

NGHIÊN CỨU PHỔ NMR CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT 2-ARYL-4-(5'-HIĐROXI-4'-METYLCOUMARIN-6'-YL)-1,5-BENZOTHAZEPIN

Đến tòa soạn 25 - 5 - 2015

Dương Ngọc Toàn

Khoa Hóa học - Trường Đại học Sư phạm Thái Nguyên

SUMMARY

STUDY ON NMR SPECTRA OF SOME COMPOUNDS 2-ARYL-4-(5'-HYDROXY-4'-METHYLCOUMARIN-6'-YL)-1,5-BENZOTHAZEPINES

The ^1H and ^{13}C characteristics NMR spectra of the compounds 2-aryl-4-(5'-hydroxy-4'-methylcoumarin-6'-yl)-1,5-benzothiazepines was discussed. The spectrum signal is provided based on the 2D NMR spectra: HSQC and HMBC.

1. MỞ ĐẦU

Benzothiazepin và dẫn xuất của nó tạo thành một lớp quan trọng của các hợp chất dị vòng bởi nó có một loạt các tính chất trị liệu và dược lý [1]. Các dẫn xuất của benzothiazepin được sử dụng rộng rãi làm thuốc giãn mạch vành [2], thuốc an thần [3], thuốc chống trầm cảm [4], hạ huyết áp [5]. Những năm gần đây, chúng tôi đã tổng hợp, nghiên cứu tính chất hóa học và tính chất phổ của một số dẫn xuất benzothiazepin xuất phát từ các hợp chất xeton α,β -không no trung gian. Các hợp chất 2-aryl-4-(5'-hiđroxi-4'-methylcoumarin-6'-yl)-1,5-benzothiazepin được tổng hợp qua 4 giai đoạn, đi từ chất đầu resoxinol bằng phương pháp đun hồi lưu [6]. Trong bài báo này, chúng tôi thảo luận, báo cáo về đặc điểm phổ NMR của

các hợp chất 2-aryl-4-(5'-hiđroxi-4'-methylcoumarin-6'-yl)-1,5-benzothiazepin.

2. THỰC NGHIỆM

Phương pháp tổng hợp các hợp chất 2-aryl-4-(5'-hiđroxi-4'-methylcoumarin-6'-yl)-1,5-benzothiazepin được trình bày ở công trình [6]. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trong dung môi DMSO- d_6 với chất chuẩn nội TMS, trên máy BRUKER XL-500 tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

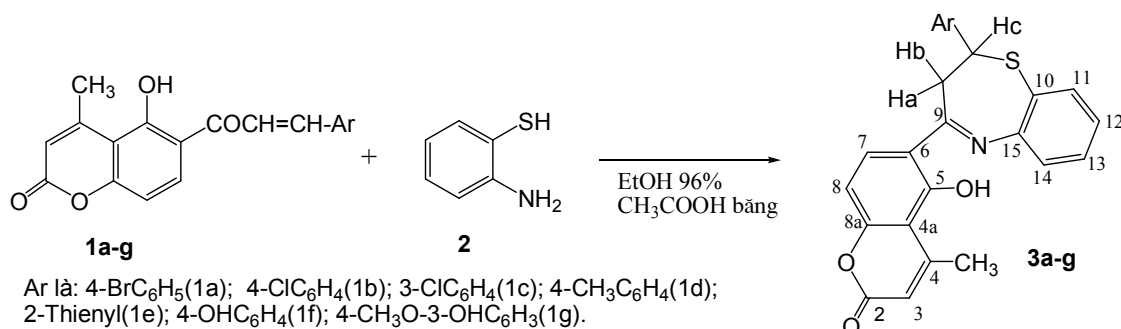
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Các dữ liệu phổ ^1H và ^{13}C NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(5'-hiđroxi-4'-methylcoumarin-6'-yl)-1,5-benzothiazepin được thể hiện trên *Bảng 1* và *Bảng 2*. Từ *Bảng 1* và *2* thấy các tín hiệu cộng hưởng trên phổ ^1H và ^{13}C NMR của các hợp chất tổng hợp được đều nằm ở những vùng thích

hợp tương ứng với công thức cấu tạo dự kiến ban đầu.

Phổ ^1H NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(5'-hidroxi-4'-metylcoumarin-6'-yl)-1,5-benzothiazepin cho thấy các tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho proton thơm xuất hiện trong vùng $\delta_H = 6,19-8,14$ ppm (proton trong vòng benzen và vòng coumarin), các

proton no Ha, Hb cộng hưởng ở vùng $\delta_H = 2,86-3,66$ ppm, Hc cộng hưởng ở vùng $\delta_H = 5,19-5,64$ ppm với hằng số tương tác spin-spin đặc trưng $^2J=13,0-13,5$ Hz và $^3J=5,0-12,0$ Hz, nhóm methyl trong hợp phần coumarin có tín hiệu cộng hưởng ở vùng $\delta_H = 2,67-2,69$ ppm.



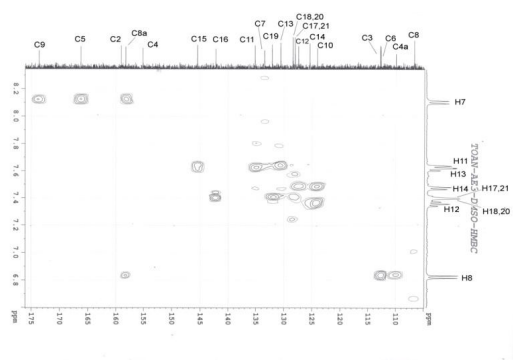
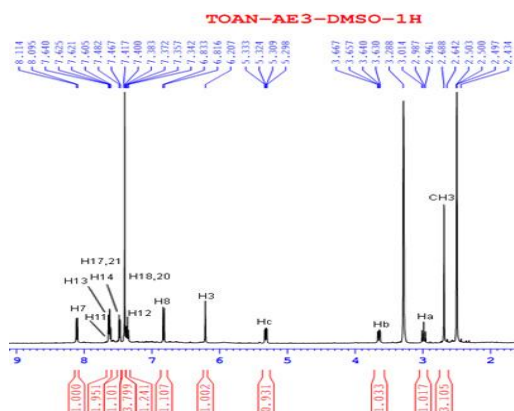
Sơ đồ 1. Phản ứng tổng hợp các hợp chất 2-aryl-4-(5'-hidroxi-4'-metylcoumarin-6'-yl)-1,5-benzothiazepin.

Trên phổ ^1H NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(5'-hidroxi-4'-metylcoumarin-6'-yl)-1,5-benzothiazepin không thấy xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của proton trong nhóm OH trong hợp phần coumarin, điều này có thể giải thích như sau: do liên kết hidro nội phân tử giữa nguyên tử N của nhóm C₉=N và nguyên tử hidro của C₅-OH làm cho tín hiệu của proton nhóm OH dịch chuyển về phía trường yếu đến mức trên phổ đồ (chỉ ghi đến 13 ppm) không ghi được tín hiệu của proton này (điều này được khẳng định bằng phương pháp đo phổ HR MS của hợp chất tiêu biểu **3e** thấy trên phổ HR MS của hợp chất này xuất hiện pic ion giả phân tử phù hợp với công thức cấu tạo dự kiến ban đầu [6]).

Phổ ^{13}C NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(5'-hidroxi-4'-metylcoumarin-6'-yl)-1,5-

benzothiazepin thấy đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các nguyên tử cacbon không tương đương ở những vùng thích hợp (Bảng 2). Từ Bảng 2 nhận thấy tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho nguyên tử cacbon nhóm C₉=N trong vòng benzothiazepin nằm ở vùng trường yếu nhất với $\delta_C = 166,0-166,5$ ppm và 2 nguyên tử cacbon no Ca, b, Cc cộng hưởng ở vùng trường mạnh với $\delta_C = 35,7-58,7$ ppm, nguyên tử cacbon nhóm methyl trong hợp phần coumarin cộng hưởng ở vùng trường mạnh với $\delta_C = 23,6$ ppm.

Các tín hiệu cộng hưởng trên phổ ^1H và ^{13}C NMR được quy kết dựa vào phổ 2D NMR: HSQC và HMBC của hợp chất tiêu biểu **3b**.



Hình 1: Phổ ^1H NMR (trái) và một phần phổ HMBC của **3b** (phải).

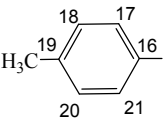
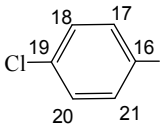
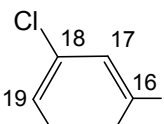
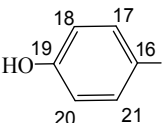
Trên phổ HMBC của hợp chất **3b** thấy pic giao giữa nguyên tử cacbon trong nhóm CH_3 với proton có độ chuyển dịch hóa học ($\delta_{\text{H}} = 6,20$ ppm, s, 1H), chúng tôi quy kết đây là tín hiệu của proton H-3, sau đó dựa vào phổ HSQC, quy kết được C-3 ở ($\delta_{\text{C}} = 112,7$ ppm). Tương tự, trên phổ HMBC thấy pic giao của proton trong nhóm CH_3 ($\delta_{\text{H}} = 2,68$ ppm) với các nguyên tử cacbon có độ chuyển dịch hóa học ($\delta_{\text{C}} = 155,1$ ppm), C-3 ($\delta_{\text{C}} = 112,7$ ppm), ($\delta_{\text{C}} = 109,9$ ppm), đồng thời thấy nguyên tử cacbon có độ chuyển dịch hóa học $\delta_{\text{C}} = 109,9$ ppm có pic giao với proton có độ chuyển dịch hóa học ($\delta_{\text{H}} = 6,83$ ppm, d, $J = 9$ Hz), chúng tôi quy kết đây là tín hiệu cộng hưởng của cacbon C-4a (có pic giao với H-3), còn nguyên tử proton có độ chuyển dịch hóa học ($\delta_{\text{H}} = 6,83$ ppm, d, $J = 9$ Hz) là tín hiệu cộng hưởng của H-8, nguyên tử cacbon có độ chuyển dịch hóa học $\delta_{\text{C}} = 155,1$ ppm còn lại được quy kết là tín hiệu cộng hưởng của nguyên tử cacbon C-4. Dựa vào phổ HSQC quy kết được tín hiệu cộng hưởng của C-8 ở $\delta_{\text{C}} = 106,6$ ppm. Trên phổ HMBC, ngoài pic giao của H-8 với C-4a, còn nhận thấy tín hiệu tương tác rõ nét của H-8 với cacbon có $\delta_{\text{C}} = 112,6$ ppm (tương tác qua 3

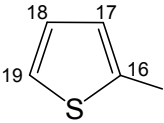
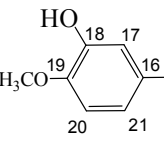
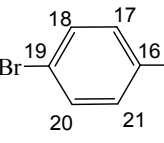
liên kết; quy kết là tín hiệu của C-6) và tín hiệu tương tác với nguyên tử cacbon bậc 4 tại $\delta_{\text{C}} = 158,2$ ppm (tương tác qua 2 liên kết; quy kết là tín hiệu của C-8a). Dựa vào pic giao trên phổ HMBC giữa C-8a với nguyên tử proton ($\delta_{\text{H}} = 8,09$ ppm, d, $J = 9$ Hz) chúng tôi quy kết đây là tín hiệu của proton H-7. Cũng trên phổ HMBC thấy xuất hiện các pic giao của H-7 với các nguyên tử cacbon C-8a ($\delta_{\text{C}} = 158,2$ ppm), cacbon ở $\delta_{\text{C}} = 166,2$ ppm, cacbon ở vùng trường thấp $\delta_{\text{C}} = 173,6$ ppm; đồng thời, dựa vào pic giao giữa nguyên tử cacbon có $\delta_{\text{C}} = 173,6$ ppm với Ha và Hb trên phổ HMBC, chúng tôi quy kết đây là tín hiệu của nguyên tử cacbon C-9; tín hiệu cộng hưởng còn lại là của C-5. Trên phổ ^1H NMR của hợp chất **3b** thấy xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở $\delta_{\text{H}} = 7,35$ ppm, t, $J = 7,5$ Hz, chúng tôi giả sử đây là tín hiệu cộng hưởng của proton H-12; dựa vào phổ HSQC, quy kết được tín hiệu cộng hưởng ở $\delta_{\text{C}} = 127,4$ ppm là của C-12; phổ HMBC cho thấy tín hiệu tương tác của C-12 với proton ở ($\delta_{\text{H}} = 7,48$ ppm, d, $J = 7,5$ Hz), chúng tôi quy kết đây là tín hiệu cộng hưởng của H-14. Trên phổ HMBC, thấy pic giao của 2 proton H-12, H-14 với 1 nguyên tử cacbon bậc 4 ở $\delta_{\text{C}} =$

124,0 ppm, chúng tôi quy kết đây là tín hiệu của C-10. Tín hiệu multiplet ở 7,62 ppm với cường độ 2H trên phổ ^1H NMR, được chúng tôi quy kết đây là tín hiệu của H-11 lẫn với tín hiệu proton H-13; dựa vào phổ HSQC xác định được 2 nguyên tử cacbon liên kết trực tiếp với 2 nguyên tử proton này ở $\delta_{\text{C}} = 135,1$ ppm (C-11) và 130,6 ppm (C-13); dựa vào phổ HMBC

thấy pic giao lẫn nhau giữa proton H-11 với C-13 và giữa H-13 với cacbon C-11, đồng thời nhận thấy pic giao của cả 2 proton H-11, H-13 với nguyên tử cacbon ở $\delta_{\text{C}} = 145,5$ ppm, chúng tôi quy kết đây là tín hiệu cộng hưởng của cacbon C-15. Như vậy lập luận của chúng tôi là phù hợp với công thức cấu tạo của hợp chất **3b**.

Bảng 1: Dữ kiện phổ ^1H NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(5'-hiđroxi-4'-metylcumarin-6'-yl)-1,5-benzothiazepin (dung môi DMSO – d_6)

Hợp chất	Ar	Phổ ^1H -NMR (δ , ppm, J, Hz)			
		H _a , H _b , H _c	H-3, H-7, H-8	H-11, H-12, H-13, H-14	H vòng Ar
3a		2,99(1H, t, H _b , $J = 13,0$); 3,61(1H, dd, H _a , $J = 13,0$ và $5,0$); 5,25(1H, dd, H _c , $J = 12,0$ và $5,0$)	6,21(1H, s, H-3) 6,83(1H, d, H-8, $J = 9,0$) 8,07(1H, d, H-7, $J = 9,0$) 2,68(3H, s, CH ₃ -4)	7,36(1H, t, H-12, $J = 7,5$) 7,48(1H, d, H-14, $J = 7,5$) 7,61(1H, t, H-13, $J = 7,5$) 7,62(1H, d, H-11, $J = 7,5$)	7,14(2H, d, H-17, H-21, $J = 8,0$) 7,25(2H, d, H-18, H-20, $J = 7,5$) 2,28(3H, s, CH ₃)
3b		2,98(1H, t, H _b , $J = 13,5$); 3,65(1H, dd, H _a , $J = 13,5$ và $5,0$); 5,32(1H, dd, H _c , $J = 12,5$ và $5,0$)	6,20(1H, s, H-3) 6,83(1H, d, H-8, $J = 9,0$) 8,09(1H, d, H-7, $J = 9,0$) 2,68(3H, s, CH ₃ -4)	7,35(1H, t, H-12, $J = 7,5$) 7,48(1H, d, H-14, $J = 7,5$) 7,62(1H, t, H-13, $J = 7,5$) 7,64(1H, d, H-11, $J = 7,5$)	7,40(4H, t, H-17, H-21, H-18, H-20, $J = 8,5$)
3c		2,99(1H, t, H _b , $J = 13,0$); 3,66(1H, dd, H _a , $J = 13,0$ và $5,0$); 5,31(1H, dd, H _c , $J = 12,5$ và $5,0$)	6,21(1H, d, $J = 1,0$, H-3) 6,84(1H, d, H-8, $J = 9,0$) 8,14(1H, d, H-7, $J = 9,0$) 2,68(3H, s, CH ₃ -4)	7,33(1H, td, H-12, $J = 7,5$ và $1,5$) 7,48(1H, dd, H-14, $J = 7,5$ và $1,0$) 7,61(1H, td, H-13, $J = 7,5$ và $1,5$) 7,63(1H, d, H-11, $J = 7,5$)	7,36(3H, m, H-19, H-20, H-21) 7,45(1H, s, H-17)
3d		2,95(1H, t, H _b , $J = 13,0$); 3,56(1H, dd, H _a , $J = 13,0$ và $5,0$); 5,19(1H, dd, H _c , $J = 12,0$ và $5,0$)	6,19(1H, d, $J = 1,0$, H-3) 6,80(1H, d, H-8, $J = 9,0$) 8,01(1H, d, H-7, $J = 9,0$) 2,68(3H, s, CH ₃ -4)	7,35(1H, t, H-12, $J = 7,5$) 7,46(1H, d, H-14, $J = 7,5$) 7,60(1H, td, H-13, $J = 7,5$ và $1,0$) 7,62(1H, d, H-11, $J = 7,5$)	6,70(2H, d, H-17, H-21, $J = 8,5$) 7,16(2H, d, H-18, H-20, $J = 8,5$) 9,45(1H, s, OH)

Hợp chất	Ar	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, J, Hz)			
		$\text{H}_a, \text{H}_b, \text{H}_c$	H-3, H-7, H-8	H-11, H-12, H-13, H-14	H vòng Ar
3e		2,86(1H, dd, Hb, $J = 13,5$ và $12,0$); 3,78(1H, dd, Ha, $J = 13,5$ và $5,0$); 5,64(1H, dd, Hc, $J = 12,0$ và $5,0$)	6,20(1H, d, $J = 1,0$, H-3) 6,82(1H, d, H-8, $J = 9,0$) 8,09(1H, d, H-7, $J = 9,0$) 2,67(3H, s, CH_3 -4)	7,34(1H, td, H-12, $J = 7,5$ và $1,0$) 7,45(1H, dd, H-14, $J = 7,5$ và $1,5$) 7,59(1H, td, H-13, $J = 7,5$ và $1,5$) 7,61(1H, d, H-11, $J = 7,5$)	6,97(1H, t, H-18, $J = 4,25$) 7,09(1H, d, H-17, $J = 3,5$) 7,43(1H, dd, H-19, $J = 5,0$ và $1,0$)
3f		2,98(1H, t, Hb, $J = 13,0$); 3,57(1H, dd, Ha, $J = 13,0$ và $5,0$); 5,19(1H, dd, Hc, $J = 12,0$ và $5,0$)	6,20(1H, s, H-3) 6,81(1H, d, H-8, $J = 9,0$) 8,03(1H, d, H-7, $J = 9,0$) 2,68(3H, s, CH_3 -4)	7,36(1H, t, H-12, $J = 7,5$) 7,47(1H, d, H-14, $J = 7,5$) 7,60(1H, t, H-13, $J = 7,5$) 7,66(1H, d, H-11, $J = 7,5$)	6,69(1H, d, H-21, $J = 8,0$) 6,76(1H, dd, H-20, $J = 8,0$ và $1,5$) 9,03(1H, s, OH)
3g		2,98(1H, t, Hb, $J = 13,0$); 3,66(1H, dd, Ha, $J = 13,0$ và $5,0$); 5,31(1H, dd, Hc, $J = 12,5$ và $5,0$)	6,20(1H, d, $J = 1,5$, H-3) 6,84(1H, d, H-8, $J = 9,0$) 8,12(1H, d, H-7, $J = 9,0$) 2,69(3H, s, CH_3 -4)	7,36(1H, td, H-12, $J = 7,5$ và $1,5$); 7,49(1H, d, H-14, $J = 7,5$); 7,60(1H, td, H-13, $J = 7,5$ và $1,0$); 7,62(1H, d, H-11, $J = 7,5$).	7,34(2H, d, H-17, H-21, $J = 8,5$) 7,53(2H, d, H-18, H-20, $J = 8,5$)

Bảng 2: Dữ kiện phổ ^{13}C NMR của các 2-aryl-4-(5'-hiđroxi-4'-metylcumarin-6'-yl)-1,5-benzothiazepin (δ : ppm, DMSO- d_6)

Vị trí C	Phổ ^{13}C NMR					
	3a	3b	3c	3d	3e	3f
2	159,1	159,0	159,1	159,1	159,0	159,1
3	112,7	112,7	112,8	112,6	112,7	112,6
4	155,2	155,1	155,2	155,2	155,1	155,2
5	166,4	166,2	166,2	166,5	166,0	166,5
6	112,7	112,6	112,7	112,6	112,7	112,7
7	133,4	133,5	133,6	133,7	133,5	133,5
a,b	36,1	35,7	35,7	36,4	37,1	36,5
c	58,2	57,4	57,4	58,3	54,0	58,7
8	106,6	106,6	106,7	106,5	106,7	106,5
9	173,7	173,6	173,6	173,6	173,3	173,7

Vị trí C	Phổ ^{13}C NMR					
	3a	3b	3c	3d	3e	3f
10	124,5	124,0	124,0	124,8	124,3	124,9
11	135,1	135,1	135,1	135,1	135,5	135,1
12	127,4	127,4	127,4	127,3	127,2	127,3
13	130,4	130,6	130,7	130,3	130,7	130,4
14	125,3	125,3	124,7	125,2	125,1	125,2
15	145,4	145,5	145,6	145,2	145,6	145,2
16	140,4	142,2	145,6	133,4	146,8	110,6
17	129,0	128,0	127,6	115,0	123,7	134,3
18	126,0	128,4	132,9	127,2	125,1	147,3
19	137,0	132,1	130,4	155,2	126,6	146,2
20	126,0	128,4	124,7	127,2	-	118,4
21	129,0	128,0	126,3	115,0	-	115,1
4a	110,0	109,9	110,0	110,0	109,9	110,0
8a	158,2	158,2	158,2	158,2	158,1	158,2
Khác	23,6 CH ₃ 20,6 CH ₃	23,6 CH ₃	23,6 CH ₃	23,6 CH ₃	23,6 CH ₃	23,6 CH ₃ 55,4 OCH ₃

4. KẾT LUẬN

Phổ ^1H và ^{13}C NMR của các hợp chất 2-aryl-4-(5'-hidroxi-4'-methylcoumarin-6'-yl)-1,5-benzothiazepin đã được nghiên cứu và thảo luận. Các tín hiệu cộng hưởng đặc trưng trên phổ ^1H và ^{13}C NMR của các hợp chất đã được quy kết đầy đủ và phù hợp với công thức cấu tạo dự kiến ban đầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Reddy J. R., Ashok D., Sharma PP. N., (1993), Synthesis of 4.6-bis(2'-substitutetri-2-3'-dihydro-1.5-benzothiazepin-4'-yl)resorcinols as potential antifeedants, *Indian J. Chem B*, 32, pp. 404-406.
- Kugita H., Takeo S., Matsushima M. (1972), 1,5-Benzothiazepine derivatives, *Japp. Pat. 47008544*, *Chem. Abstr.*, 77, p. 5554.
- Kugita H., Inoue H., Ikezaki M. (1971), 1,5-Benzothiazepine derivatives, *Japp. Pat. 46016749*, *Chem. Abstr.*, 75, p. 63848.
- Geyer H. M., Watzman N., Buckley J. PP. (1970), Effects of a tranquilizer and two antidepressants on learned and unlearned behaviors, *J. Pharmacol, Sci*, 59, pp. 964-968.
- Inoue H., Konda M., Hashiyama T., Otsuka H., Takahashi K., Gaino M., Date T., Aoe K., Takeda M., Murata S., Narita H., Nagao T. (1991), *J. Med. Chem.*, 34, pp. 675-678.
- Dương Ngọc Toàn, Nguyễn Minh Thảo, Nguyễn Hồng Huân, Nguyễn Thị Minh Thư (2013), Tổng hợp một số 2-aryl-4-(5'-hidroxi-4'-methylcoumarin-6'-yl)-1,5-benzothiazepin, *Tạp chí Hóa học*, T. 51(4), tr. 438-441.