

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM HÀ NỘI**

-----*-----

HOÀNG THỊ TUYẾT LAN

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP, CẤU TRÚC, TÍNH CHẤT
CỦA MỘT SỐ OXADIAZOLE VÀ TRIAZOLE
TỪ EUGENOL**

**Chuyên ngành: Hóa học hữu cơ
Mã số: 62.44.27.01**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

Hà Nội -2010

Công trình được hoàn thành tại:
Bộ môn Hóa Hữu cơ - Khoa Hóa học - Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

Người hướng dẫn khoa học: **GS.TS. Nguyễn Hữu Đĩnh**
TS. Phạm Văn Hoan

Phản biện 1: GS.TS. Trần Mạnh Bình

Trường Đại học Dược Hà Nội

Phản biện 2: GS.TSKH. Nguyễn Đình Triệu

Trường ĐH KHTN - ĐHQG Hà Nội

Phản biện 3: PGS.TS. Nguyễn Đăng Quang

Trường Đại học Bách khoa Hà Nội

**Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
hợp tại Trường Đại học Sư phạm Hà Nội.**

Vào hồi: giờ ngày tháng năm 2010

Có thể tìm hiểu luận án tại: Thư viện Quốc gia

Thư viện Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ

1. Phạm Văn Hoan, Hoàng Thị Tuyết Lan, Lê Xuân Quế (2007). “*Nghiên cứu khả năng ức chế ăn mòn kim loại của dẫn xuất eugenol bằng phương pháp điện hóa*”. Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học. Tập 12 (4), Tr.72-76.
2. Hoàng Thị Tuyết Lan, Lê Thị Luyên, Nguyễn Thị Hiền, Nguyễn Hữu Đĩnh (2007). “*Nghiên cứu dãy hidrazon dẫn xuất của axit isoeugenoxiactic*”. Tuyển tập các công trình Hội nghị khoa học và công nghệ Hóa hữu cơ toàn quốc lần thứ tư, Tr.145-149.
3. Hoàng Đình Xuân, Hoàng Thị Tuyết Lan, Nguyễn Hữu Đĩnh (2007), “*Tổng hợp cấu trúc một số hidrazon dẫn xuất của axit isoeugenoxiactic*”, Tạp chí khoa học, Trường Đại học Sư Phạm Hà Nội, số (1), tr. 25-29.
4. Nguyễn Hữu Đĩnh, Hoàng Thị Tuyết Lan, Lê Thị Luyên, (2008). “*Cấu trúc dãy hidrazit-hidrazon dẫn xuất của axit isoeugenoxiactic*”. Tạp chí Hóa Học. Tập 46 (5), Tr. 605-609.
5. Hoàng Thị Tuyết Lan, Dương Ngọc Toàn, Nguyễn Hữu Đĩnh, (2009) “*Tổng hợp một số hidrazit-hidrazon chứa vòng furoxan đi từ axit isoeugenoxiactic*”. Tạp chí Hóa Học, Tập 47 (2A), tr. 105-109.
6. Nguyễn Hiền, Hoàng Thị Tuyết Lan, Phạm Văn Hoan, Nguyễn Hữu Đĩnh (2009). “*Một số hợp chất chứa dị vòng ngưng kết 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole tổng hợp từ eugenol*”. Tạp chí Hóa học, Tập 47 (2A), tr. 100-104.
7. Nguyễn Hữu Đĩnh, Hoàng Thị Tuyết Lan, Phạm Văn Hoan, Nguyễn Thị Hiền (2009). “*Nghiên cứu sự tạo vòng furoxan từ nhánh allyl của axit eugenoxiactic*”. Tạp chí Hóa Học, Tập 47 (3), tr. 277-281.
8. Nguyễn Hữu Đĩnh, Hoàng Thị Tuyết Lan (2009). “*Phân tích phổ ^{13}C NMR của dãy hidrazon chứa vòng fuoxan đi từ axit isoeugenoxiactic*”. Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học. Tập 14 (1), tr. 57-61.
9. Nguyễn Hữu Đĩnh, Hoàng Thị Tuyết Lan, Phạm Văn Hoan (2009), “*Chuyển vị H tới N, O và S qua trạng thái chuyển tiếp vòng 4 hoặc 5 cạnh trong phản ứng phân mảnh ở phổ EI MS*”. Tạp chí Hóa Học, Tập 47 (4), tr.438-442.

10. Nguyễn Hữu Đĩnh, Hoàng Thị Tuyết Lan (2009), “*Phân tích cấu trúc dãy hiđrazit-hiđrazon chứa vòng furoxan gắn với vòng benzen nhờ phổ NMR*”, Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học. Tập 14, (4), tr. 28-34.
11. Hoàng Thị Tuyết Lan, Nguyễn Hữu Đĩnh (2009) “*Tổng hợp và cấu trúc dãy hiđrazon chứa vòng furoxan đi từ axit isoeugenoxiactic*”. Tạp chí Hóa học, Tập 47 (6), tr. 720-724.
12. Hoàng Thị Tuyết Lan, Phạm Trọng Thịnh, Nguyễn Hữu Đĩnh (2010) “*Tổng hợp và cấu trúc một số hợp chất azo chứa vòng furoxan đi từ axit iso eugenoxiactic*”. Tạp chí Hóa học, Tập 48 (4B), tr. 36-40.
13. Nguyen Huu Dinh, Hoang Thi Tuyen Lan, Nguyen Thi Hien, Pham Van Hoan (2010) “*Structural and NMR spectroscopic characteristics of hydrazide-hydrazones derived from isoeugenoxiacetic acid*”, Spectrochimica acta part A: Molecular and Biomolecular spectroscopy. (Đã nhận đăng).

MỞ ĐẦU

1. Lý do chọn đề tài

Từ lâu trong dân gian, người ta đã dùng cây hương nhu làm thuốc chữa các bệnh cảm cúm, sốt, nhức đầu, hôi miệng, đau bụng, miệng nôn... Tinh dầu hương nhu là thành phần không thể thiếu trong việc chế dầu cao “Sao vàng”. Eugenol (thành phần chính của tinh dầu hương nhu) không những được sử dụng trong sản xuất hương liệu mà còn được sử dụng nhiều trong sản xuất dược liệu do nó có hoạt tính sinh học cao mà lại hầu như không độc hại với cơ thể. Người ta đã tìm ra nhiều dẫn xuất của eugenol, trong số đó có những hợp chất đã trở thành những sản phẩm quý được sử dụng trong nông nghiệp như O-metyl eugenol làm chất dụ dẫn ruồi vàng hại cam, trong công nghiệp thực phẩm như vanilin làm hương liệu để sản xuất bánh, kẹo. Nhiều dẫn xuất của eugenol có hoạt tính sinh học cao đã được sử dụng trong y học.

Trong những năm gần đây hóa học các hợp chất dị vòng ngày càng phát triển mạnh mẽ và đã tạo ra nhiều hợp chất có ứng dụng trong thực tiễn, đặc biệt là trong y dược.

Trong hóa học dị vòng, với cấu tạo khá đặc biệt các hợp chất chứa vòng 1,2,5-oxadiazole-2-oxit (thường gọi là vòng furoxan) và các hợp chất chứa vòng 1,2,4-triazole được coi là đối tượng tốt để nghiên cứu về mặt lí thuyết cũng như ứng dụng thực tiễn. Một số hợp chất chứa các dị vòng trên có khả năng kháng nấm, diệt vi khuẩn và có tác dụng đối với hệ thống thần kinh điều khiển co giãn mạch máu. Đặc biệt, các furoxan là các chất giải phóng nitơ oxit (NO) trong điều kiện sinh lý (giống như glyxeryl trinitrat hoặc natri nitroprusside đã được dùng trong trị liệu bệnh tim mạch), có tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu.

Tổng hợp các hợp chất mới trên cơ sở các hợp chất thiên nhiên đã tạo ra được nhiều dược phẩm, nông dược được sử dụng rộng rãi trong y học và nông nghiệp. Ngày nay, mỗi khi có những chứng bệnh mới lạ người ta vẫn thường tìm đến các hợp chất thiên nhiên hoặc dẫn xuất của chúng (chẳng hạn để chế thuốc Tamiflu trị H5N1 người ta đã xuất phát từ axit shikimic tách từ quả hồi), mỗi khi có những chủng vi trùng, sâu bệnh nhờn thuốc, kháng thuốc, các nhà hóa học lại phải tổng hợp ra các hoạt chất mới.

Như đã biết, nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học cao được ứng dụng rộng rãi trong y dược có cấu tạo gồm nhân dị vòng liên kết với nhân thơm đồng vòng (nói gọn là “dị vòng kết hợp với đồng vòng”). Tiêu biểu nhất là các penixilin, phân tử gồm lactam 4 cạnh ghép với vòng 5 cạnh, liên kết bởi nhóm NH-CO với vòng benzen chứa những nhóm thế khác nhau. Phổ biến trong nhiều dãy ancaloit là cấu trúc gồm dị vòng chứa nitơ liên kết với hợp phần gồm nhân benzen chứa các nhóm thế như OH, OCH₂O, OCH₃.

Theo hướng nghiên cứu “Tổng hợp những hợp chất theo kiểu dị vòng kết hợp với đồng vòng”, chúng tôi chọn đề tài **“Nghiên cứu tổng hợp, cấu trúc, tính chất một số oxadiazole và triazole từ eugenol”**.

Trong số các oxadiazole chúng tôi nghiên cứu loại 1,2,5-oxadiazole-2-oxit, nó có tên thông thường là furoxan. Vì vậy trong luận án này chúng tôi thường chỉ dùng tên ngắn gọn đó.

2. Mục đích của luận án

1. Tổng hợp một số hợp chất thuộc loại nitro, amino, hidrazit-hidrazon, azo, azometin chứa vòng furoxan hoặc triazole gắn với gốc thơm của axit eugenoxiacetic.

2. Nghiên cứu mối liên quan giữa cấu trúc của các hợp chất tổng hợp với tính chất phổ của chúng, qua đó cung cấp những dữ liệu về phổ có ích cho việc nghiên cứu các hợp chất phức tạp chứa dị vòng.

3. Thăm dò hoạt tính sinh học của một số hợp chất tổng hợp được nhằm tìm kiếm những hợp chất có hoạt tính sinh học cao.

3. Phương pháp nghiên cứu

Các hợp chất được tổng hợp theo các phương pháp chung có sự cải tiến và vận dụng thích hợp vào các trường hợp cụ thể. Sau khi tinh chế bằng phương pháp kết tinh đến nhiệt độ nóng chảy ổn định, tiến hành ghi và phân tích phổ (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HSQC, HMBC, NOESY, MS) để xác định cấu trúc và mối quan hệ giữa cấu trúc và tính chất.

Hoạt tính kháng vi sinh vật của một số chất được thử nghiệm trên một số vi khuẩn Gram (+), vi khuẩn Gram (-), nấm men và nấm mốc. Hoạt tính độc tế bào được thử nghiệm với dòng tế bào KB (ung thu biểu mô). Hoạt tính chống oxi hóa thử với enzym peroxydaza máu người. Thăm dò khả năng ức chế ăn mòn kim loại (thép CT3) theo phương pháp đo đường cong phân cực và phương pháp tổng trở điện hóa.

3. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu

Xuất phát từ eugenol, thành phần chính của tinh dầu hương nhu (một cây dược liệu phổ biến ở Việt Nam), tổng hợp ra axit isoeugenoxiacetic. Từ axit này tổng hợp ra các hợp chất chứa nitơ loại hidrazit-hidrazon, 1,2,5-oxadiazole-2-oxit (furoxan) và triazole. Nghiên cứu cấu trúc, tính chất và thăm dò hoạt tính sinh học của các hợp chất tổng hợp được.

4. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài nghiên cứu

Tinh dầu hương nhu đã được sử dụng để cung cấp eugenol làm chất đầu cho sản xuất dược phẩm và mỹ phẩm. Việc chuyển hóa eugenol thành các hợp chất đồng vòng, dị vòng chứa nitơ đồng thời nghiên cứu tính chất phổ và cấu trúc của chúng sẽ tạo ra những hợp chất mới và đóng góp những dữ liệu có ích cho việc nghiên cứu hóa học dị vòng. Việc tổng hợp những hợp chất chứa dị vòng gắn với phần đồng vòng

của eugenol sẽ tạo ra các hợp chất có hoạt tính sinh học cao, có triển vọng sử dụng trong y dược, do đó góp phần làm tăng giá trị của cây hương nhu ở Việt Nam.

5. Những đóng góp mới của luận án

5.1. Tổng hợp axit isoeugenoxiacetic theo phương pháp mới bằng cách đồng phân hóa axit eugenoxiacetic thay cho việc đồng phân hóa eugenol. Phương pháp này vừa dễ tiến hành lại cho hiệu suất cao hơn. Đã tìm được phương pháp thích hợp tạo vòng furoxan từ nhánh prop-1-enyl của axit isoeugenoxiacetic. Đã tổng hợp được 99 chất chưa thấy mô tả trong các tài liệu tham khảo. Cấu trúc của các hợp chất mới đã được xác định nhờ phối hợp các phương pháp phổ IR, UV, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HSQC, HMBC, NOESY và MS.

5.2. Đã rút ra một số nhận xét có tính hệ thống như sau: Nhóm furoxan-4-yl là một nhóm hút electron và gây ra sự chắn mạnh đối với các nhóm thế đính vào vị trí 4 và vị trí 3. Phản ứng ngưng tụ hidrazit với andehit thường tạo ra hidrazit-hidrazon với nhóm $\text{N}=\text{CH}-\text{Ar}$ ở cấu hình E (*anti*). Trong dung dịch các hidrazit-hidrazon mà H của nhóm NH hidrazit có thể tạo được liên kết hydro nội phân tử thì thường tồn tại dưới dạng 2 đồng phân cấu dạng *syn* và *anti* ở liên kết đơn C(O)-NH.

5.3. Trong số 24 hợp chất được thăm dò hoạt tính kháng vi sinh vật có 5 chất thể hiện khả năng kìm hãm sự phát triển của vi sinh vật. Trong số 10 chất thử độc tính tế bào thì 4 chất thể hiện khả năng kìm hãm sự phát triển tế bào ung thư biểu mô. Trong số 11 chất thử hoạt tính chống oxi hóa thì 5 chất có khả năng chống oxi hóa. Kết quả thăm dò khả năng ức chế ăn mòn kim loại của 12 chất theo phương pháp đo đường cong phân cực và phương pháp tổng trở điện hoá cho thấy 9 chất có khả năng ức chế ăn mòn kim loại trong dung dịch HCl 0,02 M theo hai phương pháp trên.

5. Bộ cục của luận án

Luận án gồm 150 trang đánh máy với 53 bảng, 27 hình vẽ và sơ đồ. Phân bố cụ thể như sau: Mở đầu: 03 trang; Tổng quan: 25 trang; Thực nghiệm: 15 trang; Kết quả và bàn luận 93 trang; Kết luận: 02 trang; Danh mục công trình của tác giả: 02 trang; Tài liệu tham khảo: 15 trang. Ngoài ra còn có phần Phụ lục gồm một số bảng số liệu thực nghiệm và các phổ đồ.

Chương 1: TỔNG QUAN

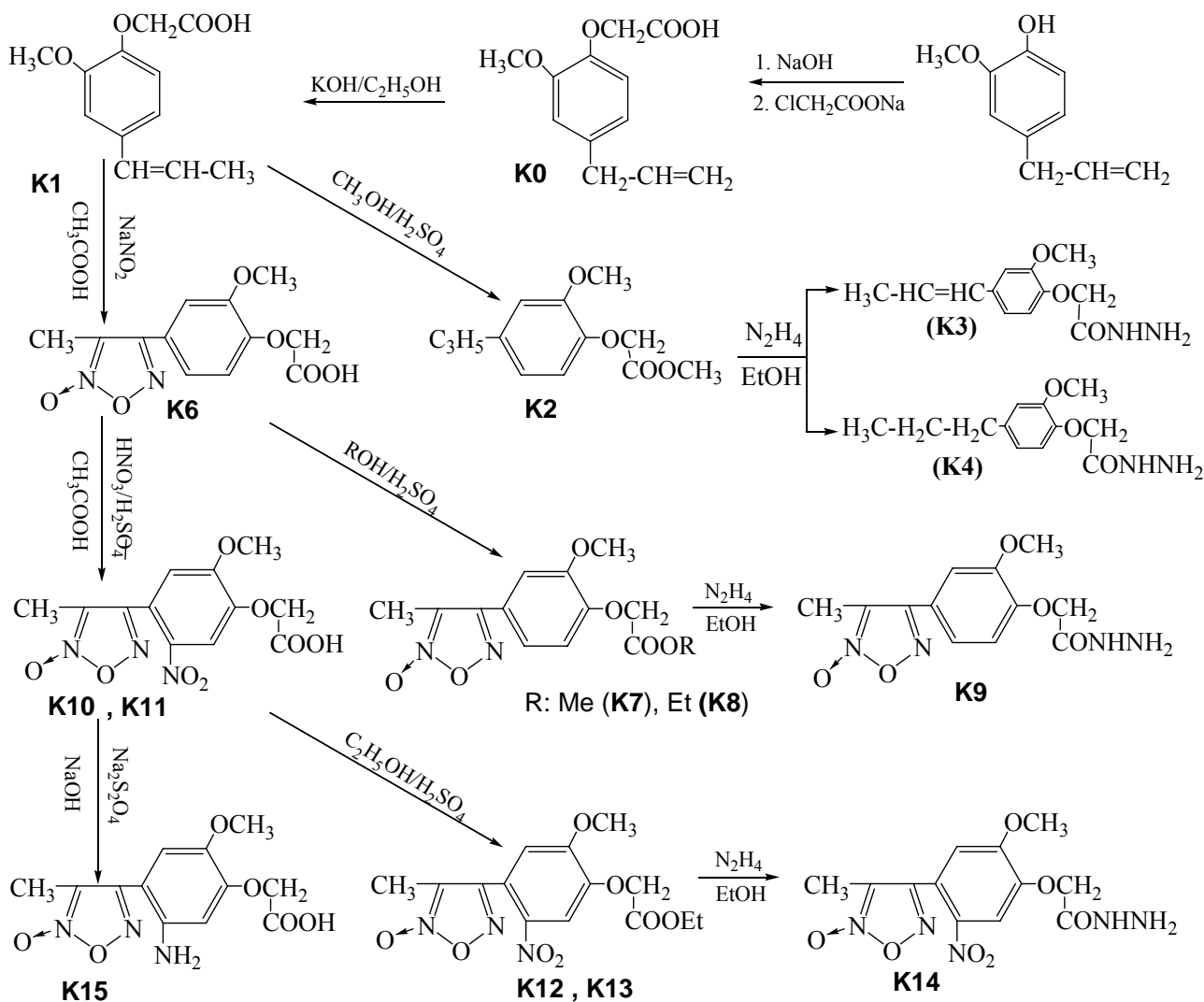
Đã tổng kết tài liệu về tình hình nghiên cứu eugenol và dẫn xuất của eugenol, hợp chất chứa dị vòng furoxan và triazole.

Kết quả tổng quan cho thấy hợp chất chứa dị vòng furoxan và triazole tổng hợp từ eugenol còn ít được nghiên cứu.

Chương 2: THỰC NGHIỆM

2.1. Tổng hợp một số chất đầu (K0-K15)

Các chất dãy K được tổng hợp theo sơ đồ ở hình 2.1.



Hình 2.1: Sơ đồ tổng hợp dãy K (K0-K15)

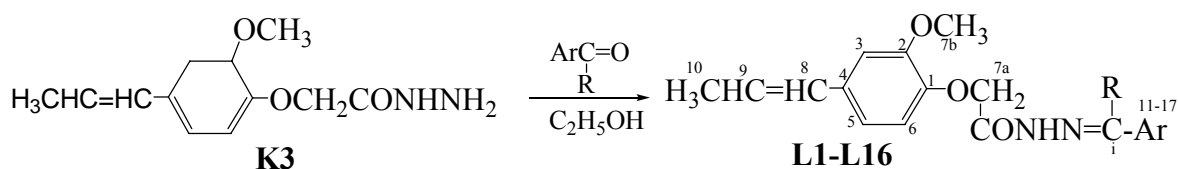
Kết quả tổng hợp các hợp chất dãy K được dẫn ra ở bảng 3.2.

Bảng 3.2: Kết quả tổng hợp các chất dãy K

KH	Dmkt	t_{nc} , ($^{\circ}C$)	HS, (%)	KH	Dmkt	t_{nc} , ($^{\circ}C$)	HS, (%)
K1	Etanol:Nước	112-113	80	K8	Etanol: Nước	120-121	65
K2	Etanol: Nước	65	69	K9	Etanol: Nước	159-160	60
K3	Etanol: Nước	137-138	70	K10	Etanol: Nước	207-208	63
K4	Etanol: Nước	130-131	72	K11	Etanol: Nước	180	60
K5	Etanol: Nước	184-185	40	K12	Etanol: Nước	131-132	62
K6	Etanol: Nước	145- 146	62	K13	Etanol: Nước	97-98	63
K7	Etanol: Nước	117-118	35	K14	DMF: Nước	212-213	67
-	-	-	-	K15	Etanol	180-181	43

2.2. TỔNG HỢP MỘT SỐ HIDRAZIT-HIDRAZON DÃY L, M, N

2.2.1. Tổng hợp một số hidrazit-hidrazon từ isoeugenoxiacetylhidrazin (Dãy L)

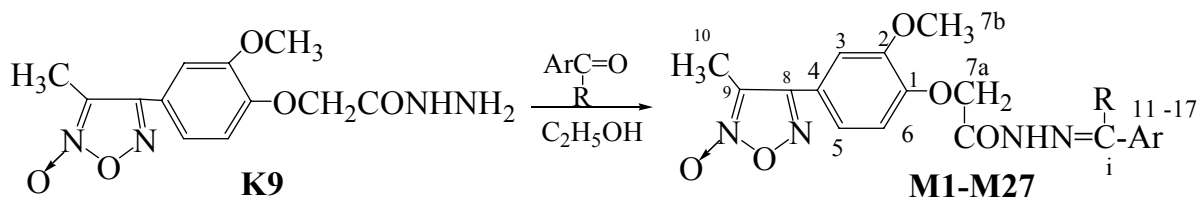


R: H; Ar: C₆H₅ (L1); 4-CH₃C₆H₄ (L2); 4-FC₆H₄ (L3); 2-ClC₆H₄ (L4); 4-ClC₆H₄ (L5); 4-BrC₆H₄ (L6); 3-CH₃OC₆H₄ (L7); 3,4-OCH₂OC₆H₃ (L8); 3-CH₃O-4-OHC₆H₃ (L9); 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (L10); 2-O₂NC₆H₄ (L11); 3-O₂NC₆H₄ (L12), 4-O₂NC₆H₄ (L13); 3-piridyl (L14); 2-furyl (K15); R: CH₃; Ar: 4-CH₃C₆H₄ (L16)

Bảng 3.3: Kết quả tổng hợp các chất dãy L

KH	Dmkt	t _{nc} , (°C)	HS, (%)	KH	Dmkt	t _{nc} , (°C)	HS, (%)
L1	Etanol:Nước	110	55	L9	Etanol: Nước	185-186	73
L2	Etanol: Nước	151-152	53	L10	Etanol: Nước	148-149	57
L3	Etanol: Nước	150	60	L11	DMF: Nước	166	65
L4	Etanol: Nước	171-172	75	L12	DMF: Nước	105	66
L5	Etanol: Nước	213-214	72	L13	DMF: Nước	180	68
L6	Etanol: Nước	152-153	67	L14	DMF: Nước	121-122	61
L7	Etanol: Nước	92	52	L15	DMF: Nước	143-144	60
L8	Etanol: Nước	155-156	63	L16	DMF: Nước	144-145	57

2.2.2. Tổng hợp một số hidrazit-hidrazon từ 2-metoxi-4-(3-metylfuroxan-4-yl) phenoxiaxytylhidrazin (dãy M)



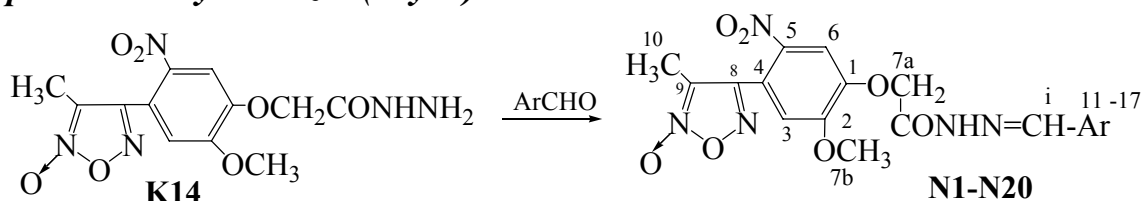
R: H; Ar: C₆H₅ (M1); 2-CH₃C₆H₄ (M2); 4-CH₃C₆H₄ (M3); 2-ClC₆H₄ (M4); 4-ClC₆H₄ (M5); 4-BrC₆H₄ (M6); 3-CH₃OC₆H₄ (M7); 4-CH₃OC₆H₄ (M8); 3,4-OCH₂OC₆H₃ (M9); 3-CH₃O-4-OHC₆H₃ (M10); 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (M11); 2-OHC₆H₄ (M12); 3-OHC₆H₄ (M13); 4-OHC₆H₄ (M14); 2,4-(OH)₂C₆H₃ (M15); 2-O₂NC₆H₄ (M16); 3-O₂NC₆H₄ (M17), 4-O₂NC₆H₄ (M18); 3-piridyl (M19); 2-piroyl (M20); 2-furyl (M21); Indol-3-yl (M22); R: CH₃; Ar: C₆H₅ (M23); 4-BrC₆H₄ (M24); 2-OHC₆H₄ (M25); 3-NO₂C₆H₄ (M26), 4-NO₂C₆H₄ (M27)

Bảng 3.4: Kết quả tổng hợp các chất dãy M

KH	Dmkt	t _{nc} , (°C)	HS, (%)	KH	Dmkt	t _{nc} , (°C)	HS, (%)
M1	Etanol:Nước	155-156	55	M14	DMF:Nước	210	59
M2	DMF:Nước	167	68	M15	DMF:Nước	240	60
M3	Etanol: Nước	171-172	69	M16	Đioxan: nước	120	70
M4	Đioxan:Nước	161	71	M17	Etanol DMF	132-133	71
M5	Etanol:Nước	129-130	67	M18	Đioxan Nước	214-215	73
M6	Etanol: Nước	139-140	59	M19	Etanol:Nước	143	50
M7	Etanol:Nước	165	56	M20	Etanol:Nước	124-125	32

M8	DMF:Nước	152-153	61	M21	DMF:Nước	144	75
M9	Đioxan:Nước	197-198	72	M22	Etanol: Nước	237	63
M10	Đioxan:Nước	174	69	M23	Etanol: Nước	201	55
M11	DMF:Nước	212	65	M24	DMF:Nước	224-225	45
M12	DMF:Nước	227	72	M25	DMF:Nước	240	62
M13	Đioxan:Nước	223-224	68	M26	DMF:Nước	214	74
-	-	-	-	M27	DMSO:Nước	250	72

2.2.3. Tổng hợp một số hidrazit-hidrazon từ 2-metoxi-4-(3-metylfuroxan-4-yl)-5-nitrophenoxiaxetylhidrazin (dãy N)



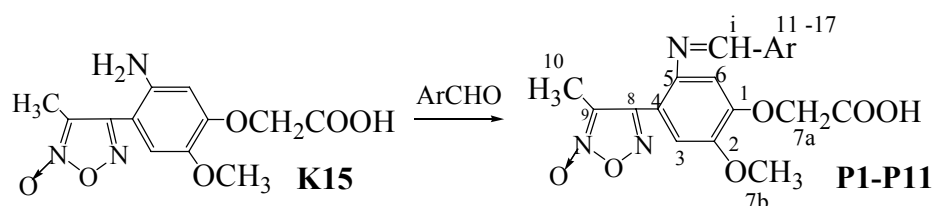
Ar: C₆H₅ (N1); 2-CH₃C₆H₄ (N2); 4-CH₃C₆H₄ (N3); 2-ClC₆H₄ (N4); 4-ClC₆H₄ (N5); 3-CH₃OC₆H₄ (N6); 4-CH₃O C₆H₄ (N7); 3,4-OCH₂OC₆H₃ (N8); 3-CH₃O-4-OHC₆H₃ (N9); 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (N10); 2-OHC₆H₄ (N11); 3-OHC₆H₄ (N12); 4-OHC₆H₄ (N13); 2,4-(OH)₂C₆H₃ (N14); 2-O₂NC₆H₄ (N15); 3-O₂NC₆H₄ (N16); 4-O₂NC₆H₄ (N17); 3-piridyl (N18); 2-furyl (N19); Indol-3-yl (N20).

Bảng 3.5: Kết quả tổng hợp các chất dãy N

KH	Dmkt	t _{nc} , (°C)	HS, (%)	KH	Dmkt	t _{nc} , (°C)	HS, (%)
N1	DMF:Nước	214-215	58	N11	DMF:Nước	198-199	74
N2	DMF:Nước	197	69	N12	Đioxan:Nước	227-228	69
N3	Đioxan:Etanol	206	69	N13	DMF:Nước	230-231	53
N4	DMF:Etanol	209-210	72	N14	DMF:Nước	240-241	63
N5	Etanol:Nước	207-208	75	N15	Đioxan:Nước	213	78
N6	Đioxan:Nước	199	57	N16	DMF:Nước	202	71
N7	Đioxan:Nước	215-216	54	N17	Đioxan:Nước	228	78
N8	DMSO: Nước	226-227	70	N18	DMF:Nước	229-230	59
N9	Etanol:Nước	175-176	65	N19	DMF:Etanol	223-224	77
N10	Đioxan:Nước	209	66	N20	Etanol:Nước	242-243	63

2.3. TỔNG HỢP MỘT SỐ HỢP CHẤT AZOMETIN VÀ AZO CHỨA VÒNG FUROXAN

2.3.1. Tổng hợp một số hợp chất azometin chứa vòng furoxan (dãy P)

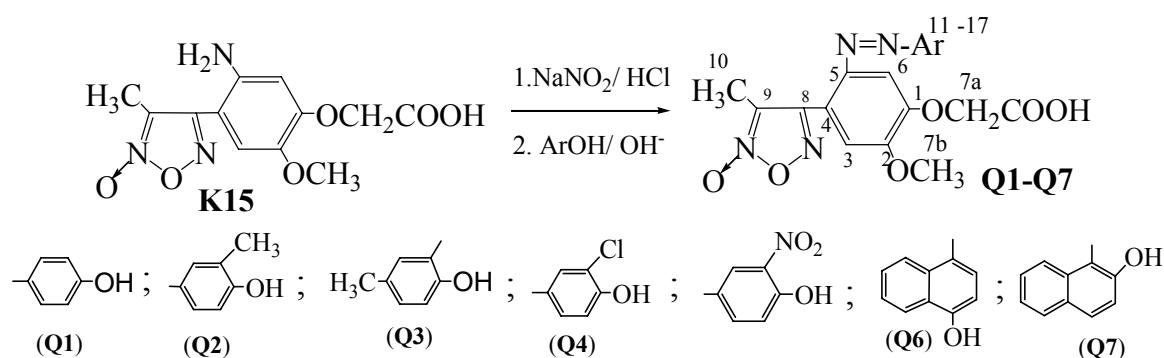


Ar: 2-CH₃C₆H₄ (**P1**); 2-ClC₆H₄ (**P2**); 4-ClC₆H₄ (**P3**); 3-CH₃OC₆H₄ (**P4**); 4-CH₃OC₆H₄ (**P5**); 3,4-OCH₂OC₆H₃ (**P6**); 2,4-(OH)₂C₆H₃ (**P7**); 2-O₂NC₆H₄ (**P8**); 3-O₂NC₆H₄ (**P9**), 4-O₂NC₆H₄ (**P10**); 3-piridyl (**P11**).

Bảng 3.6: Kết quả tổng hợp các chất dãy P

KH	Dmkt	t _{nc} , (°C)	HS, (%)	KH	Dmkt	t _{nc} , (°C)	HS, (%)
P1	Etanol:Nước	126-127	45	P6	Etanol:Nước	182-183	54
P2	DMF:Etanol	182	59	P7	Etanol:Nước	235-236	60
P3	Etanol:Nước	172-173	52	P8	DMF:Nước	210-211	68
P4	Etanol:Nước	189-190	57	P9	DMF:Nước	206-207	65
P5	Etanol:Nước	199	60	P10	DMF:Nước	221	69
-	-	-	-	P11	Etanol	141-142	45

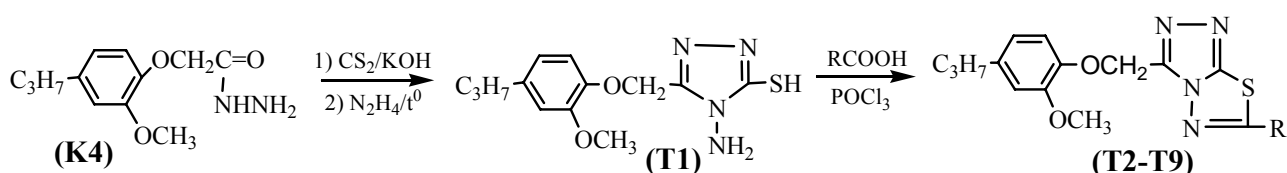
2.3.2. Tổng hợp một số hợp chất azo chứa vòng furoxan (dãy Q)



Bảng 3.7: Kết quả tổng hợp các chất dãy Q

KH	Dmkt	t _{nc} , (°C)	HS, (%)	KH	Dmkt	t _{nc} , (°C)	HS, (%)
Q1	Etanol	191-192	46	Q4	Etanol	186-187	54
Q2	Etanol	190-191	56	Q5	Đioxan:Nước	226-227	67
Q3	Đioxan:Etanol	183	55	Q6	Etanol:Nước	244-245	90
				Q7	Etanol:Nước	235-236	90

2.4. TỔNG HỢP MỘT SỐ HỢP CHẤT CHỨA DỊ VÒNG TRIAZOLE



R: H (**T2**); C₆H₄ (**T3**); 3-O₂NC₆H₄ (**T4**); 4-O₂NC₆H₄ (**T5**); 4-H₂NC₆H₄ (**T6**);

3, 5 -(O₂N)₂C₆H₃ (**T7**); 3, 4 -(CH₃O)₂C₆H₃ (**T8**); 2-quinolyl (**T9**).

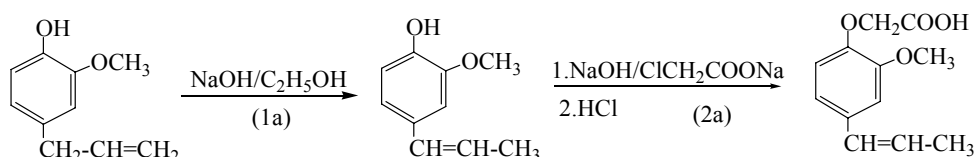
Bảng 3.8. Kết quả tổng hợp các hợp chất dãy T

KH	Dmkt	t _{nc} , (°C)	HS, (%)	KH	Dmkt	t _{nc} , (°C)	HS, (%)
T1	EtOH : H ₂ O	127-128	60	T5	EtOH : DMF	123,5	70
T2	EtOH	111-112	20	T6	EtOH	185-186	65
T3	EtOH : DMF	123	50	T7	EtOH : DMF	198-199	79
T4	EtOH : DMF	128 - 129	60	T8	EtOH	142	49
				T9	EtOH : DMF	153	84

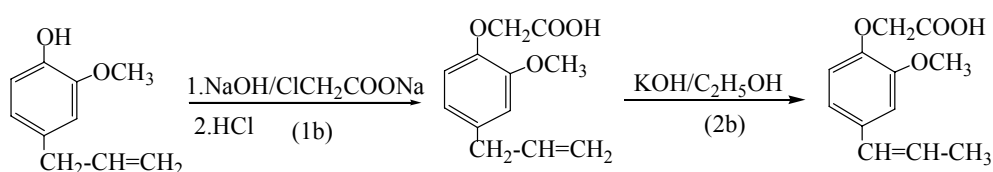
Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. TỔNG HỢP CÁC CHẤT

Kết quả tổng hợp các chất được tóm tắt trong các bảng 3.2 - 3.8 ở mục 3.1. Trên cơ sở các phương pháp truyền thống đã cải tiến và tìm tòi được các phương pháp mới thích hợp cho việc tổng hợp nhiều dãy hợp chất dị vòng từ axit eugenoxiaetic. Thí dụ, các tác giả trước tiên hành tổng hợp axit isoeugenoxiaetic theo sơ đồ sau, hiệu suất của quá trình là 46 %.



Chúng tôi tổng hợp theo sơ đồ:

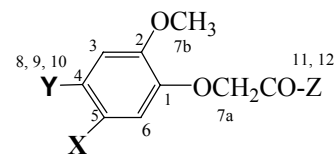


Theo phương pháp tổng hợp này chỉ phải đun cách thủy, không cần thực hiện ở nhiệt độ cao, không phải cất áp suất thấp phức tạp lại cho hiệu suất cao hơn (60%).

3.2. TÍNH CHẤT PHỔ VÀ CẤU TRÚC CỦA CÁC HỢP CHẤT DÃY K

Các vân hấp thụ đặc trưng cho các nhóm nguyên tử chính trên phổ IR của các hợp chất K1 - K15 được liệt kê ở bảng 3.9 trong luận án. Kết quả phân tích phổ ¹H NMR, ¹³C NMR của các hợp chất dãy K được tóm tắt ở các bảng 3.10, 3.11.

Bảng 3.10: Tín hiệu cộng hưởng ¹H NMR ở các hợp chất dãy K, δ (ppm), J(Hz)



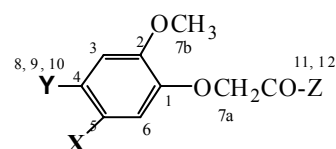
KH	H3	H5	H6	H7a	H7b	H10	H khác
K1	7,01; d J: 8	6,82; dd J: 8; 2	6,77; d J: 8	4,62; s	3,77; s	1,82; dd J: 6,5; 1,5	H8: 6,32; dd; :16; 1,5; H9: 6,16; dq; J:16; 1,5
K5	7,02; d J: 2	6,83 dd J: 8; 2	6,90; d J: 8	4,55; s	3,78; s	1,82; d J: 1,5	H8: 6,32; d; J: 16 H9: 6,20; m; J: 6,5
K6	7,32; d J: 2	7,28; dd J: 8; 2	7,05; d J: 8	4,78; s	3,85; s	2,31; s	-
K7	7,34; d J: 2	7,27 dd; J: 8,5; 2	7,08; d J: 8	4,90; s	3,86; s	2,31; s	H11: 3,70

K8	7,33; d J: 2	7,27 dd J: 8; 2	7,10; d J: 8,5	4,90; s	3,85; s	2,31; s	H11: 4,18; q; J: 7 H12: 1,22; t; J: 7
K9	7,33; d J: 2	7,33; d J: 2	7,10; d J: 8,5	4,58; s	3,85; s	2,31; s	NH: 9,23; s NH ₂ : 4,35; s
K10	7,43; s	-	7,85; s	4,97; s	3,96; s	2,02; s	-
K11	-	-	8,35; s	5,19; s	4,13; s	2,10; s	-
K12	7,44; s	-	7,88; s	5,06; s	3,96; s	2,02; s	H11:4,21; q; J: 7; H12: 1,23; t; J: 7
K13	-	-	8,35; s	5,28; s	4,16; s	2,10; s	H11: 4,24; q; J: 7 H12: 1,26; t; J: 7
K14	7,42; s	-	7,90; s	4,74; s	3,96; s	2,01; s	NH: 9,35; s NH ₂ : 4,37; s
K15	6,80; s	-	6,36; s	4,38; s	3,69; s	2,16; s	NH ₂ : 5,29

Việc phân tích phổ NMR cho thấy: Việc tạo vòng furoxan từ nhánh prop-1-enyl thực hiện được với axit cacboxylic và este nhưng không thực hiện được với hidrazit; Nhóm N-oxit furoxan ở gần nhóm methyl; nhóm furoxanyl không giữ vai trò định hướng trong phản ứng nitro hóa và không bị khử bởi natri dithionit trong môi trường kiềm.

Các hợp chất **K2 ÷ K15** có thể dùng làm chất đầu để tổng hợp các dãy hợp chất chứa vòng furoxan.

Bảng 3.11:
Tín hiệu ¹³C NMR của các hợp chất dãy K



KH	C1 C2	C3 C4	C5 C6	C7a C7b	C8 C9	C10 CO	C11 C12
K1	146,37 148,99	109,40 130,52	118,32 113,32	65,14 55,53	131,29 123,61	18,14 170,24	-
K4	145,39 149,08	112,64 136,27	119,98 114,86	67,48 55,48	36,89 24,18	13,62 166,74	-
K5	146,64 149,29	109,35 131,87	118,32 114,62	67,20 55,26	130,47 123,88	18,14 166,65	-
K6	149,49 149,17	110,97 119,18	120,52 113,17	64,82 55,78	156,98 112,91	8,98 169,78	-
K7	149,26 149,20	111,44 119,49	120,50 113,45	65,98 55,80	156,95 112,91	8,97 168,85	51,83
K8	149,31 149,24	111,02 119,48	120,48 113,49	65,09 55,80	156,92 112,88	8,96 168,35	60,70 13,99
K9	149,72 149,39	110,92 119,47	120,56 113,78	66,94 55,79	156,97 112,90	8,97 166,30	-
K10	148,74 153,43	114,59 114,87	139,95 109,71	65,35 56,85	156,34 113,71	7,61 169,37	-
K11	153,85 145,28	144,99 106,42	142,42 113,64	66,40 62,82	151,61 113,86	7,20 168,86	-
K12	148,50 153,44	114,66 115,06	139,93 110,12	65,56 56,85	156,22 113,62	7,56 167,91	60,89 13,97
K13	153,58 145,28	144,89 106,58	142,37 113,80	66,54 61,19	151,50 113,74	7,13 167,35	62,81 13,93
K14	149,01 153,64	114,58 115,05	139,91 110,27	67,13 56,85	156,32 113,65	7,57 165,77	-
K15	151,23 140,12	113,62 100,00	142,44 101,08	66,20 56,48	157,04 113,85	9,10 170,05	-

3.3. TÍNH CHẤT PHỔ VÀ CẤU TRÚC CỦA HIDRAZIT-HIDRAZON DÃY L, M, N.

Các vân hấp thụ chính trên phổ hồng ngoại của các hợp chất hidrazit-hidrazon dãy L, M, N được liệt kê ở các bảng 3.12; 3.13; 3.14. Kết quả quy kết các tín hiệu ^1H NMR và ^{13}C NMR được trình bày ở các bảng 3.16 ÷ 3.18; 3.23 ÷ 3.25 trong luận án. Các hợp chất **L1÷L15**, **M1÷M22**, **N1÷N20** là sản phẩm ngưng tụ giữa hidrazit với andehit chúng tôi gọi là các hidrazit-andohidrazon; các hợp chất **L16**, **M23 ÷ M27** là sản phẩm ngưng tụ giữa hidrazit với xeton chúng tôi gọi là hidrazit-xetohidrazon.

Dưới đây là các bảng tóm tắt.

Bảng 3.19: Độ chuyển dịch hóa học của H3, H5, H6 ở các dãy L, M và N, δ (ppm)

TT	hidrazit-andohidrazon			hidrazit-xetohidrazon		
	H3	H5	H6	H3	H5	H6
Dãy L	6,99÷7,05	6,79÷6,86	6,74÷6,89	7,02÷7,05	6,81÷6,85	6,74÷6,88
Dãy M	7,31÷7,36	7,25÷7,32	7,01÷7,14	7,33÷7,36	7,26÷7,32	7,03÷7,15
Dãy N	7,40÷7,50	-	7,82÷7,97	-	-	-

Bảng 3.19 cho thấy độ chuyển dịch hóa học của H3, H5 và H6 ở trong cùng một dãy hầu như không khác nhau, nhưng tăng lên rất rõ rệt khi chuyển từ dãy L có nhóm prop-1-enyl sang dãy M (thay nhóm prop-1-enyl thành nhóm furoxanyl) đến dãy N (thêm nhóm NO_2). Điều đó cho thấy độ chuyển dịch hóa học của H3, H5 và H6 hầu như chỉ phụ thuộc vào cấu tạo của hợp phần hidrazit và cũng cho thấy nhóm furoxan-4-yl thể hiện hiệu ứng hút electron mạnh hơn nhóm prop-1-enyl.

Bảng 3.20: Độ chuyển dịch hóa học của H7a và H7b ở các dãy L, M và N, δ (ppm)

TT	hidrazit-andohidrazon		hidrazit-xetohidrazon	
	H7a	H7b	H7a	H7b
Dãy L	4,56÷5,13	3,78÷3,82	4,71÷5,12	3,80÷3,82
Dãy M	4,69÷5,34	3,80÷3,90	4,87÷5,34	3,73÷3,89
Dãy N	4,90÷5,52	3,93÷3,99	-	-

Bảng 3.20 cho thấy độ chuyển dịch hóa học của H7a và H7b ở các hidrazit-andohidrazon và các hidrazit-xetohidrazon khác nhau không nhiều. Trong cùng một dãy thì độ chuyển dịch hóa học của H7b thay đổi rất ít, còn độ chuyển dịch hóa học của H7a thì thay đổi nhiều hơn. Tuy nhiên cả $\delta(\text{H7a})$ và $\delta(\text{H7b})$ đều tăng từ dãy L sang dãy M đến dãy N. Điều đó cho thấy $\delta(\text{H7a})$ và $\delta(\text{H7b})$ phụ thuộc chủ yếu vào cấu tạo hợp phần hidrazit và cũng cho thấy nhóm 3-metylfuroxan-4-yl là nhóm thể hút electron mạnh hơn prop-1-enyl.

Bảng 3.21: Độ chuyển dịch hóa học của proton NH hidrazit, δ (ppm)

	NH - hidrazit-andohidrazon	NH - hidrazit-xetohidrazon
Dãy L	11,16 ÷ 11,90	10,38 ÷ 10,75
Dãy M	11,00 ÷ 12,01	10,58 ÷ 11,18
Dãy N	11,11 ÷ 11,99	-

Bảng 3.21 cho thấy: Độ chuyển dịch hóa học của proton NH ở các hidrazit-andohidrazon cao hơn hẳn so với các hidrazit-xetohidrazon; độ chuyển dịch hóa học của proton NH ở các hidrazit-andohidrazon hầu như không thay đổi từ dãy L qua dãy M đến dãy N nhưng thay đổi khá nhiều khi chuyển từ chất này sang chất khác. Điều đó cho thấy giá trị độ chuyển dịch hóa học của NH (tuy thuộc hợp phần hidrazit) nhưng lại phụ thuộc chủ yếu vào sự thay đổi cấu tạo của hợp phần andehit (hoặc xeton).

Bảng 3.22: Độ chuyển dịch hóa học của Hi, Hk ở các dãy L, M và N, δ (ppm)

	Dãy L	Dãy M	Dãy N
Hi	7,87 ÷ 8,71	7,84 ÷ 8,69	7,82 ÷ 8,69
Hk	2,24	2,26 ÷ 2,41	-

Bảng 3.22 cho thấy độ chuyển dịch hóa học của Hi và Hk hầu như không thay đổi từ dãy này sang dãy khác (chỉ sai khác ở số thứ hai sau dấu phẩy tức vài % ppm) nhưng lại thay đổi khá mạnh từ chất này sang chất khác trong mỗi dãy (tới ≈ 1 ppm đối với Hi). Điều đó là hợp lý vì Hi và Hk ở khá xa hợp phần hidrazit nhưng lại thuộc hợp phần andehit hoặc xeton là phần thay đổi cấu tạo từ chất này sang chất khác. Giá trị δ (Hi) thấp nhất ở mỗi dãy thường ứng với các chất mà hợp phần andehit hoặc xeton có các nhóm đẩy electron mạnh như OH, OCH₃, NMe₂, OCH₂; giá trị δ (Hi) cao nhất thường ứng với các chất mà hợp phần andehit hoặc xeton có các nhóm NO₂.

Bảng 3.26: Độ chuyển dịch hóa học của proton OH và NH, δ (ppm)

KH	L9	M10	M12	M13	M14	M15	M25	N9	N11	N12	N13	N14
OH ortho	-	-	10,06 11,85	-	-	9,96 -	10,84 12,99	-	10,05 11,90	-	-	9,80 11,75
OH meta	-	-	-	9,61 9,62	-	-	-	-	-	9,61 -	-	-
OH para	9,45 9,54	9,50 9,60	-	-	9,90 -	9,80 11,68	-	9,50 -	-	-	9,92 9,95	9,94 -
NH	11,31 11,39	11,42 11,44	11,00 11,57	11,56 -	11,41 -	11,18 11,37	11,18 -	11,53 -	10,95 11,65	11,65 11,66	11,49 -	11,11 11,43

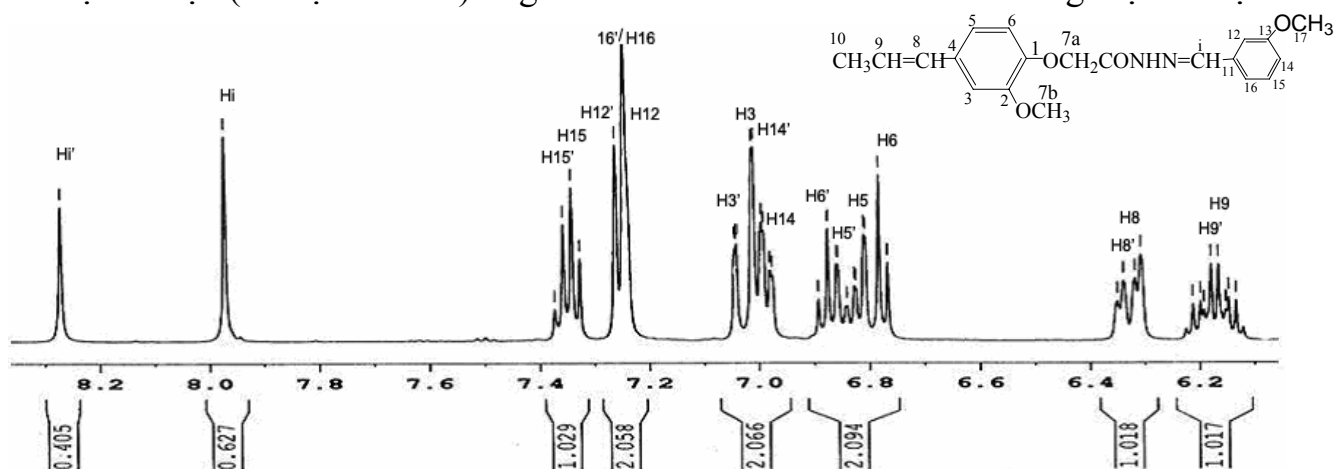
Ở bảng 3.26 có hai điểm cần lưu ý. Thứ nhất, sở dĩ độ chuyển dịch hóa học của proton nhóm -OH ở vị trí *meta* hoặc *para* đều nhỏ hơn so với proton nhóm NH hidrazit là vì sự chắn xa bất đẳng hướng của hai cặp electron chưa liên kết ở O là lớn hơn nhiều so với sự chắn xa của 1 cặp electron ở N. Thứ hai trong hai giá trị độ chuyển dịch hóa học của proton nhóm OH ở vị trí *ortho* so với nhóm N=CH ở các

hợp chất **M12**, **M25**, **N11**, **N14** có một giá trị cao hơn so với của proton NH là do sự tạo liên kết hydro nội phân tử mà ở vị trí *meta* và *para* không thể có được.

Bảng 3.33: So sánh độ chuyển dịch hóa học của một số nguyên tử C ở các dãy L, M và N

TT	C10	C7a	C7b	C=O	Ci
Dãy L	18,05 ÷ 19,00	65,14 ÷ 68,74	55,42 ÷ 56,41	163,94 ÷ 169,49	133,90 ÷ 142,23
Dãy M	8,94 ÷ 9,04	64,9 ÷ 67,33	55,78 ÷ 55,90	162,99 ÷ 168,91	136,49 ÷ 148,94
Dãy N	7,59 ÷ 8,11	65,67 ÷ 67,27	56,78 ÷ 57,39	162,50 ÷ 168,64	134,44 ÷ 148,94

Trên phổ ^1H NMR và ^{13}C NMR của các hidrazit-hidrazon dãy L, M, N đều có hai bộ tín hiệu (thí dụ hình 3.7) ứng với hai cấu trúc khác nhau của cùng một cấu tạo.



Hình 3.7: Một phần phổ ^1H NMR của hợp chất L7

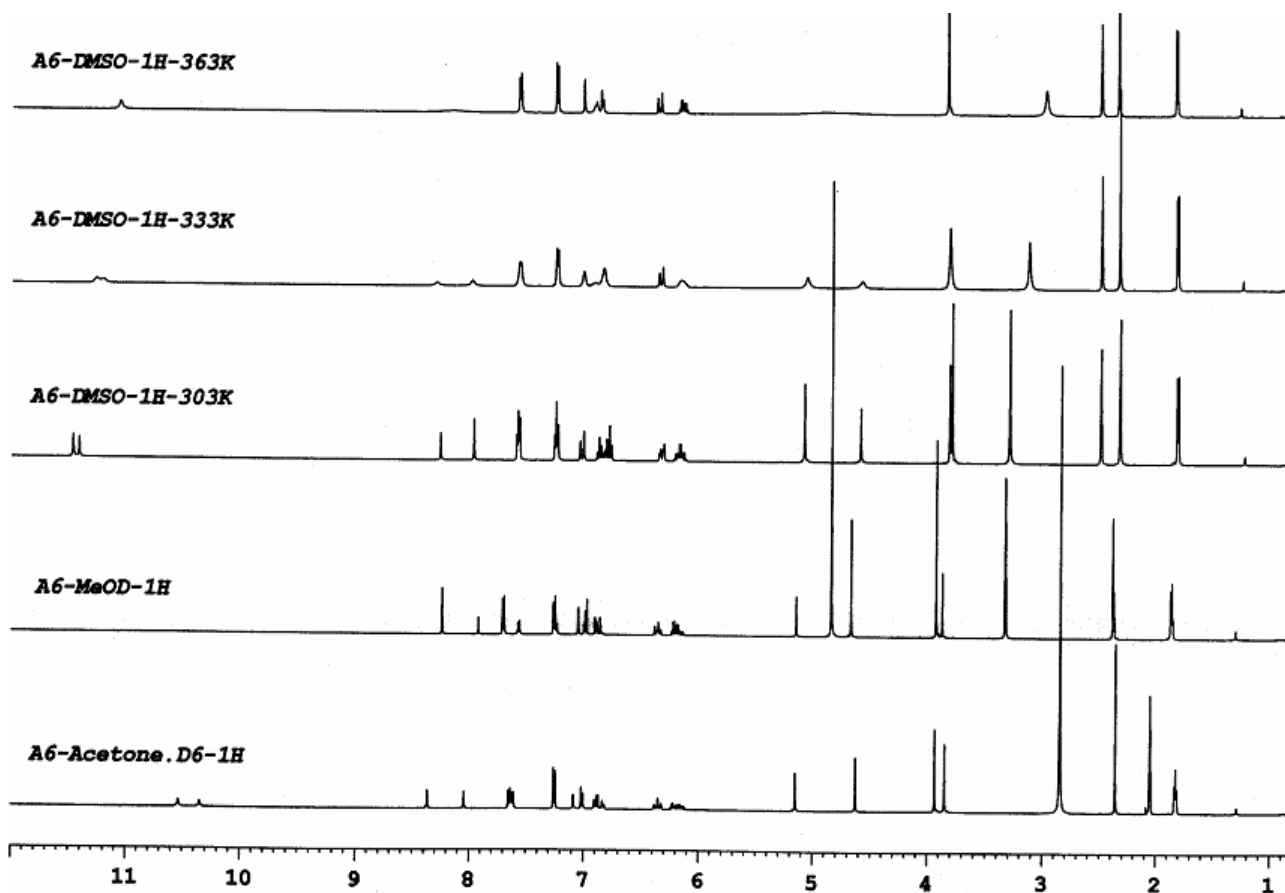
Để xác định và giải thích hiện tượng đó chúng tôi đã đo phổ ^1H NMR của hợp chất **L2** và **L6** trong dung môi d_6 -DMSO ở nhiệt độ khác nhau, đối với **L2** còn ghi trong 2 dung môi (là axeton và metanol) có khả năng tạo liên kết hydro mạnh với NH của hidrazit. Thí dụ một phần phổ ^1H NMR của **L2** ở nhiệt độ 303; 333; 363 K và dung môi khác nhau được trình bày ở hình 3.9.

Để xác định xem hai bộ tín hiệu trên phổ ^1H NMR của **L2**, **L6** có phải là do hai cấu dạng gây ra hay không, chúng tôi tính giá trị hàng rào năng lượng giữa hai cấu dạng đó (tức là năng lượng tự do hoạt hóa ΔG^*).

Bảng 3.15: Dữ liệu thực nghiệm và kết quả tính ΔG^* đối với hợp chất L2, L6

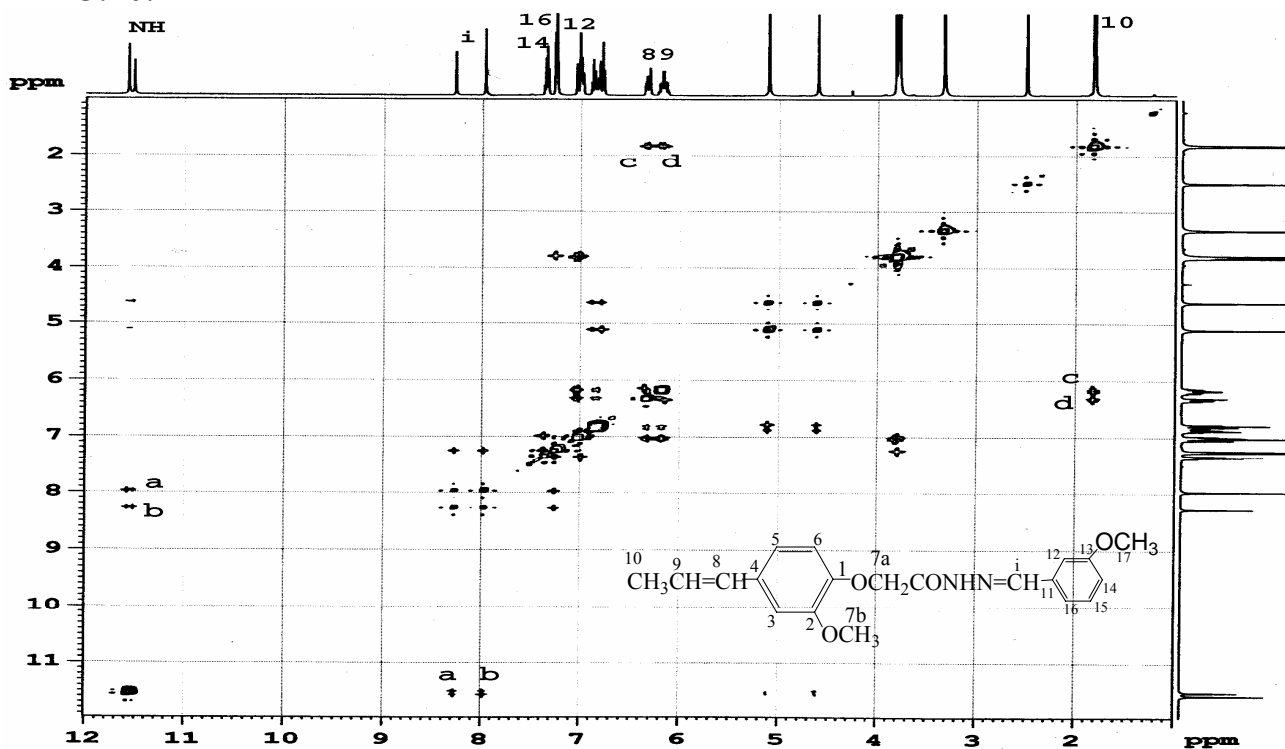
Hợp chất	L2		L6	
Proton	H7a	Hi	H7a	Hi
T_c(K)	363	363	363	363
$\delta\nu$ (Hz)	245	145	243	150
ΔG^* (kJ/mol)	71,1	72,1	70,5	71,9

Kết quả tính toán cho thấy hai bộ tín hiệu trên phổ ^1H NMR là tương ứng với 2 cấu dạng ở liên kết đơn C(O)-NH hidrazit.



Hình 3.9: Phổ ^1H NMR của L2 trong các dung môi và nhiệt độ khác nhau

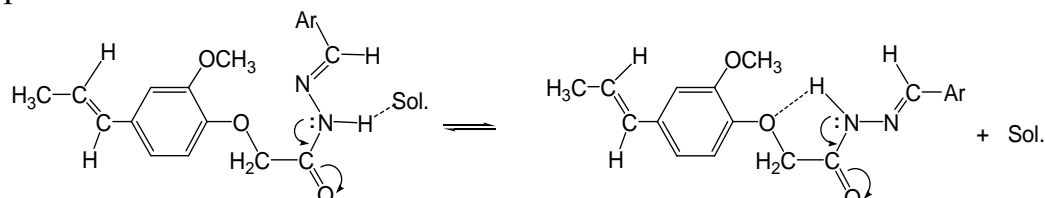
Để hoàn tất việc nghiên cứu cấu dạng, cấu hình của các hidrazit-hidrazon chúng tôi đã ghi phổ NOESY của L6 và L7. Phổ NOESY của L7 được trình bày ở hình 3.10.



Hình 3.10: PHỔ NOESY của L7

Trên phổ NOESY của **L7**, chúng tôi nhận thấy Hi (8,27 và 7,97 ppm) có vân giao *a* và *b* với H của NH (11,51 và 11,57 ppm) nghĩa là hai proton này gần nhau về khoảng cách trong không gian hay cùng phía với nhau. Điều đó chứng tỏ các nguyên tử và nhóm nguyên tử ở liên kết đôi N=CH tồn tại ở cấu hình E.

Như vậy hai bộ tín hiệu trên phổ NMR của các hidrazit-hidrazon nghiên cứu là ứng với hai đồng phân cấu dạng *syn* và *anti* ở liên kết đơn C(O)-NH hidrazit, tỉ số cường độ của hai bộ tín hiệu đó tùy thuộc cấu tạo mà biến đổi từ 6:4 đến 7:3. Trong mỗi đồng phân nhóm CH=N hidrazon đều ở cấu hình E.



Hình 3.11: Hai đồng phân cấu dạng của các hidrazit-hidrazon dãy L

3.4. TÍNH CHẤT PHỔ VÀ CẤU TRÚC CỦA CÁC HỢP CHẤT AZOMETIN VÀ AZO

- Các vân hấp thụ phổ IR chính của các hợp chất dãy azometin (dãy P) và azo (dãy Q) được liệt kê ở bảng 3.34 trong luận án.

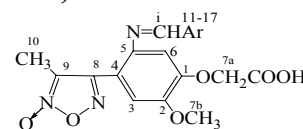
- Phổ electron của các hợp chất azo dãy Q: Các vân hấp thụ UV của các hợp chất dãy Q (bảng 3.35) chứng tỏ sự có mặt của nhóm N=N trong phân tử, đồng thời cũng phù hợp với màu sắc của các hợp chất tổng hợp được.

Bảng 3.35: Hấp thụ tử ngoại-khả kiến của các hợp chất dãy Q, λ_{max} (nm)/lge

KH	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7
Vân	208/4,2	204/ 4,4	207/4,4	208/4,3	217/5,0	217/4,5	215/4,4
hấp thụ	255/4,2	258/4,4	257/4,3	259/4,3	254/4,8	267/4,24	270/3,9
	379/4,3	385/4,5	391/4,2	390/4,3	348/4,2	480/4,25	480/4,0

Kết quả quy kết các tín hiệu ^1H NMR và Kết quả quy kết các tín hiệu ^{13}C NMR của các hợp chất dãy P và Q được trình bày ở các bảng 3.36 ÷ 3.38, 3.40 ÷ 3.42.

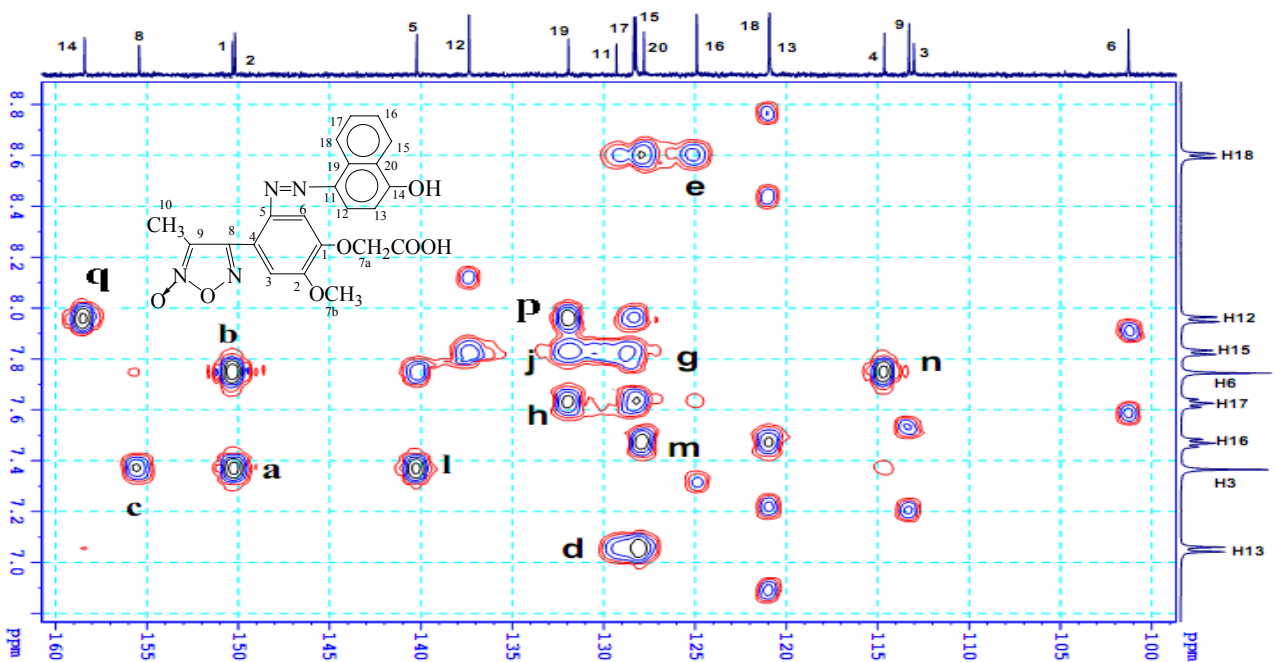
Bảng 3.36: Tín hiệu ^1H NMR của hợp phần amin ở các hợp chất dãy P, δ (ppm)



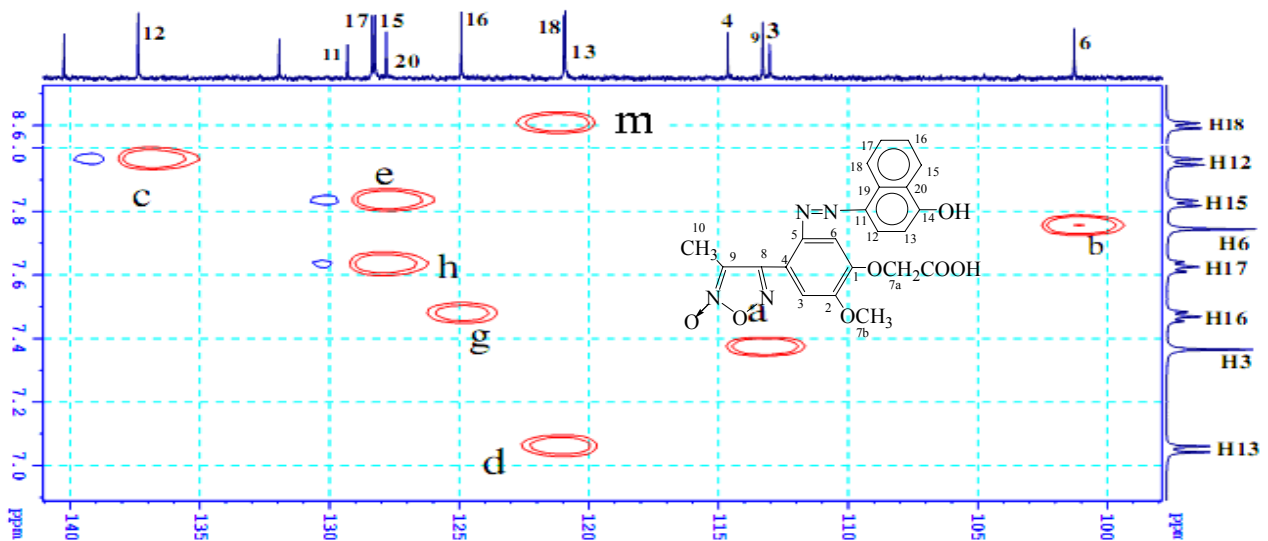
KH	H3	H6	H7a	H7b	H10
P1	7,17; s	7,20; s	4,89; s	3,84; s	2,06; s
P2	6,95; s	7,14; s	4,37; s	3,83; s	2,05; s
P3	7,04; s	7,04; s	4,46; s	3,76; s	2,06; s
P4	7,10; s	7,21; s	4,88; s	3,79; s	2,08; s

P5	7,04; s	7,06; s	4,76; s	3,82; s	2,08; s
P6	7,06; s	7,25; s	4,86; s	3,84; s	2,05; s
P7	7,12; s	7,14; s	4,48; s	3,80; s	1,98; s
P8	7,10; s	6,98; s	4,39; s	3,79; s	1,96; s
P9	7,17; s	7,27; s	4,87; s	3,84; s	2,08; s
P10	6,97; s	7,18; s	4,51; s	3,70; s	1,96; s
P11	7,09; s	7,12; s	4,48; s	3,83; s	2,08; s

Việc quy kết các tín hiệu thường có sử dụng phổ hai chiều ví dụ như ở hình 3.22, 3.23.



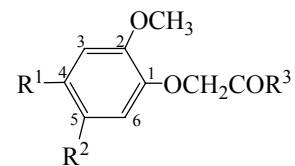
Hình 3.22: Một phần phổ HMBC của hợp chất Q6



Hình 3.23: Một phần phổ HSQC của hợp chất Q6

Các số liệu đối với một số nhóm quan tâm ở các dãy L, M, N, P và Q được tóm tắt trong bảng 3.39.

Bảng 3.39: Ảnh hưởng của các nhóm thế đến độ chuyển dịch hoá học của các proton thơm δ , (ppm)



HC	Dãy L	Dãy M	Dãy N	K15	Dãy P	Dãy Q
R ¹	Prop-1-enyl	Furoxan-4-yl	Furoxan-4-yl	Furoxan-4-yl	Furoxan-4-yl	Furoxan-4-yl
R ²	H	H	NO ₂	NH ₂	N=CHAr	N=NAr
R ³	NHN=CRAr	NHN=CRAr	NHN=CHAr	OH	OH	OH
H3	7,00-7,05	7,31-7,36	7,40-7,46	6,80	6,95-7,17	7,15-7,38
H5	6,79-6,89	7,26-7,32	-	-	-	-
H6	6,74-6,89	7,01-7,14	7,82-7,97	6,38	7,04-7,27	7,20-7,75

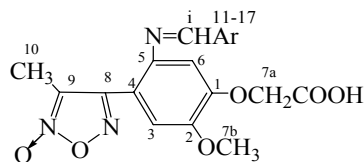
Từ bảng 3.39 rút ra những nhận xét sau:

- Độ chuyển dịch hoá học của H3, H5 và H6 ở dãy L nhỏ hơn ở dãy M chứng tỏ nhóm furoxan-4-yl hút electron mạnh hơn nhóm prop-1-enyl.

- Độ chuyển dịch hoá học của H3 và H6 ở dãy N là cao nhất so với các dãy khác chủ yếu là do ảnh hưởng hút electron mạnh của nhóm NO₂. Độ chuyển dịch hoá học của H3 và H6 ở K15 là nhỏ nhất chủ yếu là do hiệu ứng đẩy electron mạnh của nhóm NH₂.

- Độ chuyển dịch hoá học của H3 và H6 tăng dần từ K15 sang dãy P rồi đến dãy Q chứng tỏ nhóm azometyl (N=CH) hút electron kém hơn nhóm azo (N=N).

Bảng 3.40: Tín hiệu của ¹³C NMR của hợp phần amin ở các chất dãy P, δ (ppm)

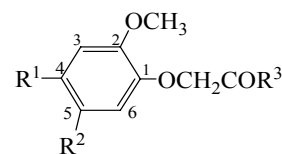


KH	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7a	C7b	C8	C9 C10	C=O
P2	151,40	148,01	112,83	113,47	142,44	103,56	68,18	56,09	157,09	113,28 8,33	-
P3	151,21	147,90	112,50	114,18	141,71	102,76	67,55	55,79	158,75	113,57 8,77	169
P5	150,53	147,39	113,01	114,23	142,63	103,05	65,63	55,95	159,56	113,77 8,84	162,06
P7	150,97	147,30	112,42	113,80	140,18	102,69	67,78	55,99	157,97	112,64 8,31	171,11
P8	151,23	148,29	112,73	113,98	141,77	103,04	67,69	55,95	157,37	113,47 8,56	171,50
P9	151,10	149,08	114,02	115,98	142,18	104,06	66,00	56,91	159,31	115,00 9,69	170,69
P10	157,57	148,34	112,18	114,65	141,35	102,41	67,87	55,62	157,57	114,16 8,66	162,29

Chúng tôi đã phân tích phổ ^{13}C NMR của 6 dãy hợp chất. Mỗi liên quan giữa cấu trúc và độ dịch chuyển hóa học của C1 đến C10 ở các dãy L, M, N, P và Q thể hiện ở bảng 3.43.

Ở đây chúng tôi xem xét mối liên quan giữa cấu trúc và độ dịch chuyển hóa học của C1 ÷ C10 ở các dãy L, M, N, P và Q. Các hợp chất hidrazit-hidrazon, azometin và azo trong từng dãy vừa xem xét đều có chung hợp phần gồm vòng benzen gắn với vòng furoxan chứa các nguyên tử cacbon từ C1 đến C10. Độ chuyển dịch hóa học của C1, C2, C3, C5 và C6 ở dãy M hầu như đều lớn hơn dãy L. Điều đó phù hợp với đặc tính hút electron của vòng furoxan như đã nhận xét khi nghiên cứu phổ ^1H NMR. Điều bất thường là độ chuyển dịch hóa học của C4 ở dãy L lại lớn hơn ở dãy M, không những thế còn lớn hơn của C4 ở các dãy N, P, Q mặc dù ở cả 3 dãy này đều có thêm nhóm hút electron đính vào vị trí ortho so với C4 (nhóm R^2). Bảng 3.43 cho thấy độ chuyển dịch hóa học của C4 và C10 đều giảm đi một cách bất thường. Sự giảm độ chuyển dịch hóa học của C10 có thể được giải thích là do sự chắn xa của nhóm N-oxit ($\text{N}\rightarrow\text{O}$), nhưng sự giảm độ chuyển dịch hóa học của C4 thì lại không liên quan đến sự chắn xa đó vì C4 ở rất xa nhóm $\text{N}\rightarrow\text{O}$. Chúng tôi cho rằng vòng furoxan đã gây ra sự chắn xa bất bình thường làm cho vùng đồng phẳng xung quanh 2 nguyên tử C của nó chịu sự chắn chứ không phải là chịu sự phản chắn. Chính sự chắn không bình thường đó đã làm giảm δC4 khi nó đính trực tiếp với vòng furoxan, đồng thời góp phần làm giảm mạnh δC10 ở các dãy M, N, P, Q.

Bảng 3.43: Độ chuyển dịch hoá học của C1 ÷ C10 ở các hợp chất hidrazit-hidrazon, azometin và azo, δ (ppm)



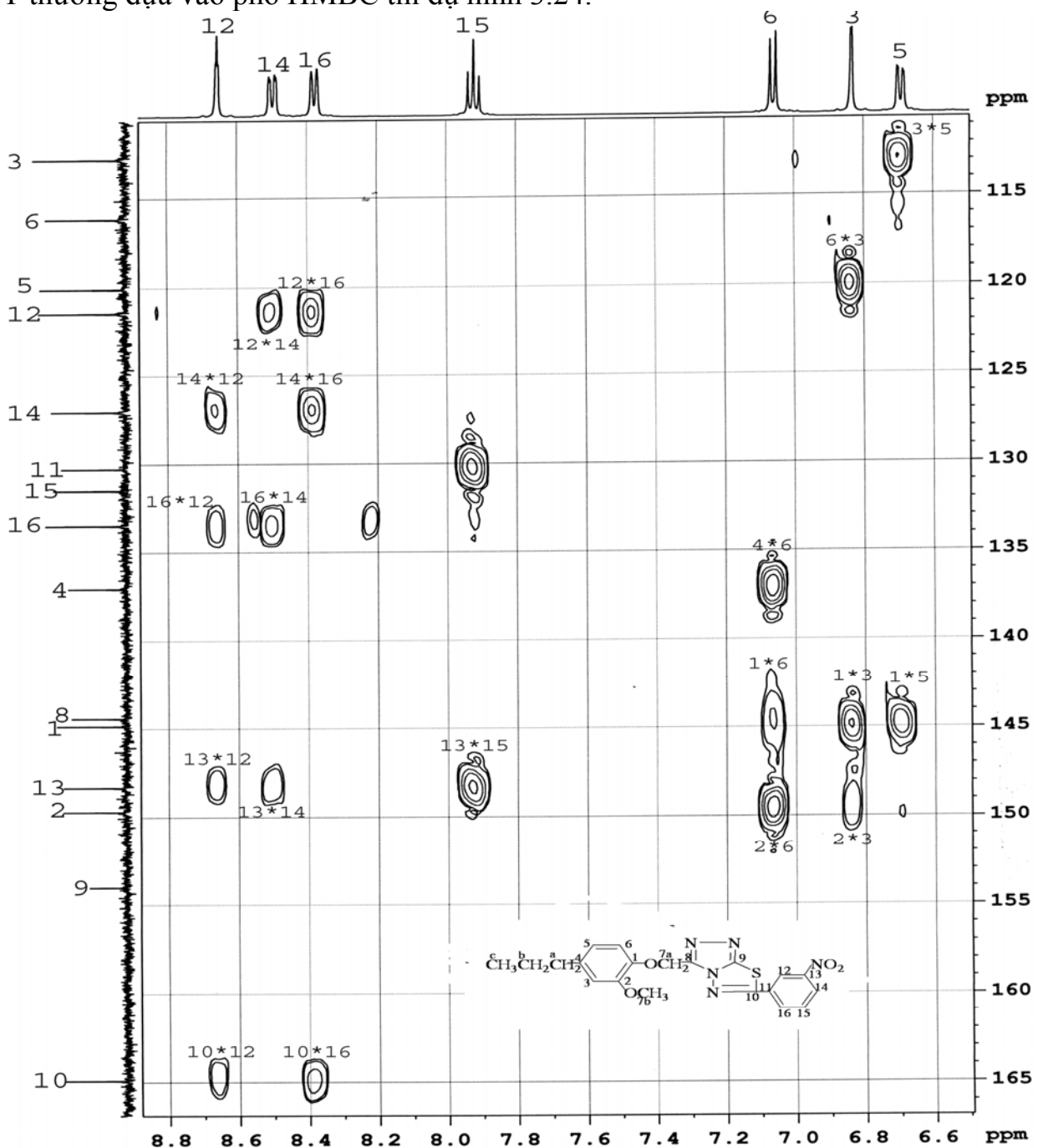
	Dãy L	Dãy M	Dãy N	Dãy P	Dãy Q
R¹	Prop-1-enyl	Furoxan-4-yl	Furoxan-4-yl	Furoxan-4-yl	Furoxan-4-yl
R²	H	H	NO_2	$\text{N}=\text{CHAr}$	$\text{N}=\text{NAr}$
R³	$\text{NHN}=\text{CRAr}$	$\text{NHN}=\text{CRAr}$	$\text{NHN}=\text{CHAr}$	OH	OH
C1	146,37-146,91	149,64-151,58	148,02-151,49	150,53-157,57	149,47-152,65
C2	148,21-149,95	149,13-150,11	152,90-154,10	147,30-149,08	149,74-152,20
C3	109,26-109,58	110,88-111,12	114,26-114,97	112,18-114,02	112,19-113,04
C4	130,00-131,95	118,80-119,98	114,46-115,24	113,47-115,98	114,65-120,58
C5	118,22-118,35	120,41-120,73	139,77-140,49	140,18-142,63	140,25-143,60
C6	113,13-114,95	112,81-114,07	109,80-110,74	102,69-104,06	99,17-101,29
C7a	65,14-67,99	65,10-67,33	65,67-67,66	65,63-68,18	65,01-66,20
C7b	55,13-55,75	55,77-55,90	56,78-57,39	55,79-56,91	56,00-57,00
C8	130,16-131,75	156,94-159,49	153,62-156,85	157,09-159,56	155,45-157,77

C9	123,27-123,99	111,49-123,97	113,65-114,17	112,64-115,00	113,30-114,30
C10	18,09-19,00	8,94-9,04	7,59-8,11	8,33-9,69	8,06-8,56

3.5. TÍNH CHẤT PHỔ VÀ CẤU TRÚC CỦA CÁC HỢP CHẤT DẪY T

- Phổ hồng ngoại của các hợp chất dẫn T: Các vân hấp thụ IR chính của các hợp chất dẫn T được liệt kê ở bảng 3.44 trong luận án.

- Các tín hiệu ^1H NMR và ^{13}C NMR của các hợp chất dẫn T được trình bày ở bảng 3.45 và 3.46 trong luận án. Việc quy kết các tín hiệu NMR của các hợp chất dẫn T thường dựa vào phổ HMBC thí dụ hình 3.24.

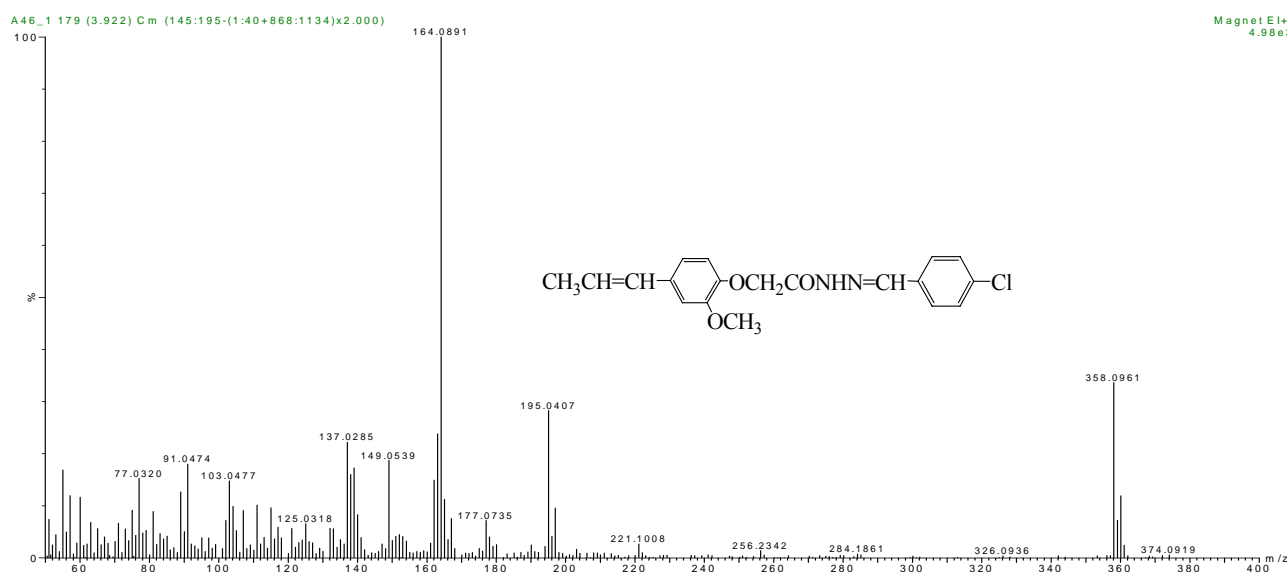


Hình 3.24: Phổ HMBC của hợp chất T4

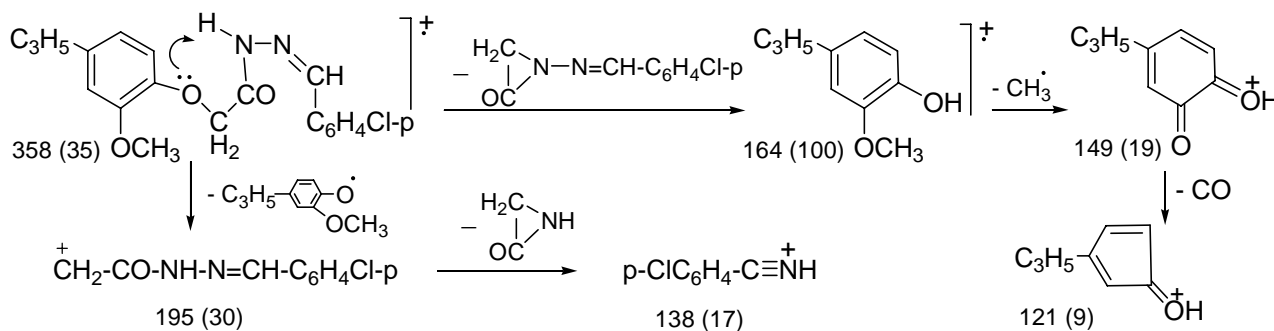
Độ chuyển dịch hóa học của C9 ở **T1** có giá trị là 166,44 ppm (bảng 3.46) chứng tỏ hợp chất **T1** tồn tại ở dạng thion, chứ không phải ở dạng thiol. Sau khi tạo vòng ngưng kết C9 không còn là C của nhóm C=S nên độ chuyển dịch hóa học của nó giảm xuống còn 153 ÷ 154 ppm, đồng thời xuất hiện tín hiệu của nguyên tử C10 (156,57 ppm ở **T2**, và 163 ÷ 169 ppm ở **T3** ÷ **T9**), và tín hiệu của 6 nguyên tử C thơm khác. Điều đó chứng tỏ phản ứng tạo vòng ngưng kết đã xảy ra.

3.6. PHỔ KHỐI LƯỢNG CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã phân tích phổ EI MS của **K5**, **K6**, **K10**, **L5**, **M3**, **T5**, **T7** và **T8**. Thí dụ phổ EI MS và sơ đồ phân mảnh của **L5** được trình bày ở hình 3.25 và 3.26.



Hình 3.25: Phổ MS của **L5**



Hình 3.26: Sơ đồ phân mảnh của **L5**

Kết quả phân tích phổ EI MS của một số chất thể hiện ở bảng 3.47 cho thấy:

- Phân tử khối của các chất xác định được từ phổ MS đều trùng với giá trị tính theo công thức dự kiến.
- Ion phân tử M^+ của các hợp chất nghiên cứu đủ bền để thấy được trên phổ (cường độ >10%).
- Vòng furoxan bị phân mảnh đầu tiên bằng cách tách nguyên tử O hoặc tách 2 phân tử NO.

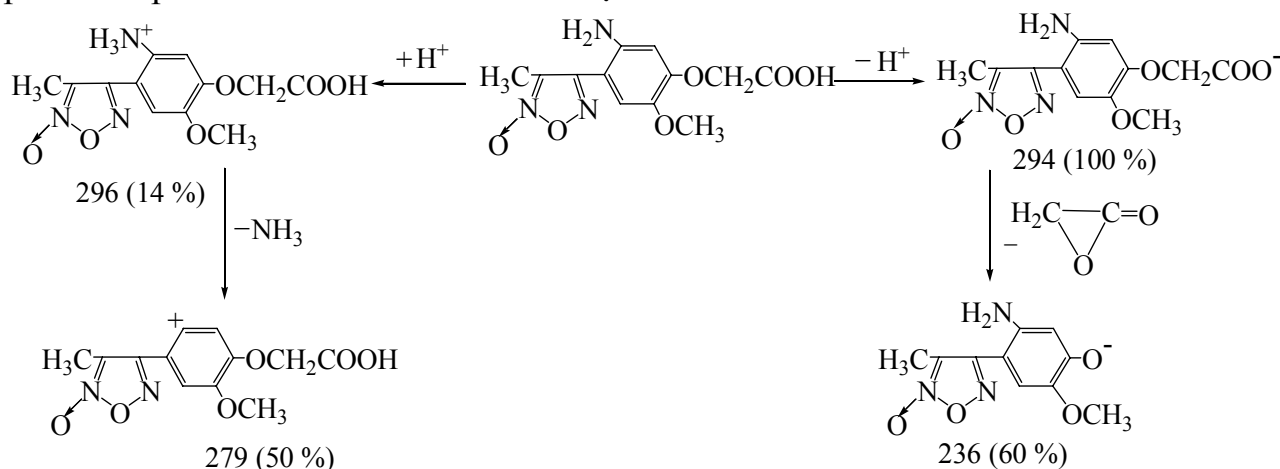
- Ở một số hợp chất chứa nhóm isoeugenoxi (4-C₃H₅-2-CH₃OC₆H₃O-) có xảy ra sự phân mảnh tạo thành cation gốc isoeugenol [(C₃H₅)(CH₃O)C₆H₃OH]⁺ với m/z = 164 do sự chuyển vị qua trạng thái chuyển tiếp vòng 5 cạnh.

- Sự phân mảnh đối với hợp chất **T5**, **T7** và **T8** xảy ra tương tự nhau.

Bảng 3.47: Kết quả phân tích phổ EI MS của một số chất, m:z /% cường độ

Kí hiệu	Công thức	M tính	M ⁺	Ion mảnh
K5	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₆	440	440/47	(M ⁺ - [(C ₃ H ₅)(CH ₃ O)C ₆ H ₃ O]): 277/8; [(C ₃ H ₅)(CH ₃ O)C ₆ H ₃ OH] ⁺ : 164/100
K6	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₆	280	280/41	(M ⁺ - O): 264/40; (M ⁺ - O; - CH ₃ CN): 223/25; (M ⁺ - 2NO): 220/100
K9	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₅	294	294/29	(M ⁺ - 2NO): 234/26; (M ⁺ - 2NO - CH ₂ CONHNH ₂ + H ⁺): 162/100
K10	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₈	325	325/11	(M ⁺ - NO ₂): 279/23; (M ⁺ - 2NO): 265/16
L5	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₃ Cl	358	358/35 360/12	(M ⁺ - [(C ₃ H ₅)(CH ₃ O)C ₆ H ₃ O]): 195/29; 197/10; [(C ₃ H ₅)(CH ₃ O)C ₆ H ₃ OH] ⁺ : 164/100
M3	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₅	396	396/20	(M ⁺ - O): 380/4; (M ⁺ - 2NO): 336/12
T5	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	425	425/5	[M ⁺ - OCH ₃]: 394/9; [M ⁺ - OCH ₃ - C ₃ H ₇ C ₆ H ₃ O - H]: 260/19
T7	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₆ S	470	470/3	[M ⁺ - OCH ₃]: 394/4 ; [M ⁺ - OCH ₃ - C ₃ H ₇ C ₆ H ₃ O]: 305/6
T8	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	440	440/3	[M ⁺ - OCH ₃]: 409/11 ; [M ⁺ - OCH ₃ - C ₃ H ₇ C ₆ H ₃ O]: 275/80

Chúng tôi đã ghi và phân tích phổ ESI MS của một số hợp chất, thí dụ việc phân tích phổ +MS và -MS của **K15** được mô tả ở hình 3.27.



Hình 3.27: Sự hình thành ion và sự phân mảnh của K15

Kết quả phân tích phổ ESI MS của một số chất được trình bày ở bảng 3.48.

Bảng 3.48. Kết quả phân tích phổ ESI MS của một số chất, m:z/% cường độ

KH	Công thức	M tính	[M+H] ⁺ [M-H] ⁻	Ion khác
K15	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₆	295	296/14 294/100	+MS, [M+H - NH ₃] ⁺ : 279/50; +MS ² : 279/100 -MS, [M-H - CH ₂ O ₂] ⁻ : 236/60
M13	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₆	398	399/100 -	+MS, [M+Na] ⁺ : 421/84
N4	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ O ₇ Cl	461	462/100 -	+MS, [M+Na] ⁺ : 486/9, 484/25; [M+H] ⁺ : 464/40
N12	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₈	443	444/100 -	+MS, [M+Na] ⁺ : 466/28; [M+H-2NO] ⁺ : 384/0,5
N16	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₉	472	473/100 -	+MS, [M+H-NO ₂ -H] ⁺ : 426/11; [M+H-2NO] ⁺ : 413/7
N18	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O ₇	428	- 427/100	-MS, [M-H-2NO] ⁻ : 367/51
P2	C ₁₉ H ₁₆ N ₃ O ₆ Cl	417	418/21 -	+MS, [M+H] ⁺ : 420/8; [M+H-H ₂ O] ⁺ : 400/6; [M+H-CH ₃ OH] ⁺ : 386/4; [M+H-CH ₃ OH- 2NO] ⁺ : 326/100
P7	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₈	415	416/100 -	+MS, [M+H-O] ⁺ : 400/8; [M+H-O-CH ₃ CN] ⁺ : 359/7
Q5	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₉	445	444/100 -	-MS ² : [M-H-CH ₂ COOH] ⁻ : 385/8; [M S ² -2H-C ₆ H ₄ NO ₃] ⁻ : 245/57

Bảng 3.48 cho thấy: Các hợp chất nghiên cứu thường tạo thành ion [M+H]⁺ hoặc [M-H]⁻ với cường độ lớn nhất so với các ion khác (100 %). Ở hợp chất **K15** có sự tách NH₃ tạo ra ion m/z = 279, ion này được xác nhận cả ở phổ +MS². Ở các hợp chất khác đã quan sát thấy sự tách các mảnh trung hòa tương tự như ở phương pháp EI MS, thí dụ tách lacton CH₂CO₂, tách 2 phân tử NO.

3.7. THĂM DÒ HOẠT TÍNH SINH HỌC

- Kết quả thử hoạt tính sinh học của các hợp chất khảo sát được trình bày ở bảng 3.6, 3.7 phần phụ lục A.II. Từ bảng kết quả thử hoạt tính cho thấy có 5 chất (**L1**, **L5**, **L6**, **L13**, **Q6**) trong tổng số 24 chất khảo sát thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định, trong đó hầu hết là các hợp chất không chứa vòng furoxan. Như vậy có thể nói rằng các hợp chất chứa vòng furoxan ít thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định.

- Chúng tôi đã thăm dò hoạt tính độc tế bào của 10 chất tổng hợp được. Kết quả có 4 chất (**N4**, **N15**, **N20** và **P2** chứa vòng furoxan) có khả năng kìm hãm sự phát triển tế bào ung thư biểu mô. Như vậy có thể cho rằng các hợp chất chứa vòng furoxan có xu hướng thể hiện độc tế bào.

Bảng 3.49: Kết quả thử hoạt tính độc tế bào KB (IC₅₀, µg/ml)

STT	HC	IC ₅₀ (µg/ml)	STT	HC	IC ₅₀ (µg/ml)
1	N4	102,66	6	N17	>128
2	N5	> 128	7	N20	79,1
3	N10	>128	8	P2	118,5
4	N15	47,2	9	M24	> 128
5	N16	>128	10	Q7	>128

- Hoạt tính chống oxi hóa của 11 chất được thử nghiệm thì có 5 chất (**M15**, **M22**, **Q2**, **Q3** và **Q4**) có hoạt tính chống oxi đều ở nồng độ cao hơn so với curcumin.

Bảng 3.50: Kết quả thử hoạt tính chống oxi hóa (IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$))

STT	KH	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	STT	KH	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
1	M12	> 128	7	Q1	>128
2	M15	128	8	Q2	51,59
3	M4	> 128	9	Q3	20,80
4	M22	97,28	10	Q4	14,31
5	N4	> 128	11	Q6	>128
6	N12	> 128	12	Curcumin	3,67

3.8. KHẢO SÁT KHẢ NĂNG ỨC CHẾ ĂN MÒN KIM LOẠI CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT

- Kết quả khảo sát khả năng ức chế ăn mòn kim loại của một số chất theo phương pháp đo đường cong phân cực trong dung dịch HCl 0,02M.

Bảng 3.51: Kết quả đo đường cong phân cực của các chất

Chất	Rt.đ	K1	K3	L4	L5	L6	L16
I_{a} . (A/cm^2) (10^{-5})	10.4	3.87	2.64	2.75	3.38	3.96	2.09
E_{am} (mV)	-544	-624	-601	-581	-593	-621	-562
T_{a} (10^{-1}) (mm/năm)	12.2	4.55	3.10	3.23	3.97	4.66	3.41
Z (%)		62.79	74.62	73.56	67.50	61.92	79.90

Bảng 3.52: Kết quả đo đường cong phân cực của các chất

Chất	Rt.đ	K6	K9	K10	K14	K15	N15
I_{a} . (A/cm^2) (10^{-5})	14.24	6.412	6.481	16.6	22.2	7.377	14.98
E_{am} (mV)	-511	-487	-480	-482	-521	-530	-507
T_{a} (10^{-1}) (mm/năm)	1.673	7.531	7.5514	1.949	2.6	8.665	1.749
Z (%)		55.0	54.5	-	-	48.2	-

Kết quả thực nghiệm cho thấy, trong số 12 chất tổng hợp đo khả năng ức chế ăn mòn thép CT3 trong dung dịch HCl 0,02 M thì có 9 chất có hiệu quả bảo vệ kim loại tương đối tốt ở nồng độ $5 \cdot 10^{-3}$ M.

Nhằm khẳng định chắc chắn hơn về khả năng ức chế chống ăn mòn thép CT3 của các chất nghiên cứu chúng tôi tiến hành thêm các phép đo tổng trở điện hóa.

Bảng 3.53: Điện trở phân cực của điện cực thép CT3 trong dung dịch HCl 0,02M

Stt	Thành phần	Rp (ohm)	Z%	Stt	Thành phần	Rp (ohm)	Z%
0	Rt.đ	453	-	0	Rt.đ	338	
1	K1	1220	62.87	1	K6	441	30,47
2	K3	1599	71.67	2	K9	514	52,07
3	L4	1604	71.76	3	K10	167	-
4	L16	1253	63.85	4	K14	375	10,94
5	L5	1135	60.09	5	K15	568	68,05
6	L6	2052	77.92	6	N15	322	-

Các kết quả thu được từ bảng 3.53 và phổ tổng trở nhận thấy hầu hết các chất nghiên cứu (trừ chất K10, N15) đều có khả năng ức chế ăn mòn thép CT3 trong dung dịch HCl 0,02 M, ở nồng độ 5.10^{-3} M. Hiệu quả bảo vệ tốt nhất cũng vẫn là chất L6. Các kết quả đo theo phương pháp này tương đối phù hợp với các kết quả thu được từ phương pháp phân cực. Riêng chất K14 thì không có khả năng ức chế theo phương pháp đo đường cong phân cực nhưng lại có khả năng ức chế ăn mòn kim loại theo phương pháp tổng trở điện hóa.

Vậy qua hai phương pháp nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy hầu hết các chất đem khảo sát đều có khả năng ức chế ăn mòn kim loại trong môi trường axit, trong đó chất **L6** cho hiệu quả bảo vệ ăn mòn là cao nhất.

KẾT LUẬN

1. Xuất phát từ eugenol có trong tinh dầu hương nhu về phần tổng hợp hóa học đã thực hiện thành công các công việc sau:

- Xây dựng được phương pháp mới tổng hợp axit isoeugenoxiaxetic bằng cách đồng phân hóa axit eugenoxiaxetic thay cho việc đồng phân hóa eugenol. Phương pháp này vừa dễ tiến hành lại cho hiệu suất cao hơn.

- Tìm được phương pháp thích hợp tạo vòng furoxan từ nhánh prop-1-enyl của axit isoeugenoxiaxetic, nhờ vậy đã tổng hợp được 10 hợp chất chứa vòng furoxan trong điều kiện êm dịu, hiệu suất tương đối cao, có thể dùng làm chất chìa khóa để tổng hợp ra các dãy hợp chất khác chứa vòng furoxan.

- Ngưng tụ isoeugenoxiaxetylhidrazin hoặc dẫn xuất chứa vòng furoxan của nó với các andehit hoặc xeton thơm đã điều chế được 63 hợp chất hidrazit-hidrazon trong đó có 47 hợp chất chứa vòng furoxan.

- Tìm được phương pháp thích hợp để khử hợp chất nitro có chứa vòng furoxan thành hợp chất amino từ đó tổng hợp được 11 hợp chất azometin, 7 hợp chất azo. Tổng hợp được 9 hợp chất chứa vòng 1,2,4-triazole trong đó có 8 hợp chất thuộc loại dị vòng ngưng kết.

2. Cấu trúc của 99 hợp chất chưa tìm thấy trong các tài liệu tham khảo đã được xác định nhờ phối hợp các phương pháp phổ IR, UV, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HSQC, HMBC, NOESY và MS.

3. Nhờ phân tích chi tiết các phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR (có sử dụng phổ 2D NMR và phổ ^1H NMR đo ở một vài nhiệt độ và dung môi khác nhau) của 7 dãy hợp chất chứa vòng furoxan và không chứa vòng furoxan đã quy kết được các tín hiệu của từng proton, từng nguyên tử cacbon trong phân tử và rút ra một số nhận xét có tính hệ thống như sau:

- Nhóm furoxan-4-yl là một nhóm hút electron và gây ra sự chắn mạnh đối với các nhóm thế đính vào vị trí 4 và vị trí 3.

- Phản ứng ngưng tụ hidrazit với andehit thường tạo ra hidrazit-hidrazon với nhóm $\text{N}=\text{CH}-\text{Ar}$ ở cấu hình E (*anti*).

- Trong dung dịch các hidrazit-hidrazon mà H của nhóm NH hidrazit có thể tạo được liên kết hydro nội phân tử thì thường tồn tại dưới dạng 2 đồng phân cấu dạng *syn* và *anti* ở liên kết đơn $\text{C}(\text{O})-\text{NH}$.

4. Thông qua việc phân tích phổ MS của 18 hợp chất (14 hợp chất chứa vòng furoxan) đã nhận thấy vòng furoxan đủ bền để có mặt ở ion phân tử. Trong phương pháp EI MS vòng furoxan bị phân hủy ngay ở sự phân mảnh đầu tiên theo hai hướng: tách một nguyên tử O hình thành ra vòng furazan và tách 2 phân tử NO tạo ra nhóm $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, còn trong phương pháp ESI MS thì nó bị phân hủy không nhất thiết ở sự phân mảnh đầu tiên.

5. Trong số 24 hợp chất được thăm dò hoạt tính kháng vi sinh vật có 5 chất thể hiện khả năng kìm hãm sự phát triển của vi sinh vật. Trong số 10 chất thử độc tính tế bào thì 4 chất có khả năng kìm hãm sự phát triển tế bào ung thư biểu mô. Trong số 11 chất thử hoạt tính chống oxi hóa có 5 chất có khả năng chống oxi hóa.

6. Kết quả thử khả năng ức chế ăn mòn kim loại của 12 chất theo phương pháp đo đường cong phân cực và phương pháp tổng trở điện hoá cho thấy 9 chất có khả năng ức chế ăn mòn kim loại trong dung dịch HCl 0,02 M theo hai phương pháp trên.