

SỬ DỤNG Lò vi sóng TỔNG HỢP MỘT SỐ HYDRAZONE CÓ CHỨA DỊ VÒNG BENZO[D]THIAZOLE TỪ NITROVANILLIN

Lê Thị Thùy Dung¹, Nguyễn Thị Ngọc Mai¹, Vũ Hồng Nam¹

TÓM TẮT

Sử dụng lò vi sóng gia đình, chúng tôi đã tổng hợp được 04 hydrazone có chứa dị vòng benzo[d]thiazole ND1-ND2-ND5-ND7 bằng phản ứng ngưng tụ của hydrazide và các aldehyde với hiệu suất >80%. Cấu trúc của các chất được xác định chính xác thông qua các phổ IR, NMR và MS, đồng thời bài viết cũng chỉ ra được mối quan hệ giữa tính chất phổ và cấu trúc của các chất. Dữ liệu phổ NMR chỉ ra rằng trong dung dịch, các hydrazone tồn tại ở 2 cấu dạng syn và anti, tỉ lệ tương đối của 2 cấu trúc dạng này là 2:1.

Từ khóa: Nitrovanillin, benzo[d]thiazole, hydrazone, lò vi sóng.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nitrovanillin là một hợp chất thơm có nhiều nhóm chức, được điều chế trực tiếp từ phản ứng nitro hóa vanillin. Từ nitrovanillin đã tổng hợp nhiều hợp chất mới có hoạt tính sinh học cao như: Aaptamine là chất có hoạt tính ức chế hoạt động của α -adrenoceptor - chất gây ra hiện tượng loạn nhịp tim [1], CMI-392 (($\pm$)-trans-2-[3-Methoxy-4-(4-chlorophenylthioethoxy)-5-(N-methyl-N-hydroxyureidyl)methylphenyl] -5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran là chất có khả năng ức chế enzym 5-lipoxygenase, từ đó dẫn đến ức chế một số tế bào ung thư [2], nitrovanillin porphyrin được sử dụng để phát hiện các ion F^- và CN^- trong CH_2Cl_2 [3].

Bên cạnh đó các hydrazone là những hợp chất có phổ hoạt tính sinh học khá rộng như kháng khuẩn, kháng viêm nhiễm, kháng ung thư... [4]. Một số đã được sử dụng trong y học, chẳng hạn ftivazid được dùng làm thuốc chữa trị bệnh lao [5], gluronazid dùng chữa trị lao và ung thư [6]. Một số hợp chất có khả năng kháng ung thư tốt như (2,6-dimethyl- N'- (2-hydroxyphenyl)methylidene) imidazo [2,1- b] [1,3,4] thiadiazole-5-carbohydrazide có khả năng kháng tế bào ung thư buồng trứng [7]. Điểm chung của các hợp chất này là ngoài nhóm chức hydrazone thì chúng đều có chứa thêm dị vòng. Vì vậy việc tổng hợp ra các hợp chất hydrazone có chứa dị vòng benzo[d]thiazole nhằm tìm ra những chất mới có hoạt tính sinh học tốt là điều rất cần thiết.

Trong bài viết này chúng tôi trình bày kết quả tổng hợp một số hydrazone chứa dị vòng benzothiazole từ nitrovanillin có sử dụng lò vi sóng gia đình trong 2 giai đoạn. Việc sử dụng lò vi sóng có nhiều điểm ưu việt, khả năng gia nhiệt nhanh nên dẫn đến làm tăng tốc độ phản ứng, hạn chế sự ảnh hưởng của thành bình phản ứng nên làm cho việc làm nóng phản ứng nhanh hơn và tránh được các điểm quá nhiệt dẫn tới các phản ứng phụ [8]. Do đó thời gian phản ứng rất nhanh và hiệu suất phản ứng rất cao (> 90%) đáp ứng được yêu cầu của tổng hợp hữu cơ xanh [9].

¹ Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Hồng Đức; Email: nguyenthingocmai@hdu.edu.vn

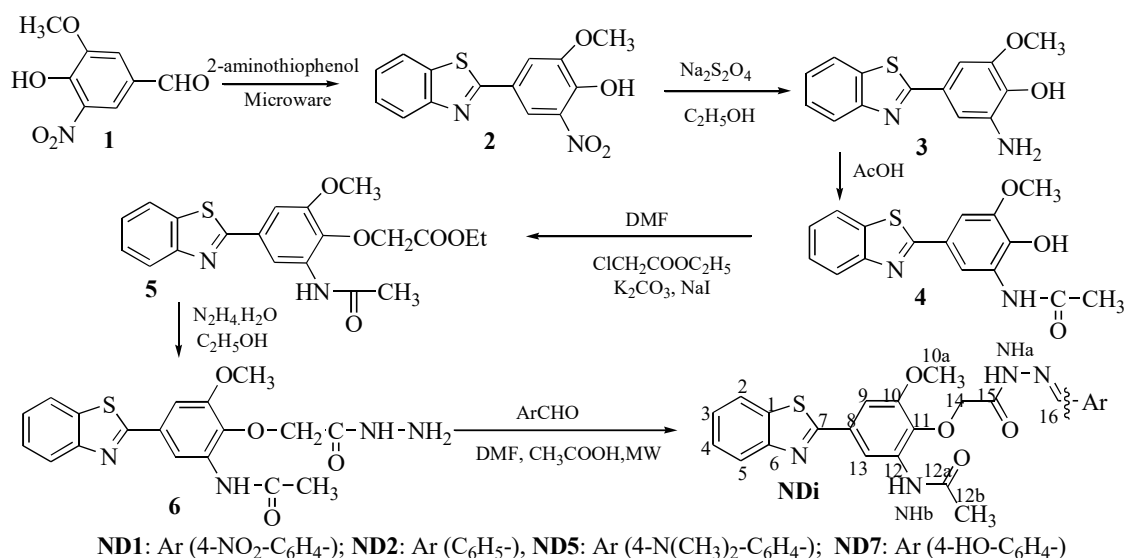
2. THỰC NGHIỆM NGHIÊN CỨU

2.1. Hóa chất và dụng cụ

Dung môi và các hóa chất sử dụng được mua từ các hãng Sigma-Aldrich, Merck Corp, Aladdin. Phổ NMR được đo trên máy Bruker Avance 500 trong dung môi DMSO-d₆; phổ IR được đo trên máy FT-IR 4700 tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Độ chuyển dịch hóa học của các tín hiệu trong phổ NMR được ghi ở đơn vị tương đối ppm. Một số giai đoạn trong quá trình tổng hợp có sử dụng lò vi sóng, nhãn hiệu Sanyo (sản xuất tại Thái Lan, 2005).

2.2. Tổng hợp

Sơ đồ tổng hợp



Sơ đồ 1. Sơ đồ tổng hợp các hydrazone [10], [11]

Tổng hợp các chất

Tổng hợp chất 4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-methoxy-6-nitrophenol (2)

Nitrovanillin (0,55 gam, 3,3 mmol) và 2-aminothiophenol (0,35 ml, 3,3 mmol) được trộn đều trong một cốc 100 ml. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ bằng lò vi sóng ở chế độ 380W trong thời gian từ 4-6 phút. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC trong hệ dung môi *n*-hexane/ethyl acetate (1:1). Khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp sản phẩm được làm nguội đến nhiệt độ phòng, chất rắn sau phản ứng đem kết tinh trong ethanol thu được tinh thể hình kim màu cam, ký hiệu là 2, hiệu suất 95%.

Tổng hợp chất 2-amino-4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-6-methoxyphenol (3)

Na₂S₂O₄ (2,1 gam; 12 mmol) được cho rất từ từ vào hỗn hợp chứa chất 2 (0,604 gam; 2mmol) trong ethanol (20ml) trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu

trong vòng 6-8 giờ cho đến khi mất màu hoàn toàn tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC trong hệ dung môi *n*-hexane/ethyl acetate (1:1). Khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được lọc nóng để thu phần dung dịch, cô cạn dung dịch đến khi còn 1/3 thể tích rồi cho thêm nước lạnh thấy tách ra chất rắn màu vàng nhạt, ký hiệu là 3, hiệu suất 87%.

Tổng hợp chất N-(5-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyphenyl)acetamide (4)

Hỗn hợp gồm hợp chất 3 (0,54 gam; 2 mmol) trong 50 ml acid acetic được đun hồi lưu trong 8 giờ, tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC trong hệ dung môi *n*-hexane:ethyl acetat. Khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp sản phẩm được để nguội đến nhiệt độ phòng thấy tách ra tinh thể hình kim màu hồng nhạt. Chất rắn được lọc và kết tinh lại trong ethanol thu được tinh thể hình kim màu hồng nhạt, ký hiệu là 4, hiệu suất đạt 80%.

Tổng hợp chất ethyl 2-(2-acetamido-4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-6-methoxyphenoxy) acetate (5)

K₂CO₃ (0,8 g, 6 mmol), ethyl monochloroacetate (0,4 ml) và NaI (0,6g, 4 mmol) được cho vào bình cầu chứa 4 (2 mmol) trong dung môi DMF (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp sản phẩm được lọc bỏ chất rắn thu lấy phần dung dịch. Cô cạn dung dịch thu được chất rắn màu trắng, lọc và kết tinh lại trong ethanol thu được tinh thể hình kim màu trắng, ký hiệu là 5, hiệu suất 87%.

Tổng hợp chất N-(5-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-(2-hydrazinyl-2-oxoethoxy)-3-methoxyphenyl) acetamide (6)

Hydrazine hydrate 80% (5ml) và chất 5 (1 mmol; 0,4 gam) được cho vào bình cầu chứa ethanol (10 ml). Hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong 3 giờ ở nhiệt độ 80°C, khi phản ứng kết thúc hỗn hợp sản phẩm được để nguội dần đến nhiệt độ phòng thấy tách ra chất rắn màu trắng, lọc chất rắn và rửa nhiều lần với ethanol lạnh thu được chất rắn xốp màu trắng, ký hiệu là 6. (H = 87%,)

Tổng hợp dãy các hydrazone ND1-ND2-ND5-ND7

Cách tiến hành chung

Hợp chất 6 (0,29 gam, 0,75 mmol) và các aldehyde thơm (0,5 mmol) được trộn đều trong cốc 100 ml, thêm 3 ml DMF và vài giọt acid acetic làm xúc tác. Hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ bằng lò vi sóng ở chế độ 380W. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC trong hệ dung môi *n*-hexane/ethyl acetate. Thời gian phản ứng khoảng từ 10 phút đến 30 phút. Chất kết tủa được lọc và rửa nhiều lần với cồn nóng cho hết tạp chất thu được sản phẩm là các chất ND1, ND2, ND5, ND7, hiệu suất phản ứng đạt từ 85-94%

Tổng hợp ND1

Hợp chất 6 (0,29 gam, 0,75 mmol) và 4-nitrobenzaldehyde (0,5 mmol) được tiến hành theo phương pháp chung ở trên thu được chất rắn màu vàng nhạt, ký hiệu ND1. Hiệu suất phản ứng 90%,

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); *J* (Hz): 11,85 (s, 1H); 10,10 (s, 1H); 8,61/8,58 (d, *J*=1,5, 1H); 8,35/7,94 (s, 1H); 8,29 (d, *J*=9,0; 1H); 8,25 (d, *J*=9,0, 1H); 8,12 (m;

1H); 8,05 (dd, $J=3,0;8,0$; 1H); 7,99 (d, $J=9,0$, 1H); 7,91 (d, $J=8,5$, 1H); 7,53 (td, $J=1,5;7,5$; 1H); 7,48 (d, $J=2,0$; 1H); 7,44 (td, $J=1,0$; 7,0, 1H); 5,22/4,80 (s, 2H); 4,00/3,98 (s, 3H); 2,22/2,20 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 176,18; 171,39; 162,81; 161,39; 157,34; 148,85; 143,79; 137,11; 135,64; 134,46; 133,01; 131,90; 131,23; 115,41; 105,65; 65,60; 27,52. EI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ công thức dự đoán $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}^+$ 520, đo được 519,9; $[\text{M}-\text{H}]^-$ công thức dự đoán $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}^-$ 518, đo được 517,8.

Tổng hợp ND2

Hợp chất 6 (0,29 gam, 0,75 mmol) và benzaldehyde (0,5 mmol) được tiến hành theo phương pháp chung ở trên thu được chất rắn màu trắng sữa, ký hiệu ND2. Hiệu suất phản ứng 85%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); J (Hz): 11,82/11,69 (s, 1H); 10,55/10,21 (s, 1H); 8,63/8,59 (d, $J=1,5$, 1H); 8,25/8,02 (s, 1H); 8,12 (d, $J=8,0$; 1H); 8,07 (d, $J=8,5$, 1H); 7,73 (dd, $J=3,5$; 7,5; 1H); 7,67 (dd, $J=2,5;8,0$; 1H); 7,54 (td, $J=1,0;8,5$; 1H); 7,48 (m; 1H); 7,44 (m, 1H); 5,20/4,77 (s, 2H); 4,00/3,98 (s, 3H); 2,22/2,20 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 171,79; 168,59; 168,41; 167,04; 166,96; 166,31; 153,50; 152,19; 152,15; 148,27; 145,23; 139,37; 134,47; 133,82; 133,57; 133,44; 133,14; 130,27; 130,14; 128,87; 128,79; 128,75; 127,19; 126,90; 126,55; 125,34; 122,71; 122,22; 112,07; 111,55; 105,45; 71,00; 70,69; 56,19; 56,14; 24,25; 24,17. EI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ công thức dự đoán $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}^+$ 475, đo được 475; $[\text{M}-\text{H}]^-$ công thức dự đoán $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}^-$ 473, đo được 472,9.

Tổng hợp ND5

Hợp chất 6 (0,29 gam, 0,75 mmol) và 4-(*N,N*-dimethyl)benzaldehyde (0,5 mmol) được tiến hành theo phương pháp chung ở trên, thu được chất rắn màu trắng, ký hiệu ND5. Hiệu suất phản ứng 87%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); J (Hz): 11,56/11,40 (s, 1H); 10,73/10,35 (s, 1H); 8,64/8,61 (d, $J=1,5$, 1H); ; 8,13 (dd, $J=3,5;7,5$; 1H); 8,06 (d, $J=9,0$; 1H); 7,96/7,88 (s; 1H); 7,54 (td, $J=1,0$; 7,0; 1H); 7,53 (m; 1H); 7,50 (m; 1H); 7,44 (m; 1H); 6,75 (td, $J=4,5$; 9,0; 1H); 5,16/4,74 (s, 2H); 4,01/3,99 (s, 3H); 2,99/2,96 (s, 6H); 2,23/2,20 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 171,15; 168,56; 168,37; 167,05; 166,97; 165,58; 162,21; 153,49; 152,23; 152,17; 151,64; 151,51; 149,12; 146,09; 139,45; 134,47; 133,51; 133,23; 128,88; 128,76; 128,57; 128,20; 126,52; 125,31; 122,70; 122,18; 120,83; 111,69; 111,53; 105,38; 71,10; 70,79; 56,16; 35,68; 30,70; 24,23; 24,14.

Tổng hợp ND7

Hợp chất 6 (0,29 gam, 0,75 mmol) và 4-hydroxybenzaldehyde (0,5 mmol) được tiến hành theo phương pháp chung ở trên thu được chất rắn màu trắng, ký hiệu ND7. Hiệu suất phản ứng 85%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm); J (Hz): 10,65/10,29 (s, 1H); 8,62/8,59 (d; $J=1,5$, 1H); 8,12 (d, $J=8,5$; 1H); 8,07 (d, $J=8,0$; 1H); 7,91 (s; 1H); 7,56 (m; 1H); 7,54 (m; 1H); 7,48 (m; 1H); 7,46 (m; 1H); 7,44 (m; 1H); 6,82 (d; $J=8,5$; 1H); 5,15/4,73 (s, 2H);

3,99/3,97 (s, 3H); 2,22/2,19 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 171,47; 168,64; 168,46; 167,10; 167,02; 165,96; 159,65; 159,51; 153,53; 152,25; 152,21; 148,64; 145,64; 139,44; 139,27; 134,51; 133,51; 133,23; 129,06; 128,91; 128,79; 127,73; 126,59; 125,38; 127,78; 124,60; 122,75; 122,25; 115,72; 115,69; 112,06; 111,56; 105,42; 71,08; 70,79; 56,20; 24,28.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ THẢO LUẬN

3.1. Tổng hợp

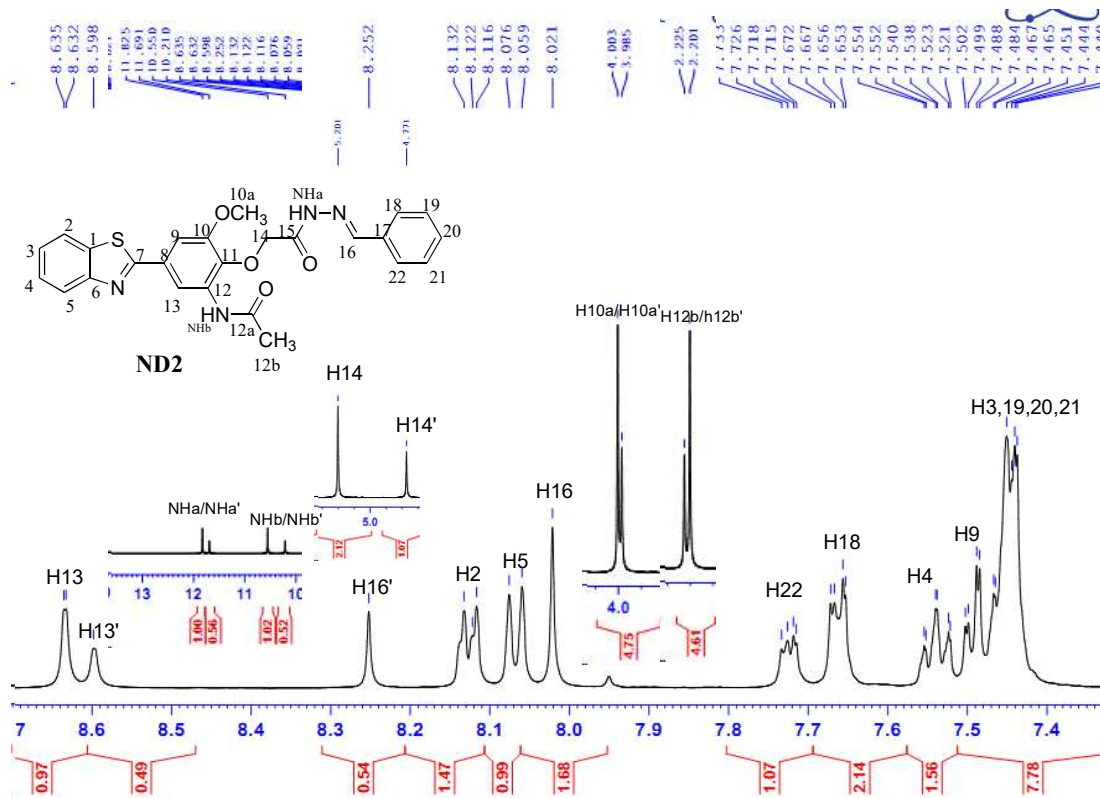
Có nhiều tác nhân dùng để khử nhóm $-\text{NO}_2$ thành nhóm $-\text{NH}_2$ như Fe/HCl ; $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$; $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4/\text{NaOH}$... và thường thực hiện trong môi trường acid hay base, tuy nhiên hợp chất 2 có đồng thời nhóm $-\text{OH}$ và nhóm $-\text{NO}_2$ ở vị trí *ortho*, nên khi thực hiện phản ứng khử trong môi trường base sản phẩm ở dạng muối phenolate, còn khi thực hiện khử trong môi trường acid thì sản phẩm lại tồn tại dưới dạng muối amoni của amine rất khó tách và khó chuyển hóa. Nhóm nghiên cứu [12] đã khử thành công 4-carbomethoxy-2-nitrophenol thành 4-carbomethoxy-2-aminophenol bằng tác nhân khử $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, hợp chất 2 có cấu trúc tương tự 4-carbomethoxy-2-nitrophenol nên chúng tôi cũng áp dụng điều kiện phản ứng tương tự và thu được sản phẩm như mong muốn 3, sạch, hiệu suất cao (80%), tác nhân $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ khá rẻ và dễ kiếm.

Sử dụng phản ứng Finkelstein để thực hiện phản ứng ether hóa với xúc tác NaI và dùng K_2CO_3 , thay vì sử dụng dung môi acetone chúng tôi dùng DMF. Có thể do điểm sôi của acetone thấp hơn DMF nên khi sử dụng DMF phản ứng xảy ra dễ dàng hơn và hiệu suất cao hơn. NaI có vai trò cung cấp I^- cho phản ứng trao đổi halogen tạo thành liên kết C-I, trong đó I^- dễ bị thế hơn Cl^- , vì thế phản ứng cũng xảy ra dễ dàng hơn. Trong giai đoạn tạo 5, do tính chất nucleophile mạnh của hydrazine nên ngay khi được thêm vào, acetohydrazide đã được hình thành và kết tủa. Kết tủa được rửa lại nhiều lần bằng ethanol lạnh để tạo ra sản phẩm đủ tinh khiết.

Phản ứng ngưng tụ giữa acetohydrazide với các aldehyde thơm để tạo thành hydrazone được chúng tôi thực hiện trong điều kiện vi sóng, thời gian phản ứng nhanh và hiệu suất cao hơn so với phương pháp đun hồi lưu thông thường. Phản ứng xảy ra gồm 2 giai đoạn, Giai đoạn 1: Trong môi trường xúc tác acid, nhóm cacbonyl được hoạt hoá; Giai đoạn 2: đầu tiên xảy ra cơ chế cộng nucleophile vào nhóm cacbonyl của aldehyde tạo ra trạng thái chuyển tiếp, dưới tác dụng của nhiệt phản ứng tách nước xảy ra tạo hydrazone từ sản phẩm trung gian.

3.2. Xác định cấu trúc

Các tín hiệu của proton và carbon được quy kết thông qua việc phân tích phổ ^1H , ^{13}C NMR và HMBC [13]. Việc đánh số thứ tự từ 1 đến 16 trên hợp phần gốc (có nguồn gốc từ nitrovanillin) của các hydrazide-hydrazone được biểu diễn như công thức ở Sơ đồ 1. Trước hết các tín hiệu của proton và carbon ở phần gốc được xác định cụ thể ở hợp chất ND2 sau đó sẽ suy ra tín hiệu ở các hợp chất còn lại. Ngoài ra, các kết quả cũng được kế thừa từ công trình [11].

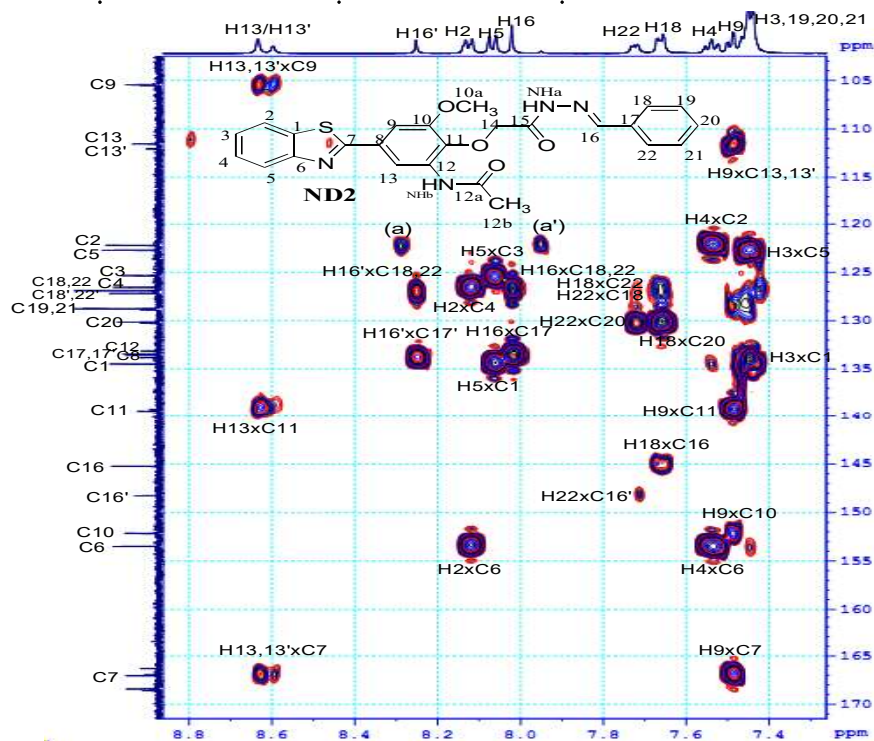
Hình 1. Phổ ^1H NMR của ND2

Phổ NMR của các hợp chất này khá phức tạp và có điểm bất thường là gồm hai bộ tín hiệu lúc riêng biệt, lúc đan xen vào nhau rất khó phân tích. Trên phổ ^1H NMR của các hợp chất nghiên cứu, số vân cộng hưởng (cụm tín hiệu) hầu như gấp đôi số nhóm proton không tương đương. Trên phổ cộng hưởng từ proton ^1H NMR của ND2 (Hình 1) ta thấy nhóm -NH_a có hai vân đơn ở $\delta = 11,82$ ppm và $\delta = 11,69$ ppm, tổng cường độ của hai vân đơn này gấp 1,56 lần số proton thực có. Nhóm NH_b có hai vân đơn ở $\delta = 10,55$ ppm và $\delta = 10,21$ ppm, tổng cường độ của hai vân đơn này gấp 1,54 lần số proton thực có. Nhóm CH=N (ký hiệu là H16) cho 2 tín hiệu vân đơn ở $\delta = 8,25$ ppm và $\delta = 8,02$ ppm, tổng cường độ của 2 tín hiệu này cũng gấp 1,54 lần số proton thực có. Hai vân đơn ở $\delta = 5,20$ ppm và $\delta = 4,77$ ppm có tổng cường độ gấp 1,59 lần tín hiệu thực tế được quy kết cho H14. Tương tự H10a và H12b cũng cho 2 bộ tín hiệu ở $\delta = 4,00/3,98$ ppm và $\delta = 2,22/2,20$ ppm, tổng cường độ của 2 bộ tín hiệu này cũng gấp 1,5 lần số proton thực có. Việc xuất hiện hai bộ tín hiệu này được tác giả [14] chứng minh là do cấu dạng *syn* và *anti* của nhóm CO-NH hydrazide gây nên, trong đó cấu dạng *syn* bền hơn sẽ ứng với bộ tín hiệu chính.

Đối với dãy hydrazone nghiên cứu, dựa vào hình dạng vân phổ, độ chuyển dịch hóa học và tương tác spin-spin có thể dễ dàng nhận ra các proton H14, H16 và NH. Để quy kết tín hiệu của các proton còn lại, một mặt chúng tôi dựa vào kết quả phân tích ở [11], mặt khác phải phân tích kỹ tương tác spin-spin giữa chúng, đồng thời kết hợp với việc sử dụng phổ 2D NMR. Chẳng hạn như trên phổ ^1H NMR của ND2 (Hình 1), H2 và H2' cho hai vân đôi ở $\delta = 8,13$ ppm và $\delta = 8,11$ ppm nhưng hai hợp phần này trùng nhau nên tạo một cụm tín

hiệu giống vân đôi - đôi. H13 và H13' cũng cho một vân đôi ở $\delta = 8,63$ ppm ($J=1,5$ Hz, do H13 có tương tác *meta* yếu với H9) và một vân đơn ở 8,59 ppm, tổng cường độ của 2 cụm tín hiệu này gấp 1,56 lần số proton thực có). Tín hiệu của H5 là một vân đôi ở $\delta = 8,07$ ($J=8,5$ Hz, do H5 có tương tác *ortho* với H4) và H5' (trùng với tín hiệu của H16' ở $\delta = 8,02$ ppm). H3, H9, H19, H20, H21 tạo thành một cụm multiplet với $\delta = 7,43-7,50$ ppm. H18 và H22 tạo thành 2 cụm đôi-đôi ở $\delta = 7,65$ ppm ($J=2,5; 8,0$ Hz) và $\delta = 7,72$ ppm ($J=3,5; 7,5$ Hz). Sự quy kết như trên lại được kiểm chứng bởi việc phân tích phổ HSQC và HMBC của ND2 (Hình 2).

Trên phổ ^{13}C NMR của các hợp chất nghiên cứu cũng thấy xuất hiện 2 bộ tín hiệu ứng với 2 cấu dạng *syn-anti*, chẳng hạn, hợp chất ND2 có 25 C nhưng trên phổ ^{13}C NMR của nó có tới 37 tín hiệu cộng hưởng. Vì vậy để quy kết chính xác các tín hiệu của C phải sử dụng phổ 2D NMR. Đối với ND2, dựa vào các tín hiệu proton đã được quy kết một cách chắc chắn (H2, H3, H4, H5, H9, H13, H14, H16, H10a và H12b) sử dụng phổ HSQC để nhận ra được các tín hiệu của C2, C3, C4, C5, C9, C13, C14, C16, C10a, C12b). Tiếp theo, dùng phổ HMBC (Hình 2) dựa vào các vân giao của C và H liên kết gián tiếp qua 2-3 liên kết có thể xác định chính xác tín hiệu của các C còn lại.



Hình 2. Một phần phổ giản HMBC của ND2

Vì các hydrazone có chứa dị vòng benzothiazole nên phương pháp phổ khối lượng là một phương pháp tốt dùng để kiểm tra chính xác cấu trúc. Phân tích phổ EI-MS của các chất ND1 và ND2 đã được trình bày ở phần thực nghiệm. Chẳng hạn phổ MS của ND2 ở cho thấy đỉnh ở $m/z=472,9$ au (100%) của phổ -MS và ở $m/z=475$ au (100%) của phổ +MS đã chứng tỏ ND2 có công thức là $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ ($M=474$ au) là hoàn toàn chính xác.

4. KẾT LUẬN

Đã tổng hợp thành công 04 hydrazone ND1-ND2-ND5-ND7 từ chất đầu là nitrovanillin thông qua 6 giai đoạn, trong đó có 2 giai đoạn sử dụng lò vi sóng gia đình. Phản ứng acetyl hóa nhóm $-NH_2$ được thực hiện trực tiếp bằng cách đun hồi lưu amine với acid acetic đã rút ngắn được 1 giai đoạn phản ứng, dung môi được sử dụng trong giai đoạn ether hóa là DMF đã giúp tăng hiệu suất phản ứng. Cấu trúc của 4 hydrazone được xác định chính xác thông qua các phương pháp phổ IR, NMR và MS. Kết quả phân tích cho thấy trên phổ NMR luôn tồn tại hai bộ tín hiệu do trong dung dịch các hợp chất nghiên cứu tồn tại ở hai cấu dạng *syn* và *anti*, trong đó cấu dạng *syn* bền hơn do tạo thành liên kết hydro nội phân tử, tỉ lệ tương đối của 2 dạng này là 2:1 trong dung môi đo DMSO- d_6 .

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] R. A. Andrew, R. G.; Raphael (1987), A new total synthesis of aaptamine, *Tetrahedron Lett*, Vol. 43, No. 21, pp. 4803 - 4816.
- [2] X. Cai, R. Scannell, D. Yaeger, M. Hussoin, D. Killian, C. Qian, J. Eckman, S. Hwang, L. Libertine-Garahan, C. Grace, I. Stephen, T.Y. H. Shen (1998), ($\pm$)-trans-2-[3-methoxy-4-(4-chlorophenylthioethoxy)-5-(*N*-methyl-*N*-hydroxyureidyl)methylphenyl]-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran (CMI-392), a potent dual 5-lipoxygenase inhibitor and platelet-activating factor receptor antagonist, *J. Med. Chem.*, Vol. 41, No. 11, pp. 1970 - 1979.
- [3] Dar, Tawseef Ahmad; Sankar, Muniappan (2017), Facile Synthesis of Nitrovanillin-Appended Porphyrin and Its Utilization as Potent, Recyclable, Naked-Eye CN⁻ and F⁻ Ion Sensor, *Org. Supramol. Chem.*, vol. 2, pp. 6778 - 6783.
- [4] S. Neha, R. Ritu, K. Manju, and K. Birendra (2016), A review on biological activities of hydrazone derivatives, *Int. J. Pharm. Clin. Res.*, vol. 8, no. 3, pp. 162-166.
- [5] A. Shchukina, M.N., Pershin, G.N., Sazonova, E.D. and O. O. Makeeva (1954), Aromatic isonicotinoyl hydrazones - a New Class of Chemotherapeutic anti-TB Drugs, *Chem. Med.*, p. 12.
- [6] J. Meyer-Rohn, P. Schmidt (1971), Experimental and clinical experiences with isonicotinoylhydrazone-d-glucuronic-acid-lactone (Gluuronazid), *Der Hautarzt*, vol. 22, no. 3, pp. 105-110.
- [7] N. Terzioglu and A. Gürsoy (2003), Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide, *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 38, no. 7-8, pp. 781-786.
- [8] R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, and G. Majetich (1986), Application of commercial microwave ovens to organic synthesis., *Tetrahedron Lett.*, vol. 27, no. 41, pp. 4945-4948.
- [9] Phan Thanh Sơn Nam (2012), *Hóa học xanh trong tổng hợp hữu cơ*, Nxb. Đại học Quốc gia, thành phố Hồ Chí Minh.
- [10] Duong Quoc Hoan, Vu Thi Anh Tuyet, Le Thanh Duong, Nguyen Hien (2017), Preparation of some new benzo[d]thiazole derivatives, *Vietnam J. Chem. Int. Ed.*, vol. 55, no. 4, pp. 433-437.

- [11] Nguyen Thi Ngoc Mai, Tran Thi Phuong Anh, Pham Thi Thu May, Pham Phuong Thao, Nguyen Van Trang, Duong Quoc Hoan (2019), Preparation of some benzo[d]thiazole-containing acetohydrazide derivatives, *J. Sci. HNUE*, vol. 64, no. 6, pp. 3-10.
- [12] N. Siddiqui, M. Sarafroz, M. M. Alam, and W. Ahsan (2008), Synthesis, anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of 5-carbomethoxybenzoxazole derivatives, *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.*, vol. 65, no. 4, pp. 449-455.
- [13] Robert M. Silverstein, Francis X. Webster, David J. Kiemle, David L. Bryce (2005), *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. John Wiley & Sons.
- [14] Ha Thi Hue, Nguyen Huu Dinh (2006), Synthesis and Structure of some Derivatives of (benzothiazol-2-ylthio) acetylhydrazine, *Vietnam J. Chem.*, vol. 44, no. 4, pp. 524 - 529.

USING DOMESTIC MICROWAVE IN SYNTHESISING HYDRAZONE CONTAINING BENZO[D]THIAZOLE FROM NITROVANILLIN

Le Thi Thuy Dung, Nguyen Thi Ngoc Mai, Vu Hong Nam

ABSTRACT

Using microwave in synthesising four benzo[d]thiazole-containing hydrazone derivatives ND1-ND2-ND5-ND7 was prepared via condensation reaction of hydrazide and aldehyde up to >80% yield. Structures of these derivatives were elucidated by IR, NMR and MS analysis that referred to a strong agreement between spectral data and structures. The NMR data indicate that in the solutions the examined compounds exist in syn and anti conformers in the mole ratio 2:1.

Keywords: Nitrovanillin, benzo[d]thiazole, hydrazone, microwave.

* Ngày nộp bài: 29/1/2021; Ngày gửi phản biện: 25/3/2021; Ngày duyệt đăng: 11/10/2021

* Bài báo này là kết quả nghiên cứu từ đề tài cấp cơ sở, mã số ĐT-2020-02 của Trường Đại học Hồng Đức.