

TỔNG HỢP VÀ CHUYỂN HÓA CÁC HỢP CHẤT TƯƠNG TỰ KHANCON CÓ CHỨA VÒNG INDOL

XIV - TỔNG HỢP VÀ CHUYỂN HÓA MỘT SỐ XETON α,β - KHÔNG NO ĐI TỪ DẪN XUẤT CỦA RESOXINOL VÀ CÁC INDOL-3-ANDEHIT

Đến Tòa soạn 17-1-2003

NGUYỄN MINH THẢO, PHẠM VĂN PHONG, HOÀNG THẾ THẮNG, ĐÀO THỊ THẢO

Trường Đại học Khoa học tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội

SUMMARY

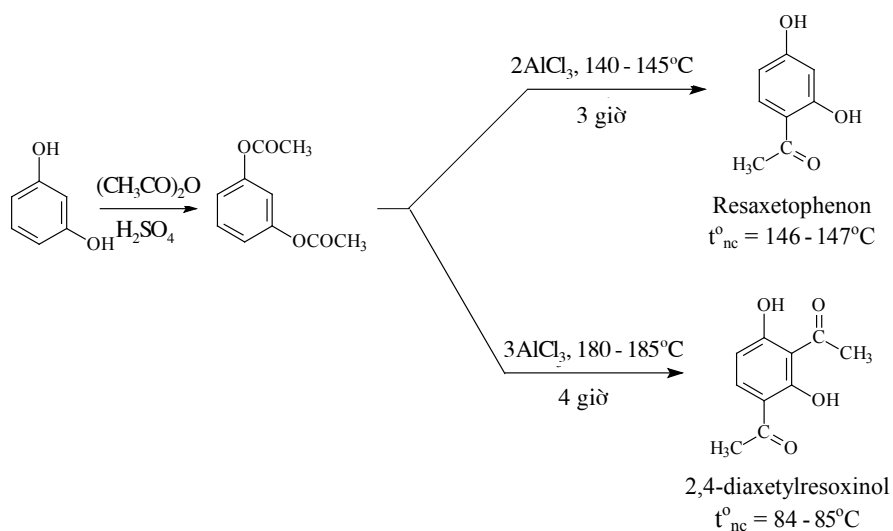
Some α,β - unsaturated ketones have been prepared by the condensation of resacetophenone (2',4'-dihydroxyacetophenone) or 2,4-diacetylresorcinol - the products of Fries rearrangement reaction of resorcinol diacetate - with indole-3-aldehydes, which then have been transformed into corresponding flavone analogs or indolylpyrazolines.

The constitution of these products have been determined by IR, UV, Mass, and ^1H - NMR. spectroscopies.

Trong các công trình trước đây [1-5] chúng tôi đã thông báo về sự tổng hợp và chuyển hóa các xeton α,β - không no đi từ dẫn xuất của monophenol và các indol-3-andehit. Ở bài báo này chúng tôi thông báo việc thực hiện tổng hợp và chuyển hóa tương tự nhưng đi từ dẫn

xuất của resoxinol.

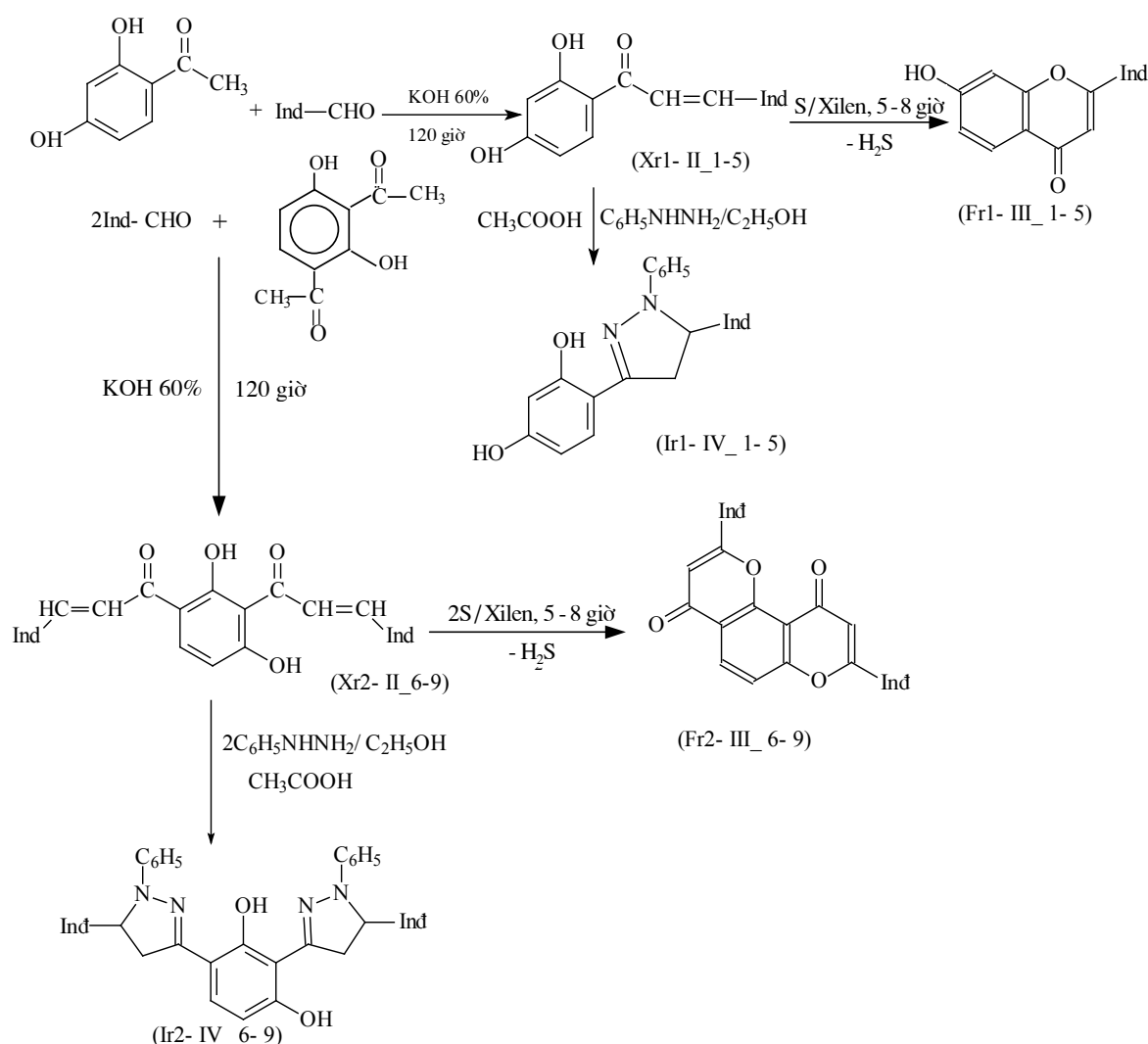
Để thu được chất ban đầu, chúng tôi đã este hóa resoxinol và thực hiện phản ứng chuyển vị Fries resoxinol diacetat thành 4-axetyl-1,3-dihydroxibenzen (resaxetophenon) và 2,4-diaxetylresoxinol:



Các sản phẩm chuyển vị Fries này có nhiệt độ nóng chảy phù hợp với nhiệt độ nóng chảy trong tài liệu tham khảo [6]. Trên phổ hồng ngoại thấy xuất hiện vạch đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm OH phenol ở khoảng 3200 cm^{-1} (ở phổ của dieste không có) và vạch đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm CO ở $1620 - 1630\text{ cm}^{-1}$ (trên phổ este ở số sóng cao hơn). Trên phổ cộng hưởng từ proton của resacetophenon thấy xuất hiện các tín hiệu chuyển dịch hóa học của các proton sau (δ , ppm): 2,56 (COCH_3); 7,71 (H - C_5); 6,38 (H - C_6); 6,26

(H - C_2). Phổ cộng hưởng từ proton của 2,4-diaxetylresoxinol xuất hiện các tín hiệu chuyển dịch hóa học của các proton sau (δ , ppm): 2,60 và 2,73 (COCH_3); 8,00 (H - C_5); 6,48 (H - C_6).

Từ sản phẩm phản ứng chuyển vị Fries ở trên chúng tôi đã ngưng tụ với các indol-3-andehit trong điều kiện của phản ứng Claisen - Smith (môi trường kiềm mạnh trong etanol) để nhận được một dãy xeton α,β - không no rồi chuyển hóa tiếp theo thành các hợp chất tương tự flavon có chứa vòng indol hoặc các hợp chất kiểu indolyl-pirazolin theo sơ đồ dưới đây:



Ở đây: Ind = 1) indolyl-3; 2) 2-metylindolyl-3; 3) 2-phenylindolyl-3; 4) N-metylindolyl-3; 5) N-benzylindolyl-3.

Các xeton α,β - không no được giới thiệu ở bảng 1.

Bảng 1: Các xeton α,β - không no (Π_{1-10})

Xeton Π_{1-10}	$t_{nc}, ^\circ C$	R_f^*	Hiệu suất, %	%N		Phổ hồng ngoại, cm^{-1}			
				Tính	Phân tích	V_{OH}	$V_{C=O}$	V_{NH}	δ_{C-O-C}
Xrl-Ind	189 - 190	0,70	71	5,02	4,94	3200	1639	3114	1007
Xrl-Ind(N- Me)	104 - 105	0,42	47	4,78	4,90	3230	1640	-	954
Xrl-Ind(2- Me)	195 - 196	0,36	73	4,78	4,68	3270	1637	3110	960
Xrl-Ind(2- Phe)	250 - 251	0,58	70	3,94	3,82	3174	1627	3089	946
Xrl-Ind(N- B)	200 - 201	0,67	65	3,79	3,67	3109	1663	-	978
Xr2-Ind	195 - 196	0,75	60	6,25	6,35	3200	1633	3168	960
Xr2-Ind(N- Me)	204 - 205	0,69	50	5,88	6,08	3445	1613	-	973
Xr2-Ind(2- Me)	200 - 201	0,52	73	5,88	6,00	3200	1630	3188	963
Xr2-Ind(2- Phe)	239 - 240	0,87	62	4,67	4,75	3150	1682	3100	1015
Xr2-Ind(N- B)	102 - 103	0,70	60	-	-	3109	1662	-	978
	Phổ UV (λ_{max} , nm)								
	λ_{max1} (lg ϵ)			λ_{max2} (lg ϵ)			λ_{max3} (lg ϵ)		
Xrl-Ind	215 (3,90)			242 (3,73); 272 (3,40)			294 (3,67)		
Xrl-Ind(N- Me)	210 (4,00)			269 (3,90); 286 (4,00)			327 (3,77)		
Xrl-Ind(2- Me)	211 (4,20)			240 (3,60); 279 (3,54)			302 (3,90)		
Xrl-Ind(2- Phe)	-			-			-		
Xrl-Ind(N- B)	-			-			-		
Xr2-Ind	212 (4,02)			244 (4,32); 270 (4,19)			300 (4,09)		
Xr2-Ind(N- Me)	223 (3,36)			282 (3,17)			418 (3,33)		
Xr2-Ind(2- Me)	215 (4,01)			245 (3,92); 267 (3,80)			302 (3,80)		
Xr2-Ind(2- Phe)	233 (3,83)			256 (4,11)			314 (3,72)		
Xr2-Ind(N- B)	230 (4,04)			245 (3,96)			300 (3,75)		

*: Phổ 1H -NMR: δ_{HC-CH} (J Hz) 8,1 và 7,5 (15,5)
MS: 293 (M^+)

Trên phổ hồng ngoại của các xeton α,β -không no đều thấy xuất hiện các vạch đặc trưng cho dao động hóa trị của các nhóm OH trong vùng 3100 - 3250 cm^{-1} (khá rõ nét ở các xeton dây Xr1, còn ở dây Xr2 do sự tạo thành liên kết hidro nội phân tử của cả hai nhóm OH nên tín hiệu yếu hơn), của nhóm CO liên hợp trong vùng 1620 - 1682 cm^{-1} . Ngoài ra trên phổ còn xuất hiện vạch đặc trưng cho dao động biến dạng bất đối xứng của nhóm *trans*- vinyl ở 940 - 1000 cm^{-1} và dao động hóa trị của NH indol ở 3100 - 3150 cm^{-1} .

Phổ tử ngoại của các xeton α,β - không no ghi

trong dung môi etanol thường cho 3 - 4 cực đại hấp thụ trong các vùng < 250 nm (lg ϵ > 3,5), 250 - 300 nm (lg ϵ = 3,0 - 3,5), > 300 nm (lg ϵ = 2,5 - 3,0).

Cùng với kết quả phân tích định lượng nitơ, các dữ liệu trên về phổ cho phép chúng tôi tin rằng cấu tạo phân tử của các xeton α,β - không no nhận được là đúng. Ngoài ra sự tính toán hóa lượng tử về sự phân bố điện tích trên các nguyên tử cũng cho thấy cấu dạng tối ưu là *trans* và phân tử gần phẳng, hệ liên hợp được trải dài và độ dương điện trên các nguyên tử hidro của nhóm vinyl khá cao (0,132 - 0,150) do đó các

xeton α,β - không no này dễ tham gia vào phản ứng dehidro hóa đóng vòng thành các flavon tương ứng.

Các hợp chất tương tự flavon nhận được bằng phản ứng dehidro hóa đóng vòng các xeton α,β - không no bởi lưu huỳnh. Sản phẩm ở dạng tinh thể, có nhiệt độ nóng chảy và giá trị R_f trên sắc ký bản mỏng khác với các xeton α,β - không no khởi đầu. Trên phổ hồng ngoại của chúng đều có các vạch đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm cacbonyl trong khoảng 1620 - 1650 cm^{-1} ;

của nhóm OH (đối với dãy Fr1) ở 3150 - 3250 cm^{-1} , riêng dãy Fr2 không còn nhóm OH tự do; của nhóm NH indol ở 3100 - 3150 cm^{-1} ; của nhóm ete vòng ở 1132 - 1176 cm^{-1} . Phổ tử ngoại của các hợp chất tương tự flavon nhận được có ba dải hấp thụ đặc trưng: 210 - 250 nm ($\lg \epsilon = 3,60 - 3,80$), 250 - 300 nm ($\lg \epsilon = 3,30 - 3,60$), > 300 nm ($\lg \epsilon = 3,40 - 3,70$). Các dữ kiện phổ này, cùng với kết quả phân tích nguyên tố đã xác nhận cấu tạo của các hợp chất nhận được và được giới thiệu ở bảng 2.

Bảng 2: Các hợp chất tương tự flavon (III₁₋₉)

Flavon III ₁₋₉	$t_{nc}, ^\circ\text{C}$	R_f^*	Hiệu suất, %	%N		Phổ hồng ngoại, cm^{-1}			
				Tính	Phân tích	V_{OH}	$V_{C=O}$	V_{NH}	δ_{C-O-C}
Frl-Ind	193 - 194	0,54	64	5,05	5,25	3169	1637	3114	1128 - 1244
Frl-Ind(N- Me)	150 - 151	0,63	65	4,81	4,95	3245	1643	-	1170 - 1257
Frl-Ind(2- Me)	203 - 204	0,70	75	4,81	4,78	3165	1633	3100	1084 - 1263
Frl-Ind(2- Phe)	255 - 256	0,45	50	3,97	3,83	3137	1629	3101	1085 - 1244
Frl-Ind(N- B)	105 - 106	0,48	52	3,81	3,54	3136	1623	-	1084 - 1243
Fr2-Ind	205 - 206	0,56	56	6,30	6,12	-	1637	3171	1127 - 1244
Fr2-Ind(N- Me)	161 - 162	0,52	69	5,93	6,10	-	1639	-	1125 - 1240
Fr2-Ind(2- Me)	215 - 216	0,73	78	5,93	6,12	-	1615	3114	1161 - 1243
Fr2-Ind(N- B)	242 - 243	0,50	67	-	-	-	1628	-	1175 - 1245
Phổ UV (λ_{max} , nm)									
	$\lambda_{max1} (\lg \epsilon)$			$\lambda_{max2} (\lg \epsilon)$			$\lambda_{max3} (\lg \epsilon)$		
Frl-Ind	210 (3,71)			250 (3,46)			407 (3,60)		
Frl-Ind(N- Me)	206 (3,64)			258 (3,37)			362 (3,62)		
Frl-Ind(2- Me)	-			256 (3,90)			364 (3,68)		
Frl-Ind(2- Phe)	204 (3,94)			245 (3,71); 266 (3,59)			302 (3,55)		
Frl-Ind(N- B)	-			-			-		
Fr2-Ind	225 (3,75)			253 (3,39)			412 (3,58)		
Fr2-Ind(N- Me)	209 (3,65)			245 (3,31)			300 (3,34)		
Fr2-Ind(2- Me)	210 (3,83)			240 (3,75); 263 (3,56)			314 (3,65)		
Fr2-Ind(N- B)	-			-			-		

*: Phổ $^1\text{H-NMR}$: $\delta_{\text{HC-CH}}$ (J Hz) 8,1 và 7,5 (15,5)
MS: 293 (M^+)

Các indolyipirazolin nhận được bằng phản ứng ngưng tụ đóng vòng giữa các xeton α,β - không no với phenylhydrazin. Sản phẩm

cũng là những chất rắn kết tinh có nhiệt độ nóng chảy và giá trị R_f trên sắc ký bản mỏng khác với các đại lượng tương ứng của xeton

không no ban đầu. Trên phổ hồng ngoại của chúng không còn thấy vạch dao động với cường độ mạnh đặc trưng cho nhóm CO cacbonyl, mà chỉ còn 2 vạch rõ nét đặc trưng cho dao động hóa trị của 2 nhóm OH phenol ở khoảng 3350 cm^{-1} và 3400 cm^{-1} , của nhóm NH indol trong vùng $3230 - 3278\text{ cm}^{-1}$. Phổ tử ngoại của các hợp chất pirazolin đã khác về dạng

cũng như vị trí các cực đại hấp thụ so với phổ của các xeton α,β - không no ban đầu. Phổ thường có 3 cực đại hấp thụ nằm trong các vùng 223 - 227, 291 - 305 và 340 - 368 nm. Cùng với kết quả phân tích định lượng nitơ các dữ kiện về phổ đã cho thấy cấu tạo của các sản phẩm đúng với công thức dự kiến. Kết quả được ghi ở bảng 3.

Bảng 3: Các hợp chất loại indolypirazolin(IV₁₋₉)

Indolypirazolin IV ₁₋₉	t _{nc} , °C	R _f [*]	Hiệu suất, %	%N		Phổ hồng ngoại, cm ⁻¹			Phổ UV (λ_{max} , nm)		
				Tính	Phân tích	v _{OH}	v _{C=O}	v _{NH}	λ_{max1} (lgε)	λ_{max2} (lgε)	λ_{max3} (lgε)
Ir1-Ind	173 - 174	0,56	74	11,38	11,10	3432, 3381	-	3288	220 (3,85)	-	338 (3,56)
Ir1-Ind(N- Me)	170 - 171	0,71	46	10,97	11,17	3311	-	-	-	-	-
Ir1-Ind(2- Me)	144 - 145	0,67	72	10,97	10,85	3418, 3380	-	3283	225 (3,55)	-	344 (3,67)
Ir1-Ind(2- Phe)	237 - 238	0,74	51	9,44	9,30	3150, 3138	-	3102	-	-	-
Ir1-Ind(N- B)	139 - 140	0,78	60	9,15	9,33	4448, 3312	-	-	220 (4,30)	250 (4,05)	340 (4,21)
Ir2-Ind	165 - 166	0,57	65	13,38	13,12	3400, 3388	-	3200	230 (3,69)	291 (3,36)	337 (3,52)
Ir2-Ind(N- Me)	171 - 172	0,75	54	12,80	12,50	3448	-	-	223 (3,48)	291 (3,11)	365 (3,15)
Ir2-Ind(2- Me)	199 - 200	0,62	73	12,80	12,50	3417, 3379	-	3281	230 (3,66)	266 (3,24)	346 (3,33)
Ir2-Ind(2- Phe)	277 - 278	0,66	40	-	-	3448	-	3200	-	-	-

*: Bản mỏng silicagel, hệ dung môi etyl axetat / clorofom 1 : 4, hiện hình bằng hơi iôt

PHẦN THỰC NGHIỆM

1. Tổng hợp diaxetat của resoxinol và chuyển vị Fries của nó

Thêm một giọt axit sunfuric đặc vào hỗn hợp của 5,5 g hidroquinon trong 10,3 g (9,5 ml) anhydrit axetic. Hỗn hợp nóng lên và được khuấy mạnh, sau 5 phút rót hỗn hợp phản ứng vào 40 g nước đá đập vụn. Sản phẩm diaxetat của resoxinol thu được có

nhệt độ sôi t_s = 278°C với hiệu suất 70%.

Resaxetophenon (2',4'-dihidroxiacetophenon) được điều chế bằng cách đun hỗn hợp gồm 0,1 mol diaxetat của resoxinol với 0,22 mol nhôm clorua khan ở nhiệt độ 130 - 140°C trong khoảng 3 giờ. Để nguội rồi thêm vào hỗn hợp phản ứng 300 g nước đá đập vụn, sau đó vừa khuấy vừa thêm từ từ axit clohidric đặc vào hỗn hợp. Sản phẩm được kết tinh phân đoạn trong dung dịch ethanol : nước = 1 : 5; t_{nc} = 147°C (phù hợp với giá trị trong tài liệu [6]).

Nếu đun hỗn hợp phản ứng gồm 0,1 mol diacetat của resoxinol với 0,33 mol nhôm clorua khan trong vòng 4 giờ ở 170 - 175°C rồi chế hóa tương tự sẽ thu được 2,4-diaxetyl-resoxinol có lẫn 25% resacetophenon. Để thu được 2,4-diaxetylresoxinol sạch cho bước tổng hợp tiếp theo, sản phẩm thô cần được kết tinh phân đoạn trong dung dịch etanol : nước = 1 : 1 hay ete dầu hỏa hiệu suất 64%. Muốn có sản phẩm tinh khiết hơn nữa, ta có thể cất lôi cuốn hơi nước; $t_{nc} = 84 - 85^{\circ}\text{C}$ (trùng với tài liệu [6]).

2. Phương pháp chung tổng hợp các xeton α, β - không no (II_{1-10})

Nhỏ từ từ từng giọt 10 ml dung dịch KOH 60% vào hỗn hợp của 0,01 mol resacetophenon và 0,01 mol indol-3-andehit trong 20 ml etanol với sự khuấy trộn mạnh và làm lạnh bên ngoài bằng nước đá. Để yên hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng suốt 120 giờ. Sau đó pha loãng bằng 30 ml nước rồi trung hòa bằng lượng axit axetic được tính sẵn (tương đương với lượng kiềm đã sử dụng) cho đến môi trường trung tính, sản phẩm (dãy Xr1) ở dạng kết tinh được tách ra, lọc hút, rửa bằng nước, để khô ngoài không khí và có thể kết tinh lại từ dung dịch etanol : nước.

Phản ứng được tiến hành tương tự với 2,4-diaxetylresoxinol nhưng tăng gấp đôi lượng KOH và indol-3-andehit, thu được 5 hợp chất xeton α, β - không no hai lần (dãy Xr2).

Kết quả được giới thiệu ở bảng 1.

3. Phương pháp chung tổng hợp các chất tương tự flavon (III_{1-9})

Đun sôi hồi lưu hỗn hợp 0,001 mol xeton α, β - không no dãy Xr1 với 0,001 mol lưu huỳnh (tiến hành tương tự với các xeton α, β - không no dãy Xr2 với lượng lưu huỳnh gấp đôi) trong 5 ml xilen suốt 5 - 8 giờ. Sản phẩm được tách ra ở trạng thái tinh thể được lọc hút và để khô ngoài

không khí, có thể kết tinh lại từ dung dịch etanol : nước.

Kết quả được giới thiệu ở bảng 2.

4. Phương pháp chung tổng hợp các indolyl-pirazolin (IV_{1-9})

Đun sôi hồi lưu suốt 5 - 10 giờ hỗn hợp đồng phân tử gam của xeton α, β - không no và phenylhydrazin (đối với các xeton α, β - không no dãy Xr2, để thu được các indolylpirazolin tương ứng cần dùng lượng phenylhydrazin gấp đôi) trong etanol với vài giọt axit axetic đặc làm xúc tác. Sản phẩm indolylpirazolin tách ra ở dạng tinh thể được lọc hút và để khô ngoài không khí. Kết quả được giới thiệu ở bảng 3.

Công trình này được hoàn thành với sự giúp đỡ kinh phí của Chương trình nghiên cứu khoa học cơ bản trong lĩnh vực khoa học tự nhiên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Minh Thảo và các cộng sự. Tạp chí Hóa học, T. 35, số 3, Tr. 17 (1997).
2. Nguyễn Minh Thảo, Phan Văn Cư, Nguyễn Hải Yến. Tạp chí Hóa học, T. 36, số 4, Tr. 2 (1998).
3. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Thu Lan, Đặng Quốc Thanh, Phan Văn Cư. Tạp chí Hóa học, T. 37, số 1, Tr. 32 (1999).
4. Nguyễn Minh Thảo, Phạm Văn Phong. Tuyển tập các công trình khoa học Hội nghị khoa học lần thứ 2 Trường Đại học Khoa học tự nhiên - ĐHQG Hà Nội, Tr. 138 (2001).
5. Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Đình Đông. Tạp chí Hóa học, T. 39, số 2, Tr. 50 (2001).
6. R. S. Desai, C. K. Mavani. Proc. Ind. Acad. Sci., Vol. 29A, P. 269 - 273 (1949).