

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VÀ CẤU TẠO CỦA MỘT SỐ 4,5-ĐIHIĐRO PYRAZOL CHỨA DỊ VÒNG O, S

Đến Tòa soạn 13-10-2008

NGUYỄN ĐÌNH TRIỆU, VŨ VĂN HÀ

¹Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

²Viện Hoá học Công nghiệp Việt Nam

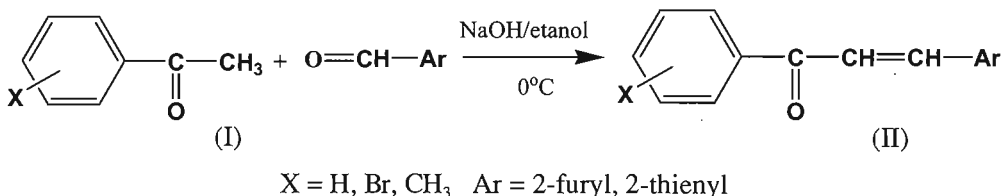
ABSTRACT

By condensation of furfural or thiophen-2-carboxaldehyde with aryl methyl ketone have been synthesized α,β -unsaturated ketones. These ketones can be reacted with arylhydrazines to form heterocyclic 4,5-dihydropyrazoles. These products was confirm by IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR. The charge densities on the carbon atoms of the main molecular skelete of the substituted 4,5-dihydropyrazoles have been computed using chemical quantum AM1.

Dị vòng 4,5-đihidropirazol được nhiều tác giả quan tâm và nghiên cứu bởi chúng có hoạt tính sinh học mạnh đặc biệt là khả năng ngăn cản sự phát triển của các tế bào ung thư.

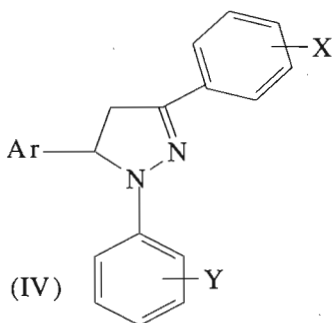
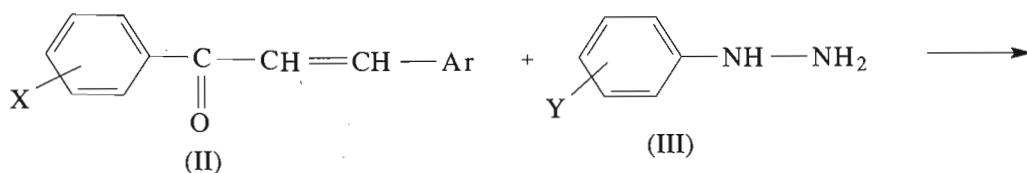
Trong công trình này chúng tôi nghiên cứu tổng hợp và xác định cấu trúc của các 4,5-đihidropirazol chứa dị vòng O, S [3 - 6].

Phương pháp chung để tổng hợp dẫn xuất 4,5-đihidropirazol đi từ xeton- α,β -không no. Các hợp chất xeton- α,β -không no được tổng hợp từ phản ứng của andehit thơm với aryl methylxeton theo sơ đồ phản ứng dưới đây [1, 2, 7]:



Hợp chất 4,5-đihidropirazol được tổng hợp từ xeton- α,β -không no và phenylhidrazin trong dung môi etanol với sự có mặt của xúc tác là các axit HCl, CH₃COOH.

Phản ứng được thực hiện tại điều kiện nhiệt độ sôi của dung môi trong 4 đến 8 giờ. Sản phẩm của phản ứng được tách ra dưới dạng kết tủa được rửa sạch và kết tinh lại bằng etanol tuyệt đối, được kiểm tra độ tinh khiết bằng phương pháp đo điểm nóng chảy và sắc kí bản mỏng.



X = H, Br, CH₃; Y = H, NO₂; Ar = 2-furyl, 2-thienyl

Bảng 1: Kết quả tổng hợp dẫn xuất 4,5-dihidropirazol

Chất	Ar	X	Y	T ^o nc, °C	Màu	Hiệu suất, %
1	2-furyl	H	H	131-132	Không màu	72
2	2-furyl	Br	H	142-143	Không màu	75
3	2-furyl	CH ₃	H	126-127	Không màu	73
4	2-furyl	Br	NO ₂	210-211	Vàng	80
5	2-thienyl	H	H	141-142	Không màu	78
6	2-thienyl	Br	H	139-140	Không màu	70
7	2-thienyl	CH ₃	H	136-137	Không màu	76

Trên phổ IR của các 4,5-dihidropirazol xuất hiện các pic đặc trưng cho dao động của liên kết C=N trong khoảng 1589 cm⁻¹ đến 1597 cm⁻¹. Đỉnh hấp thụ tại 1314 - 1326 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hoá trị của liên kết C-N.

Bảng 2: Phổ IR của các 4,5-dihidropirazol

Chất	Ar	Y	X	$\nu_{C=N}$, cm ⁻¹	ν_{C-N} , cm ⁻¹
1	2-furyl	H	H	1593,95	1325,02
2	2-furyl	H	Br	1589,40	1325,15
3	2-furyl	H	CH ₃	1593,95	1326,07
4	2-furyl	NO ₂	Br	1590,04	1303,83
5	2-thienyl	H	H	1595,75	1314,05
6	2-thienyl	H	Br	1596,63	1320,90
7	2-thienyl	H	CH ₃	1596,63	1320,90

Trên phổ cộng hưởng từ proton của hợp chất 4,5- dihidropirazol tổng hợp được cho thấy nổi đôi *trans*-vinyl trong xeton- α,β -không no đã biến mất, bên cạnh đó xuất hiện hai pic trong vùng 3-4 ppm đặc trưng của nhóm CH₂ có hằng số tương tác J_{gem} đặc trưng của vòng 4,5-dihidropirazol (11-13Hz), chứng minh phản ứng đóng vòng 4,5-dihidro pirazol của xeton- α,β -không no đã thành công. Ngoài ra trên phổ còn cho thấy các tín hiệu cộng hưởng của các proton trong nhân thơm trong khoảng 6-8 ppm.

Bảng 3: Phổ ¹H-NMR của 4,5-dihidropirazol

Chất	1	Ar = 2-furyl ; X = H; Y = H				
TT proton	1	2	3	4	5	6
δ ppm	7,559	6,383	6,435	5,619	3,806	3,375
Số đỉnh						
Hằng số J(Hz)	$J_{1,2}=1,5$	$J_{2,3}=3,0$		$J_{5,6}=17,5; J_{4,5}=6,0; J_{4,6}=12,0$		
TT proton	7; 10	8; 9	11; 14	12; 13	15	16
δ ppm	7,774	7,456	7,145	7,214	7,396	6,775
Số đỉnh	2	3	2	3	3	3
Hằng số J(Hz)	$J_{7,8} = 8,0$		$J_{11-12} = 8,0$		$J_{8-15} = 8,0$	$J_{16-12} = 8,0$
Chất	2	Ar = 2-furyl ; X = Br; Y = H				
TT proton	1	2	3	4	5	6
δ ppm	7,561	6,373	6,441	5,633	3,772	3,352
Số đỉnh	4	4	4	4	4	4
Hằng số J(Hz)	$J_{1,2}=2,5$	$J_{2,3}=3,5$		$J_{5,6}=17,5; J_{4,5}=5,5; J_{4,6}=12,0$		
TT proton	7; 10	8; 9	11; 14	12; 13	16	
δ ppm	7,702	7,632	7,141	7,192	6,774	
Số đỉnh	2	2	2	3	3	
Hằng số J(Hz)	$J_{7,8} = 8,0$	$J_{11-12} = 8,0$	$J_{8-15} = 8,0$	$J_{16-12} = 8,0$		
Chất	3	Ar = 2-furyl ; X = CH₃; Y = H				
TT proton	1	2	3	4	5	6
δ ppm	7,554	6,379	6,416	5,559	3,752	3,335
Số đỉnh	4	4	4	4	4	4
Hằng số J(Hz)	$J_{1,2}=1,5$	$J_{2,3}=3,0$		$J_{5,6}=17,5; J_{4,5}=6,5; J_{4,6}=12,5$		
TT proton	7; 10	8; 9	11; 14	12; 13	15	16
δ ppm	7,665	7,252	7,152	7,213	3,221	6,775
Số đỉnh	2	2	2	3	1	3
Hằng số J(Hz)	$J_{7,8} = 8,5$	$J_{11-12} = 8,0$	$J_{11-12} = 8,0$		$J_{16-12} = 7,5$	
Chất	4	Ar = 2-furyl ; X = Br; Y = NO₂				
TT proton	1	2	3	4	5	6
δ ppm	7,571	6,407	6,556	5,916	3,908	3,513
Số đỉnh	4	4	4	4	4	4
Hằng số J(Hz)	$J_{2,1}=1,5$		$J_{2,3}=3,5$	$J_{5,6}=18,0; J_{4,5}=4,5; J_{4,6}=12,0$		
TT proton	7; 10	8; 9	11; 14	12; 13	15	16
δ ppm	7,791	7,689	7,262	8,101		
Số đỉnh	2	2	2	2		
Hằng số J(Hz)	$J_{7,8} = 8,5$		$J_{11-12} = 9,5$			

Chất	5						Ar = 2-thienyl ; X = H; Y = H					
TT proton	1		2		3		4		5		6	
δ ppm	7,381		6,960		7,130		5,833		3,910		3,264	
Số đỉnh	4		4		4		4		4		4	
Hằng số J(Hz)	J _{1,2} =5,0		J _{2,3} =3,5				J _{5,6} =17,5		J _{4,5} =6,0		J _{4,6} =11,5	
TT proton	7; 10		8; 9		11; 14		12; 13		15		16	
δ ppm	7,773		7,452		7,133		7,204		7,396		6,778	
Số đỉnh	2		3		2		3		3		3	
Hằng số J(Hz)	J _{7,8} = 8,0				J ₁₁₋₁₂ = 8,0				J ₁₂₋₁₃ = 7,0			
Chất	6						Ar = 2-thienyl ; X = Br; Y = H					
TT proton	1		2		3		4		5		6	
δ ppm	7,140		6,954		7,383		5,865		3,881		3,246	
Số đỉnh	4		4		4		4		4		4	
Hằng số J(Hz)	J _{1,2} =5,0		J _{2,3} =3,5		J _{5,6} =17,5		J _{4,5} =5,5		J _{4,6} =12,0			
TT proton	7; 10		8; 9		11; 14		12; 13		16			
δ ppm	7,701		7,622		7,113		7,185		6,774			
Số đỉnh	2		2		2		3		3			
Hằng số J(Hz)	J _{7,8} = 8,5				J ₁₁₋₁₂ = 8,5				J ₁₂₋₁₃ = 7,5			
Chất	7						Ar = 2-thienyl ; X = CH ₃ ; Y = H					
TT proton	1		2		3		4		5		6	
δ ppm	7,371		6,950		7,132		5,792		3,865		3,215	
Số đỉnh	4		4		4		4		4		4	
Hằng số J(Hz)	J _{1,2} =5,0		J _{2,3} =3,0				J _{5,6} =17,5		J _{4,5} =5,5		J _{4,6} =12,0	
TT proton	7; 10		8; 9		11; 15		12; 14		16		15	
δ ppm	7,110		7,660		7,251		7,161		6,747		2,342	
Số đỉnh	2		2		2		3		3		1	
Hằng số J(Hz)	J _{7,8} = 8,0				J ₁₁₋₁₂ = 8,0				J ₁₂₋₁₃ = 7,5			

Trên phổ ¹³C-NMR của các 4,5-dihidropirazol cho thấy pic 187,7 ppm đặc trưng của nguyên tử C trong nhóm CO của xeton- α,β -không no đã biến mất, nhưng xuất hiện thêm tín hiệu cộng hưởng ở 56,8 ppm đặc trưng của nguyên tử C trong nhóm metin (CH) nối với nguyên tử N bậc 3 của vòng pirazol chứng tỏ phản ứng đóng vòng đã thành công. Ngoài ra trên phổ còn cho thấy dữ kiện phổ thu được hoàn toàn phù hợp với công thức dự kiến.

Bảng 4: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹³C-NMR của 4,5-dihidropirazol

Chất 2: Ar = 2-furyl ; X = Br; Y = H								
TT C	3	4	5	6	7	8	9	10
δ ppm	146,545	38,847	56,806	152,976	107,820	110,366	142,776	131,397
TT C	11; 15	12; 14	13	16	17; 21	18; 20	19	
δ ppm	128,773	131,562	121,746	144,047	113,269	127,535	121,476	

Chất 3: Ar = 2-furyl ; X = CH₃; Y = H

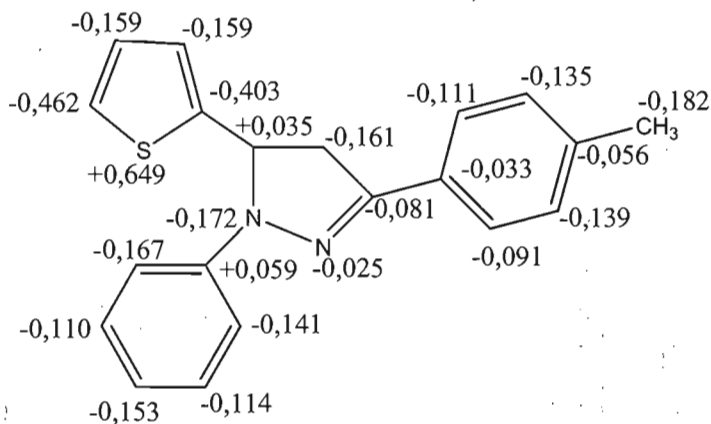
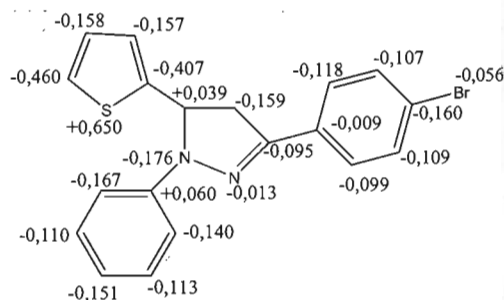
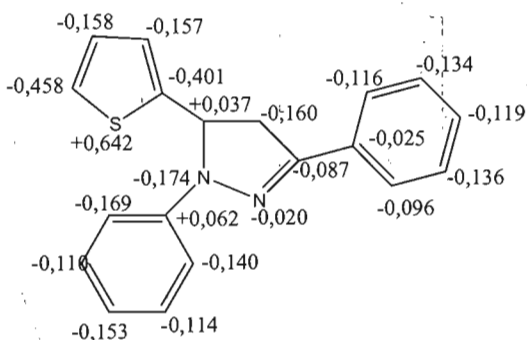
TT C	3	4	5	6	7	8	9	10
δ ppm	147,650	39, 221	56,670	153,261	107,622	110,372	142,668	129,442
TT C	11; 15	12; 14	13	16	17; 21	18; 20	19	C _(CH₃)
δ ppm	125,651	128,746	138,359	144,516	113,156	129,200	118,762	20,911

Chất 5: Ar = 2-thienyl ; X = H; Y = H

TT C	3	4	5	6	7	8	9	10
δ ppm	147,780	43,166	59,334	128,836	125,313	126,837	125,029	144,396
TT C	11; 15	12; 14	13	16	17; 21	18; 20	19	
δ ppm	128,64	125,743	132,111	145,601	113,492	128,772	119,105	

Với các dữ kiện phổ thu được và qua phân tích cấu tạo của các 4,5-dihidro pirazol được xác định hoàn toàn phù hợp.

Sử dụng phương pháp bán kinh nghiệm AM1 tối ưu hoá cấu hình của 4,5-dihidropirazol ta thu được kết quả sau: RMS gradien: 0,1 kcal/mol; vòng lặp tối đa 600; mật độ điện tích thu được như sau:



Cấu hình tối ưu của 4,5-dihydro pirazol là cấu hình không phẳng trong đó mặt phẳng nhân thiophen nằm vuông góc với mặt phẳng vòng pirazolin và vòng benzen của hợp phần xeton. Nhân thơm ở vị trí lệch so với mặt phẳng chứa nối đôi C=N và nhân thơm ở vị trí 3 là 33° .

THỰC NGHIỆM

Điểm chảy đo theo phương pháp mao quản trên máy đo điểm chảy Stuart (Anh).

Phổ IR ghi trên máy: Nicolet-impact-400 FITR và phổ ^1H và ^{13}C -NMR ghi trên máy Avance 500 MHz của hãng Bruker, Viện Hoá học - Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Phương pháp chung: tổng hợp dẫn xuất 4,5-dihydro pirazol

Hoà tan 1,98 gam 3-aryl-1-phenylpro-2-en-2-on (0,01 mol), 1,445 gam phenylhidrazin clohidrat (0,01 mol) vào 25 ml etanol tuyệt đối. Đun cách thuỷ hồi lưu 6 giờ. để nguội qua đêm, lọc tách sản phẩm rửa bằng etanol 80° . sản phẩm là các tinh thể không màu, kết tinh lại bằng etanol tuyệt đối. nhiệt độ nóng chảy $132 - 132^\circ\text{C}$.

Kết quả xem bảng 1, 2, 3 và 4.

KẾT LUẬN

Ngưng tụ Claisen-Schmidt của các andehit chứa dị vòng O,S và các aryl metyl xeton thu được các xeton- α,β -không no. Từ các α,β -xeton không no cho phản ứng với phenyl hidrazin thu được các 4,5- dihidropirazol chứa dị vòng O, S. Cấu tạo của các 4,5-dihidropirazol được xác

định bằng phương pháp phổ IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR.

Cấu hình và mật độ điện tích của phân tử 4,5-dihidropirazol được tính toán theo phương pháp AM1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Như Tại, Nguyễn Đình Triệu, Trần Thị Từ. Tạp chí Hoá học, T. 19(4), 17 (1981).
2. Ryuji Ueno, Tornio Oda. Method of producing α,β -unsaturated ketones, U.S 6,637,647 (1995).
3. Francesc Puig-Basagoiti, Mark Tilgner, Brett M. Forshey, Sean M. Philpott, Noel G. Espina, David E. Wentworth, Scott J. Goebel, Paul S. Masters, Barry Falgout, Ping Ren, David M. Ferguson, Pei-Yong Shi. Antimicrobial agents and Chemotherapy, Vol. 50(4), 1320 - 1329 (2006).
4. Hodkinson, Leslie Charles, Lesley Carol. The treatment pests using certain ethylenically unsaturated carbonyl compounds, EP 1051910 (2000).
5. Rosa cuberes Altisen, Jordi frigola constansa, Ramon mangues Bafalluy, Isolda Casanova Rigat. Substituted pyrazolines derivatives, U.S 2005018219. CT 06824(US) (2005).
6. Pascal Rathelot, Nadine Azas, Hussein El-Kashef, Florence Delmas, Carole Di Giorgio, Pierre Timon-David, José Maldonado, Patrice Vanelle. Eur. J. Med. Chem., Vol. 37, 671 - 679 (2005).