

# TỔNG HỢP N-(ARYLMETYLIĐEN)HIDRAZIT(-)-MENTOXIAXETIC

Trần Quốc Sơn, Nguyễn Lê Tuấn  
Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

## SUMMARY

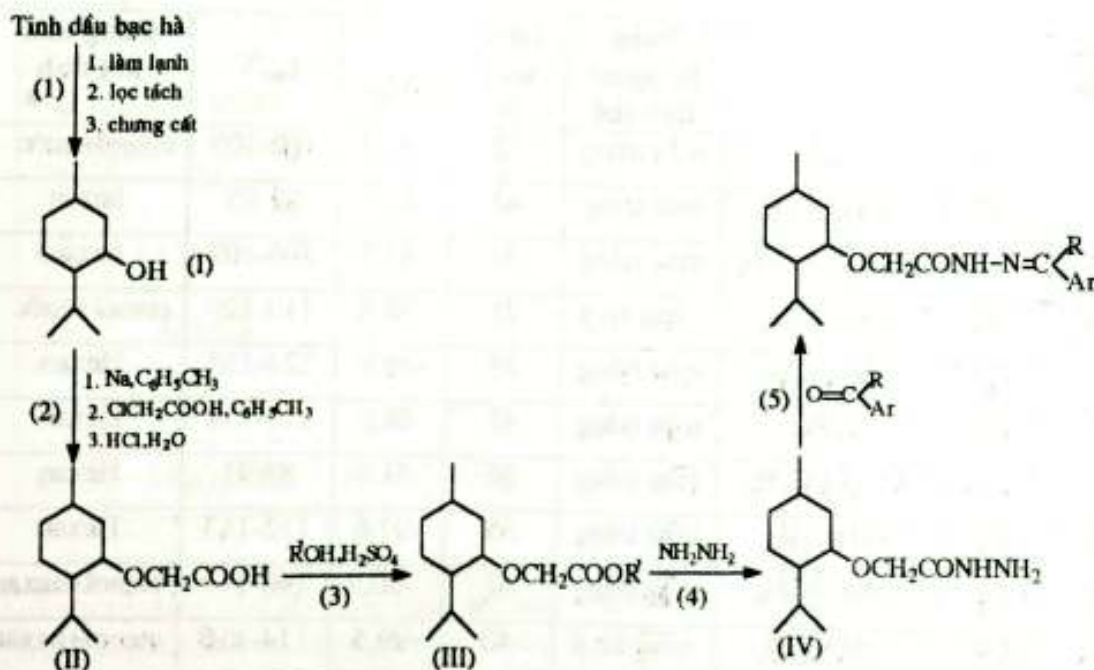
Some N-substituted hydrazides of (-)-menthoxyacetic acid have been synthesized starting from (-)-menthol isolated from mentha oil. The structure of synthesized compounds have been confirmed by elementary analysis, UV, IR, <sup>1</sup>H NMR and MS spectra.

The results have shown that they exhibit bactericidal and fungicidal activity.

Do có nhiều hoạt tính sinh học lí thú, nên hidrazit và hidrazit N-thế của các axit hữu cơ ngày càng được quan tâm nghiên cứu nhiều hơn. Axit (-)-mentoxiaxetic đã được nghiên cứu từ lâu [1] và gần đây phương pháp tổng hợp đã được hoàn thiện [2]. Tuy nhiên các dẫn xuất của axit (-)-mentoxiaxetic còn được nghiên cứu rất ít, chủ yếu clorua axit và nhất là este [3]. Đặc biệt hidrazit và hidrazit N-thế của nó đến nay chưa có một công trình nào công bố. Vì vậy, với mục đích tìm kiếm các hợp chất mới có khả năng có hoạt tính sinh học, chúng tôi tổng hợp hidrazit của axit (-)-mentoxiaxetic và các dẫn xuất N-(arylmetyliđen) của hidrazit này, sau đó thử hoạt tính sinh học của chúng.

## THỰC NGHIỆM

Hidrazit và hidrazit N-thế của axit (-)-mentoxiaxetic được tổng hợp xuất phát từ nguồn nguyên liệu sẵn có trong tự nhiên là (-)-mentol; chất này được tách ra từ tinh dầu bạc hà. Sơ đồ tổng hợp như sau:



ở đây: R' = CH<sub>3</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

R = H; Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

R = CH<sub>3</sub>; Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.



Giai đoạn (1) được tiến hành theo tài liệu [4]; giai đoạn (2) theo tài liệu [5]; giai đoạn (3) được tiến hành như sau:

Dun hồi lưu 9-12 giờ một hỗn hợp gồm axit (-)-mentoxiaxetic và ancol với tỉ lệ mol 1:10, có mặt  $H_2SO_4$  đậm đặc làm xúc tác. Cát dưới bột ancol, rửa nhiều lần bằng nước rồi chiết bằng ete. Trung hoà dung dịch chiết ra với ete bằng dung dịch  $Na_2CO_3$ , rửa lại dung dịch tách ra ở phía trên nhiều lần bằng nước đến trung tính. Làm khan nước, đuổi dung môi. Cát dưới áp suất thấp thu lấy phân đoạn theo [6]. Giai đoạn (4) được thực hiện theo [7].

Điều chế hidrazit N-thế của axit (-)-mentoxiaxetic (gd 5) theo 2 phương pháp chung sau:

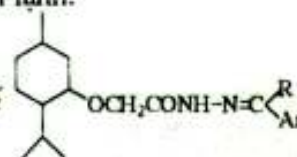
- Phương pháp 1: đun hồi lưu hỗn hợp với số mol bằng nhau gồm hidrazit và andehit hoặc xeton trong dung môi etanol khan trong thời gian từ 6-24 giờ. Sau khi để nguội lọc lấy kết tủa, kết tinh lại nhiều lần bằng dung môi thích hợp (etanol, hexan,...) tới khi đạt nhiệt độ nóng chảy ổn định.

- Phương pháp 2: làm tương tự như phương pháp 1, nhưng dung môi là toluen và có gắn bộ phận tách nước. Phương pháp này thu được hiệu suất cao hơn phương pháp trên.

## KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Một số dữ liệu về điều chế được trình bày ở bảng 1. Các hợp chất trung gian II, III điều chế được có hằng số vật lý phù hợp với tài liệu tham khảo [6]. Hợp chất IV, chúng tôi điều chế được ở dạng rất sánh, màu vàng nhạt, hoá rắn khi làm lạnh.

Bảng 1: Một số dữ kiện về điều chế các hidrazit N-thế



Hợp chất	R	Ar	Dạng bề ngoài tinh thể	Hiệu suất %	$[\alpha]_D^{28}$	$t_{nc}, ^\circ C$	Dung môi kết tinh
V	H	$C_6H_5$	màu trắng	52	-92,7	102-103	etanol+nước
VI	H	4- $CH_3OC_6H_4$	màu trắng	43	-46,2	84-85	hexan
VII	H	4- $(CH_3)_2NC_6H_4$	màu trắng	31	-41,7	106-107	hexan
VIII	H	4- $NO_2C_6H_4$	vàng nhạt	71	-59,6	119-120	etanol+nước
IX	H	3- $NO_2C_6H_4$	màu trắng	35	-48,9	124-125	Hexan
X	$CH_3$	$C_6H_5$	màu trắng	42	-68,0	117-118	Hexan
XI	$CH_3$	4- $CH_3OC_6H_4$	màu trắng	36	-51,9	89-91	Hexan
XII	$CH_3$	4- $BrC_6H_4$	màu trắng	55	-97,6	112-113	Hexan
XIII	$CH_3$	4- $NO_2C_6H_4$	màu trắng	61	-90,9	140-141	etanol+hexan
XIV	$CH_3$	3- $NO_2C_6H_4$	vàng nhạt	40	-99,5	114-116	etanol+hexan

Cấu tạo các hợp chất ở bảng 1 được xác định chủ yếu bằng các phương pháp phổ UV, IR,  $^1H$  NMR, MS và phân tích hàm lượng % nguyên tố.

Kết quả phân tích % nitơ đối với các hidrazit tiêu biểu phù hợp khá tốt với kết quả tính (xem bảng 2).

\* Thông báo chi tiết về phổ của các hidrazit N-thế tổng hợp được sẽ được công bố sau.

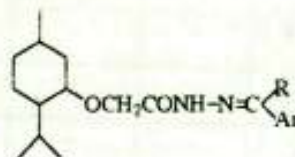


Nhìn chung, phổ UV của các hidrazit N-thế tổng hợp được có hai băng sóng chính với  $\epsilon \geq 10^4$  có liên quan đến sự chuyển mức electron  $\pi \rightarrow \pi^*$ ; vị trí cực đại của băng sóng dài biến đổi theo bản chất của R, Ar và chuyển về vùng có bước sóng lớn hơn so với andehit hoặc xeton ban đầu. Điều đó chứng tỏ mạch liên hợp được dài thêm và phản ứng(5) đã xảy ra.

Phổ hồng ngoại của các chất tổng hợp được có đầy đủ tín hiệu dao động đặc trưng cho các liên kết cơ bản trong phân tử như  $\nu_{C=O}$ ,  $\nu_{C-N}$ ,  $\nu_{N-H}$ ,  $\nu_{C-H}$ (vòng no)...(bảng 2). Điều này cũng xác nhận cấu tạo phân tử của các hidrazit N-thế.

Sự có mặt của các proton khác nhau trong phân tử hidrazit N-thế của axit (-)-mentoxiaxetic được xác nhận bằng các tín hiệu trên phổ cộng hưởng từ proton. Đó là  $\delta_{NH}$ ,  $\delta_{CH}$ ,  $\delta_{OCH_2CO}$ ,  $\delta_{CH_{\alpha\alpha}}$ ,  $\delta_{C-H}$  thơm...(xem bảng 2).

Bảng 2: Một số dữ liệu phổ của các hidrazit N-thế



R	Ar	%N		Phổ UV $\lambda_{max}$ (nm)	Phổ IR $\nu$ ( $cm^{-1}$ )		Phổ $^1H$ NMR $\delta$ (ppm)			Phổ khối lượng $M^+$
		Tính được	Đo được		$\nu_{N-H}$	$\nu_{C=O}$	$\delta_{NH}$	$\delta_{CH}$	$\delta_{OCH_2CO}$	
H	$C_6H_5$	-	-	283	3190	1687	-	-	-	316
H	4- $CH_3OC_6H_4$	-	-	291; 302	3186	1689	9,34	8,08	4,12	346
H	4-( $CH_3$ ) $_2NC_6H_4$	-	-	346	3185	1688	-	-	-	-
H	4- $NO_2C_6H_4$	11,63	11,47	321	3200	1690	9,62	8,38	4,15	361
H	3- $NO_2C_6H_4$	11,63	12,68	272	3190	1702	9,60	8,71	4,15	-
$CH_3$	$C_6H_5$	8,48	8,49	275	3193	1691	9,48	Vàng	4,20	330
$CH_3$	4- $CH_3OC_6H_4$	-	-	287	3373	1708	9,41	Vàng	4,20	-
$CH_3$	4- $BrC_6H_4$	6,84	6,16	282	3194	1696	9,48	Vàng	4,20	-
$CH_3$	4- $NO_2C_6H_4$	11,19	10,90	314	3193	1683	9,60	Vàng	4,19	-
$CH_3$	3- $NO_2C_6H_4$	11,19	10,04	268	3346	1700	-	-	-	-

Các kết quả khảo sát phổ khối lượng cho biết phân tử khối của các chất tổng hợp được có giá trị đúng như dự kiến; "quy tắc nitơ" được tuân thủ nghiêm ngặt. Ngoài ra, phổ MS còn cho phép nhận ra các mảnh ion chung và riêng của các hidrazit N-thế tổng hợp được.

Sau khi xác định đầy đủ cấu tạo của các chất tổng hợp được, chúng tôi đã thử thăm dò hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm đối với các chủng: vi khuẩn Gr(-) (E.Coli và P.Aeruginosa), vi khuẩn Gr(+) (B.Subtillis và S.Aureus), nấm mốc ( Asp.Niger và F.Oxisporum) và nấm men ( C.Albicans và S.Ceresiviae). Kết quả được trình bày trên bảng 3 cho thấy rằng các hidrazit được khảo sát hầu như đều có hoạt tính mạnh đối với các vi



khuẩn Gr(+); hoạt tính kháng khuẩn Gr(-) và kháng nấm được khảo sát có ba chất có hoạt tính khá mạnh, đó là hợp chất VI, XI, XIV.

số cũ

**Bảng 3: Hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm của hidrazit (-)-mentoxiaxetic N-thể**

Hợp chất	Nồng độ ức chế tối thiểu MIC( $\mu\text{g/ml}$ ) đối với các loại khuẩn và nấm							
	EC	PA	BS	SA	AN	FO	CA	SC
V	50	-	-	-	100	50	100	-
VI	100	-	12,5	12,5	-	-	-	-
VII	-	-	50	50	-	-	-	-
VIII	-	-	-	-	-	-	-	-
IX	-	-	-	-	-	-	-	-
X	-	-	-	-	-	-	-	-
XI	100	-	25	25	50	50	-	-
XII	-	-	50	50	-	-	-	-
XIII	-	-	100	100	-	-	-	-
XIV	-	-	12,5	12,5	-	-	-	-

Trong đó: EC = E.Coli; PA = D.Aeruginosa; BS = B.Subtillis; SA = S.Aureus;  
AN = Asp.Niger; FO = F.Oxysporum; CA = C.Albicans; SC = S. Ceresiviae.

## KẾT LUẬN

Đã tổng hợp được 10 hidrazit N-thể của axit (-)-mentoxiaxetic, tất cả đều chưa thấy trong tài liệu tham khảo. Cấu trúc các hợp chất này đã được xác định nhờ các phổ UV, IR, MS,  $^1\text{H}$  NMR và phân tích nguyên tố.

Một số chất tổng hợp được có tác dụng kháng khuẩn và kháng nấm mạnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Frankland and O'Sullivan, *J.Chem.Soc.*, **99**, 2325, 1911.
- [2] Lim, Han-Sen; Deng, Yi-Nuan, *Zhongguo Yiyao Gongye ZaZhi*, **29**(4), 184, 1998 (Theo Document type: *Journal CA Section: 24*(Alicyclic Compounds)).
- [3] *C.A.*, Vol. **43**, 1949, P.8100c
- [4] Vũ Ngọc Lộ, Đỗ Chung Võ, Nguyễn Mạnh Phan, Lê Thuý Mạnh, *Những cây tinh dầu Việt Nam. Khai thác - Chế biến - Ứng dụng*, Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật, Hà Nội 1996, trang 114-115.
- [5] *Organic Syntheses*, Collective Vol.3, p. 544-546.
- [6] *Dictionary of Organic Compounds*, Eds. J.Heilbron, H.M.Bunbury, London.
- [7] Nguyễn Văn Tông, Trần Quốc Sơn, Nguyễn Xuân Giang, *Tạp chí Hóa học*, **T21**, trang 8-12, 1983.