton ở vị trí 9.

Proton ở vị trí số 2 cho tín hiệu ở vùng trường trung bình ( $5,17 + 5,41\text{ppm}$ ); dựa vào dấu hiệu này và phổ  $^1\text{H-NMR}$  có thể thấy tín hiệu của  $\text{C}^2$  ở gần  $120\text{ppm}$  trên phổ  $^{13}\text{C-NMR}$ .

Nguyên tử cacbon carbonyl  $\text{C}^{12}$  luôn cho tín hiệu ở vùng trường yếu nhất. Ở vùng trường yếu, còn có tín hiệu của các nguyên tử cacbon không no và thơm khác. Trong số đó, tín hiệu thường xuất hiện gần với tín hiệu của  $\text{C}^{12}$  là tín hiệu của  $\text{C}^8$ , được xác định qua tín hiệu giao với  $\text{H}^{10}$  trên phổ  $^1\text{H-NMR}$ . Tín hiệu của  $\text{C}^1$  được phân biệt với tín hiệu của các nguyên tử cacbon trong vòng thơm nhờ tín hiệu giao với  $\text{H}^5$  (tín hiệu này xuất hiện ở vùng trường mạnh trên phổ  $^1\text{H-NMR}$ ).

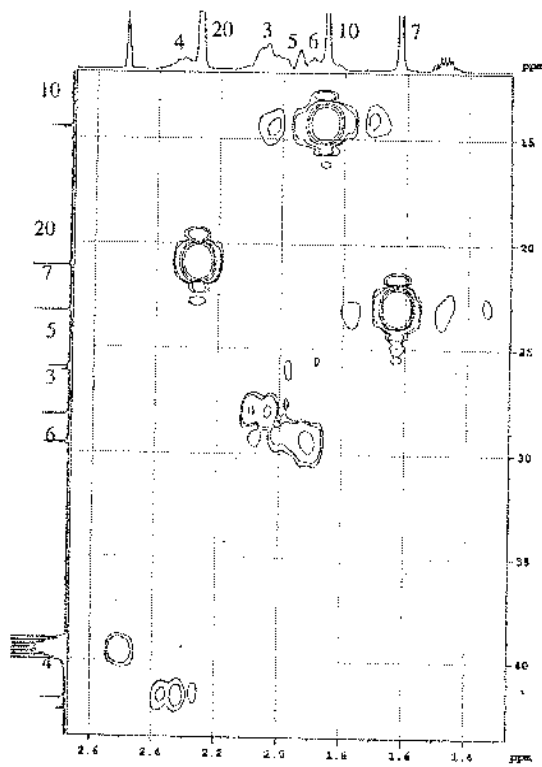
**Bảng 2:** Tín hiệu NMR của bộ phận mạch hở và vòng thơm trong phân tử axylhidrazon



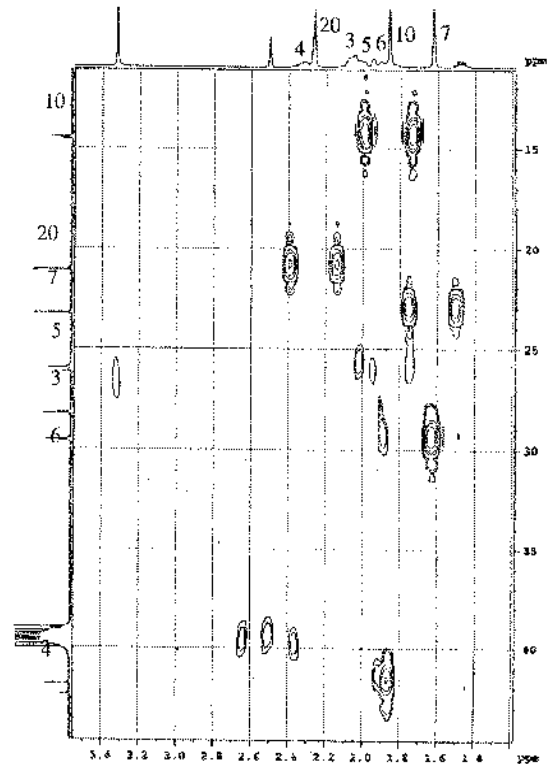
Hợp chất (dm)	Ar	<sup>1</sup> H-NMR				<sup>13</sup> C-NMR			
		H <sup>11</sup>	H <sup>12</sup>	H thơm	H no khác	C <sup>12</sup>	C <sup>13</sup>	C thơm	C no khác
I (DMSO)		10,39 10,10	4,92 4,61	6,30 ÷ 7,17	H <sup>20</sup> : 2,26	176,15 169,50	66,00 64,79	111 ÷ 158	C <sup>20</sup> : 21,11
II (CDCl <sub>3</sub> )		9,44 9,20	4,71 4,64	6,37 ÷ 7,26	H <sup>20</sup> : 2,32 H <sup>21</sup> : 3,25 H <sup>22</sup> : 1,30	164,15 161,76	67,54 67,39	112 ÷ 154	C <sup>20</sup> : 21,29 C <sup>21</sup> : 27,07 C <sup>22</sup> : 22,90
III (DMSO)		10,50 10,04	5,18 4,85	6,77 ÷ 8,26	-	169,13 163,55	66,41 65,29	105 ÷ 156	-
IV (CDCl <sub>3</sub> )		9,12 8,51	4,99 4,61	6,84 ÷ 7,45	-	163,61	67,49 65,72	114 ÷ 133	-
V (DMSO)		11,75	-	8,11 ÷ 8,35	-	160,99	-	123 ÷ 150	-

Mặc dù đều xuất hiện ở vùng trường mạnh, song C<sup>4</sup> cho tín hiệu dương trên phổ DEPT còn các nguyên tử C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>, C<sup>6</sup> cho tín hiệu âm. Vậy, tín hiệu ở 41,78 ÷ 43,11ppm trên phổ <sup>13</sup>C-NMR là của C<sup>4</sup>.

Các proton H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5</sup> và H<sup>6</sup> cho các tín hiệu phức tạp, xen lẫn vào nhau ở vùng trường mạnh. Tuy nhiên có thể phân biệt được các tín hiệu này nhờ các phổ 2D NMR. Chẳng hạn, H<sup>4</sup> cho tín hiệu giao với C<sup>4</sup> trên phổ HMQC; H<sup>5</sup> cho tín hiệu giao với C<sup>1</sup>; H<sup>6</sup> cho tín hiệu giao với C<sup>7</sup> trên phổ HMBC (xem các hình 1 và 2). Các kết quả qui kết được biểu diễn ở bảng 3.



Hình 1: Một phân phổ HMQC của I



Hình 2: Một phân phổ HMQC của I

Để xác định khối lượng phân tử và để góp phần xác nhận cấu tạo của các axylhidrazon tổng hợp được, chúng tôi đã ghi phổ khối lượng (MS) của các hợp chất I, III và V. Trên các phổ đồ của các hợp chất nghiên cứu đều thấy xuất hiện pic ion phân tử với  $m/z$  phù hợp với khối lượng phân tử tính theo công thức dự kiến. Bên cạnh đó có thể thấy với cả hai loại axylhidrazon mà phân tử có khung menthadion tăng hay giảm 1 nguyên tử cacbon, đều có sự phân mảnh theo hướng phân cắt liên kết  $-NH-N=$  (hướng A) và phân cắt liên kết  $-CO-NH-$  (hướng B) hay phân cắt liên kết giữa  $C^8$  và  $C^4$  (hướng C). Ngoài ra, nếu như các ion  $ArO^+$  và  $Ar^+$  đều thấy tạo thành trong quá trình phân mảnh của các hợp chất I và III (các aryloxiaxetylidrazon) thì ở hợp chất V, một aroylidrazon, sự phân mảnh sẽ ưu tiên tạo thành ion  $ArC^+=O$ . Một vài số liệu về sự phân mảnh của các hợp chất khảo sát được dẫn ra ở bảng 4.

Bảng 3: Tín hiệu NMR của vòng xiclohexen cùng các nhóm thế RR'C=NNHCOAr

HC (dm)	RR'C=	Ar	<sup>1</sup> H-NMR												
			H <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	H <sup>4</sup>	H <sup>5</sup>	H <sup>6</sup>	H <sup>7</sup>	H <sup>8</sup>	H <sup>9</sup>	H <sup>10</sup>			
I (DMSO)		m-Tolylloximetyl	—	5,39	2,05	2,32	1,95	1,90	1,62	—	—	—	—	—	1,86
II (CDCl <sub>3</sub> )		Thierylloximetyl	—	5,17	2,12	2,63	2,00	1,91	1,66	—	—	—	—	—	1,85
III (DMSO)		α-Naphylloximetyl	—	5,40	2,06	2,33	1,95	1,92	1,63	—	—	—	—	—	1,89
IV (CDCl <sub>3</sub> )		p-Bromophenoximetyl	—	5,40	2,10	2,24	1,76	1,97	1,67	—	—	6,22	8,10	7,68	—
V (DMSO)		p-Nitrophenyl	—	5,41	2,06	2,24	1,76	1,96	1,64	—	—	6,03	8,43	—	1,89

HC (dm)	RR'C=	Ar	<sup>13</sup> C-NMR												
			C <sup>1</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>4</sup>	C <sup>5</sup>	C <sup>6</sup>	C <sup>7</sup>	C <sup>8</sup>	C <sup>9</sup>	C <sup>10</sup>			
I (DMSO)		m-Tolylloximetyl	133,07	119,97	28,26	42,35	26,14	29,63	23,28	156,23	—	—	—	—	14,54
II (CDCl <sub>3</sub> )		Thierylloximetyl	132,96	119,45	28,67	43,11	26,53	29,91	23,47	156,22	—	—	—	—	14,45
III (DMSO)		α-Naphylloximetyl	133,42	120,45	28,48	42,60	26,36	29,68	23,41	153,96	—	—	—	—	12,94
IV (CDCl <sub>3</sub> )		p-Bromophenoximetyl	133,98	120,10	30,27	43,38	29,72	30,41	23,41	153,35	148,48	148,48	—	—	14,48
V (DMSO)		p-Nitrophenyl	133,22	120,14	29,73	42,46	26,89	29,80	23,24	153,27	120,10	148,49	—	—	15,43

**Bảng 4: Số liệu về phổ khối lượng của một số hidrazon**

Hợp chất	m/z (cường độ tương đối, %)				
	M <sup>+</sup>	Hướng A	Hướng B	Hướng C	Hướng khác
I	300 (28,6)	121 (100)	136 (22,6)	94 (52,3)	108 (21,7) 91 (77,7)
III	336 (59,1)	121 (100)	136 (30,8)	94 (40,8)	144 (60,1) 127 (66,0)
V	327 (5,3)	150 (85,5)	162 (15,5)	94 (100)	104 (70,38) 120 (42,4)

Chúng tôi đã tiến hành thăm dò hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của các hợp chất I, III (các aryloxiacetylhidrazon) và V (một aroylhidrazon) với các chủng sau: khuẩn Gram âm (*E. coli*, *P. aeruginosa*); khuẩn Gram dương (*B. subtilis*, *S. aureus*); nấm mốc (*Asp. niger*, *F. oxysporum*); nấm men (*C. albicans*, *S. cerevisiae*). Kết quả cho thấy chỉ có hợp chất V thể hiện hoạt tính kháng *E. coli* với MIC 50µg/ml.

#### 4. Kết luận

Xuất phát từ limonen và các hợp chất khác, đã tổng hợp được 2 hợp chất cacbonyl không no mạch vòng và 5 axylhidrazon của chúng. Cấu tạo của các axylhidrazon đó đã được xác định bằng phổ IR, 1D-NMR, 2D-NMR và MS. Đã thăm dò hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của 3 axylhidrazon.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Trần Quốc Sơn, Nguyễn Tiến Công, Phạm Thị Hoa, *Tổng hợp và nghiên cứu một số aryloxiacetylhidrazon của perilandehit*. Tạp chí Hoá học (đã nhận in).
- [2]. Navneet Aggarwal; Pradeep Mishra (2004), *Synthesis of 4-aryl substituted semicarbazones of some terpenes as novel anticonvulsants*. J. Pharm. Pharmaceut 7(2), 260 – 264.
- [3]. Alexander, Jose; Rao. G.S. Krishna (1975), *Selected cleavage of limonene via 10-trichloromethylimonene to 4-methyl-(3-tetrahydroacetophenone*. Chem. Ind. 16, 707.
- [4]. Nguyễn Văn Đậu (1989), *Nghiên cứu chuyển hoá limonen của các tinh dầu Citrus Việt Nam*. Tạp chí Hóa học T 27 (4), 20 – 23.

**Tóm tắt:**

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ SẢN PHẨM CHUYỂN HOÁ LIMONEN**

Từ limonen và một số hoá chất thông dụng, chúng tôi đã tổng hợp được hai hợp chất cacbonyl mạch vòng không no và năm dẫn xuất axylhidrazon của chúng. Cấu trúc của các axylhidrazon này đã được xác nhận thông qua các phổ IR, 1D NMR, 2D NMR và khối phổ. Một số axylhidrazon cũng đã được thử thăm dò hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm.

**Abstract:**

**Investigating some products originated from limonene**

*Two unsaturated cyclic compounds and five of their acylhydrazones have been synthesized from limonene and other reagents. The structure of these acylhydrazones has been determined by IR, 1DNMR, 2DNMR and mass spectra. Some acylhydrazones have been tested for antibacterial and antifungal activities.*