

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VÀ PHỔ CỘNG HƯỞNG TỪ HẠT NHÂN CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT AMIDE VÀ IMIDE CÓ CHỨA DỊ VÒNG FUROXAN TỪ EUGENOL

Lê Thị Hoa¹, Nguyễn Thanh Phương², Lê Văn Khỏe¹

TÓM TẮT

Từ eugenol trong tinh dầu hương nhu tổng hợp được 3-methyl-4-(2-amino-4,5-dimethoxyphenyl)furoxan (**1**). Phản ứng của **1** với maleic anhydride được amide **2**, hợp chất **2** có cấu hình trans khác với cấu hình cis ban đầu của maleic anhydride. Phản ứng của **1** với succinic anhydride, ở các điều kiện khác nhau đã thu được amide **3**, hỗn hợp hai imide đồng phân vị trí nhóm N→O, và imide **4** không bị đồng phân hóa về vị trí nhóm N→O. Tín hiệu cộng hưởng từ hạt nhân của 3 hợp chất amide và imide được xác định dựa vào độ chuyển dịch hóa học, tương tác spin - spin và các vân giao trên phổ HMBC. Một hợp chất được thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định.

Từ khóa: Amide, imide, cộng hưởng từ hạt nhân.

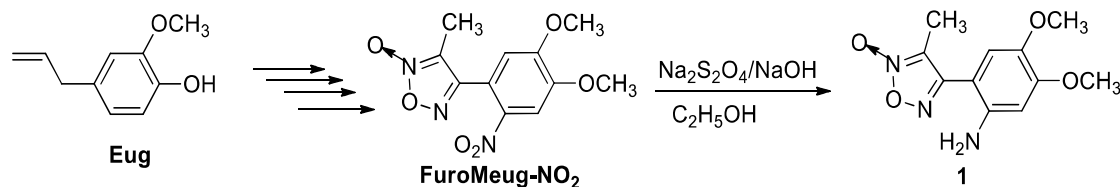
1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hợp chất chứa dị vòng furoxan (1,2,5-oxadiazole-2-oxide) có hoạt tính sinh học phong phú, hoạt tính giãn mạch có triển vọng trong điều trị tim mạch [1][2]; đặc tính chống ký sinh trùng, chống ung thư, chống vi trùng được liệt kê trong các công trình [3][4][5][6], một số được sử dụng trong điều trị nhiễm trùng lao [7]. Một số dãy hợp chất chứa dị vòng furoxan tổng hợp từ eugenol được trình bày trong các công trình [8]. Trong công trình này chúng tôi tiếp tục trình bày tổng hợp, phân tích cấu trúc của một số hợp chất amide và imide chứa dị vòng furoxan từ eugenol.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Tổng hợp 3-methyl-4-(2-amino-4,5-dimethoxyphenyl)furoxan (**1**)

Hợp chất **1** được tổng hợp từ eugenol, theo [8] qua 5 bước kế tiếp nhau như sơ đồ phản ứng ở hình 1. Ở bước cuối, chất **1** thu được ở dạng tinh thể hình kim màu vàng, hiệu suất 70%.



Sơ đồ 1. Sơ đồ tổng hợp chất **1**

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

² Trường THPT Nguyễn Khuyến, tỉnh Hà Nam

2.2. Tổng hợp amide và imide

Hòa tan 0,251 gam (1 mmol) **1** vào dung môi thích hợp ethanol (hoặc PhOMe khan) trong bình cầu nhám dung tích 100 ml. Thêm tiếp 1 mmol anhydride vào rồi đun ở điều kiện thích hợp. Để nguội, lọc chất rắn tách ra và rửa bằng ethanol lạnh, kết tinh lại trong ethanol. Điều kiện phản ứng, dung môi, hiệu suất, nhiệt độ nóng chảy, hấp thụ hồng ngoại của các chất được liệt kê ở bảng 1.

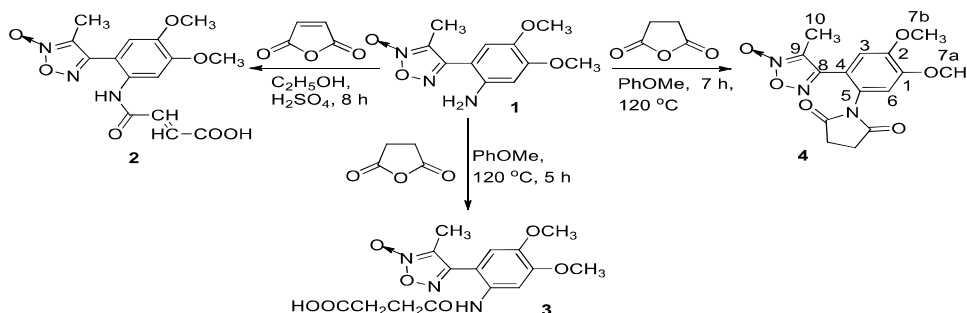
Bảng 1. Dung môi kết tinh, hiệu suất tổng hợp, tính chất vật lí của 2 - 4

Ký hiệu	Dung môi kết tinh	Hình dạng, màu sắc	Tnc (°C)	Hiệu suất %
2	Ethanol	hình kim màu vàng	178-179	74
3	Ethanol	tinh thể hình kim màu trắng	168-169	54
4	Ethanol	tinh thể hình khối màu nâu	173-174	65

Xuất xứ hóa chất sử dụng: Tinh dầu hương nhu (Việt nam); H₂SO₄, HNO₃, NaNO₂ (Trung Quốc); maleic anhydride, succinic anhydride (Merk).

Các mẫu phân tích ¹H, ¹³C - NMR, HMBC được đo trên máy Avance Bruker tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam trong dung môi DMSO ở nhiệt độ thường. Tần số làm việc của ¹H - NMR là 500 MHz, ¹³C - NMR là 125 MHz. Độ chuyển dịch hóa học được ghi ở đơn vị tương đối ppm, độ dịch chuyển hóa học của dung môi DMSO là (¹H: 2,50 ppm; ¹³C: 39,5 ppm). Hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định được thử tại Viện Hóa học hợp chất thiên nhiên Viện Khoa học và Công nghệ Việt nam.

Các chất được tổng hợp theo sơ đồ 2.



Sơ đồ 2. Sơ đồ tổng hợp các chất từ 2

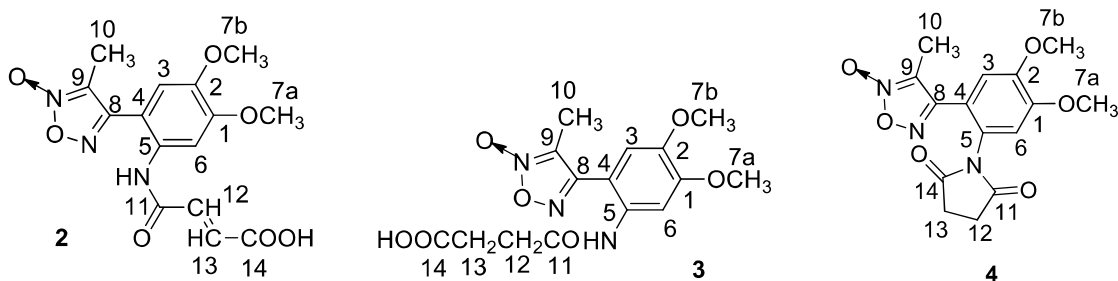
3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả tổng hợp

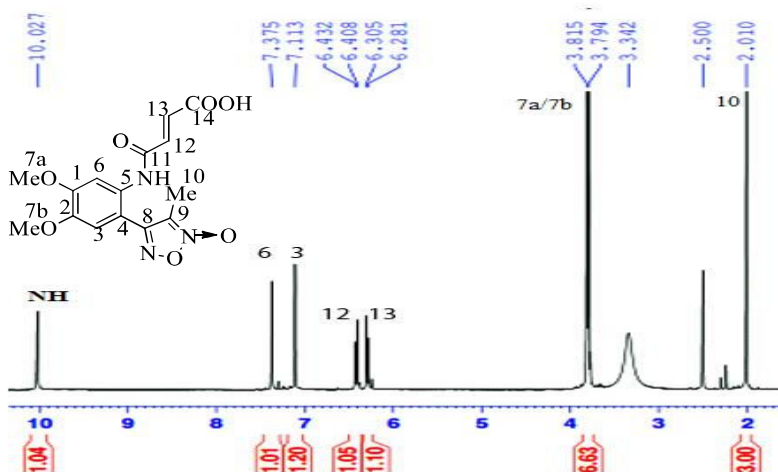
Phản ứng của chất **1** với maleic anhydride được tiến hành trong dung môi ethanol với xúc tác H₂SO₄ đặc, trong 8 h để nguội thu được tinh thể chất **2** hình kim màu vàng, hiệu suất 74%. Đối với succinic anhydride khi thực hiện phản ứng trong các dung môi ethanol hay pyridine đều không thấy có sản phẩm tạo thành, do đó chúng tôi dùng PhOMe thay thế ethanol để tăng nhiệt độ của phản ứng. Kết quả cho thấy khi thực hiện phản ứng ở 120 °C trong 5 h thì thu được sản phẩm là amide **3**, hiệu suất 54%, còn khi thực hiện phản ứng ở 140 °C thì thu được hỗn hợp hai imide đồng phân vị trí nhóm N→O (kí hiệu chất là **4** và **4'**, sơ đồ 4), khi thực hiện phản ứng ở 120 °C trong 7 h thì thu được sản phẩm **4** là imide mà nhóm N→O không bị đồng phân hóa về vị trí, hiệu suất 65%.

3.2. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân

Các tín hiệu của proton và carbon được quy kết thông qua việc phân tích phổ ^1H , ^{13}C NMR và HMBC. Việc đánh số thứ tự của các chất chỉ áp dụng cho việc phân tích phổ (không sử dụng để gọi tên).

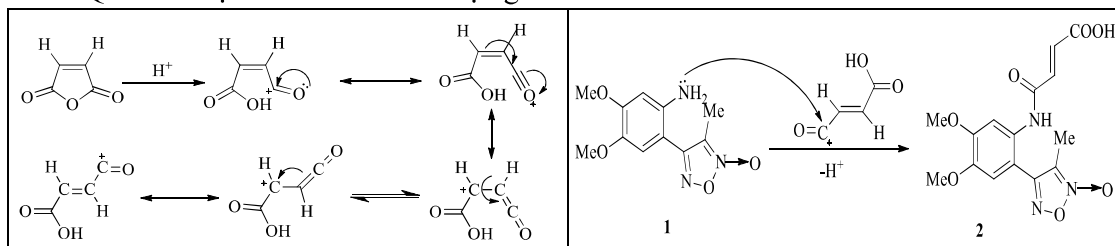


Trên phổ ^1H NMR của các hợp chất nghiên cứu, các tín hiệu đều phù hợp với công thức dự đoán. Chẳng hạn, trên phổ ^1H NMR của chất **2** (hình 1) xuất hiện hai vân đôi ở $\delta = 6,42$ ppm và $\delta = 6,29$ ppm có hằng số tách $J_{\text{H12}, \text{H13}} = 12$ Hz chứng tỏ nhóm acrylamito có cấu hình *trans* khác với cấu hình *cis* ban đầu của maleic anhydride. Điều này được chúng tôi giải thích như sau: cation carboni có thể quay tự do xung quanh liên kết đơn đã giúp ion acyli có cấu hình *trans* bền vững hơn đồng thời thuận lợi hơn khi tấn công vào nhóm NH_2 ngay bên cạnh nhóm furoxan cồng kềnh của hợp chất **1**.



Hình 1. Phổ ^1H NMR của hợp chất **2**

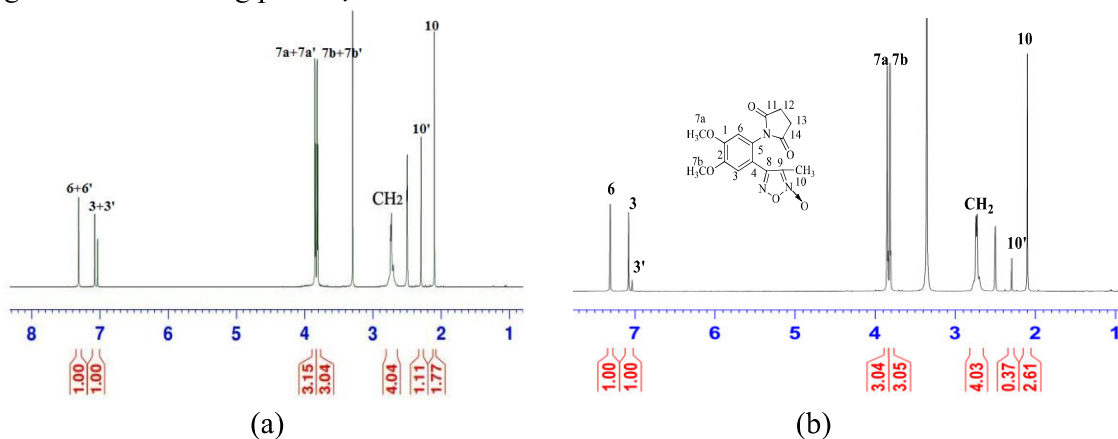
Quá trình tạo thành amide **2** được giải thích theo sơ đồ 3



Sơ đồ 3. Cơ chế phản ứng tạo sản phẩm **2**

Tương tự, phổ ^1H NMR của hợp chất **3** có xuất hiện vân đơn của một proton ở $\delta = 7,85$ ppm kết hợp phân tích phổ HMBC, chứng tỏ tín hiệu này là của nhóm NH amide. Trên phổ ^1H NMR của hợp chất **3** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu có độ chuyển dịch hóa học phù hợp với công thức dự kiến của **3**.

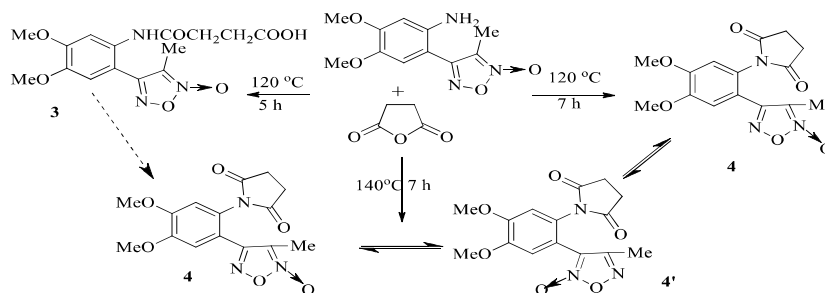
Tuy nhiên, trên phổ ^1H NMR (hình 3) của sản phẩm phản ứng hợp chất **1** với succinic anhydride trong dung môi PhOMe ở 140°C (a) và ở 120°C trong 7h (b) đều cho thấy không có tín hiệu proton NH. Ở hình phổ (a), các vân cộng hưởng của các proton đính với carbon hầu hết đều gồm 2 hợp phần ứng với 2 chất khác nhau có tỉ lệ mol vào khoảng 2:1. Vân đơn ở $\delta = 2,10$ ppm được quy kết cho proton nhóm methyl cạnh nhóm *N*-oxide (H10) còn vân đơn ở $\delta = 2,30$ ppm được quy kết cho proton nhóm methyl xa nhóm *N*-oxide (H10'). Vân đơn ở $7,04$ ppm được quy kết cho proton thơm gần nhóm *N*-oxide (H3'), vân đơn ở $7,08$ ppm là của proton thơm xa nhóm *N*-oxide (H3). Điều này được chúng tôi giải thích là do nhóm *N*-oxide có hiệu ứng chắn xa mạnh nên làm giảm độ chuyển dịch hóa học của các proton gần nó [4]. Các proton khác do ở cách xa chỗ thay đổi cấu tạo (nhóm *N*-oxide) nên tín hiệu của chúng thể hiện ở rất sát nhau không phân giải được. Như vậy hỗn hợp thu được gồm hai imide đồng phân vị trí nhóm *N*-oxide.



Hình 3. Phổ ^1H NMR của hỗn hợp đồng phân **4** và **4'** (a) và **4** (b)

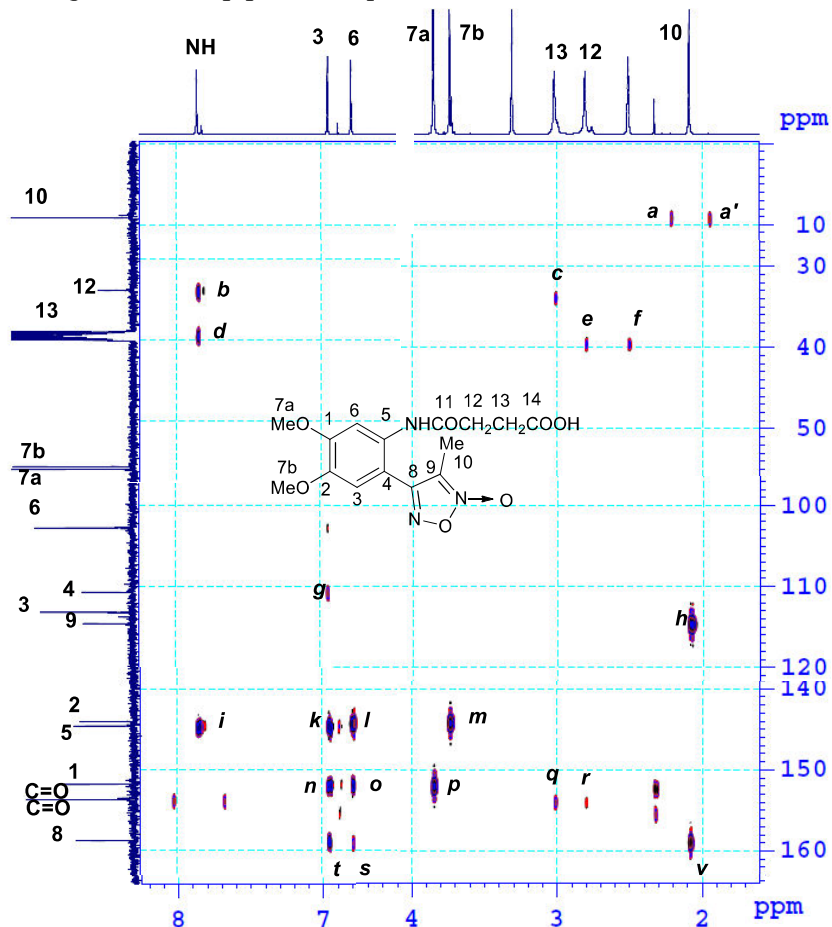
Ở hình phổ (b), cường độ của vân đơn ở $2,10$ ppm (đặc trưng cho **4**) gấp gần 8 lần vân đơn ở $2,30$ ppm (đặc trưng cho **4'**) như vậy vẫn có 1/8 imide **4'** kết tinh cùng với **4** chưa tách ra được. Dữ liệu phổ ^1H NMR của **4** được trình bày ở bảng 2.

Nguyên nhân tạo thành imide và amide từ **1** và succinic anhydride được giải thích theo sơ đồ 4.



Sơ đồ 4. Quá trình tạo thành, chuyển hóa amide và imide từ succinic anhydride

Trên phổ ^{13}C NMR của các hợp chất nghiên cứu xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng phù hợp với công thức dự kiến. Để quy kết chính xác tín hiệu C chúng tôi dựa vào độ chuyển dịch hóa học đồng thời kết hợp phân tích phổ HMBC.



Hình 2. Phổ HMBC của 3

Chẳng hạn, phân tích phổ HMBC của 3 (hình 3) cho thấy: hai vân đối xứng a, a' chỉ ra tín hiệu của C10; tín hiệu ở $\delta = 7,85$ ppm có ba vân giao b, d và i xác định được các tín hiệu hai nhóm CH_2 và C5 đồng thời khẳng định tín hiệu này là của proton nhóm NH amide. Hai vân giao d và e cho thấy tín hiệu của C13 lẫn với tín hiệu của carbon DMSO (vân giao f là của DMSO). Vân giao g, h chỉ ra tín hiệu của C4 và C9; Vân giao k, m chỉ ra tín hiệu của C2 và vân giao l khẳng định vị trí của C5. Hai vân giao q và r giúp quy kết tín hiệu của hai carbon $\text{C}=\text{O}$ ngẫu nhiên trùng nhau ở 153,78 ppm làm cho cường độ tín hiệu đó mạnh lên bất thường. Ba vân giao còn lại t, s và v chỉ ra tín hiệu của C8. Có một vài vân giao yếu thấy ứng với tín hiệu proton rất yếu mà không thấy được tín hiệu của carbon tương ứng, các vân giao và tín hiệu yếu này là của một phần rất nhỏ amide đồng phân vị trí nhóm N-oxide. Kết quả quy kết tín hiệu ^{13}C NMR của các hợp chất nghiên cứu được trình bày ở bảng 2.

Chất 3 được thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định. Kết quả cho thấy chất 3 có biểu hiện hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định ở mức yếu đối với chủng *B.subtilis* (200 $\mu\text{g/mol}$).

Bảng 2. Tín hiệu cộng hưởng ^1H NMR của các hợp chất 1 - 4, δ (ppm), J (Hz)

Kí hiệu	H3	H7a	H10	H11	H13
	H6	H7b	NH	H12	H14
1	6,81 s	3,75 s	2,17 s	-	-
	6,50 s	3,67 s	5,34 s	-	-
2	7,11 s	3,82 s	2,01 s	-	6,29 d; $J=12$
	7,38 s	3,79 s	10,03s	6,42 d; $J=12$	-
3	6,79 s	3,84 s	2,30 s	-	3,01 m
	6,95 s	3,73 s	7,85 s	2,80 m	-
4	7,08 s	3,85 s	2,10 s	-	2,73 m
	7,31 s	3,82 s	-	2,73 m	-

s: singlet, *d*: doublet; *t*: triplet, *dd* doublet of doublets, *m*: multiplet)

Bảng 3. Tín hiệu ^{13}C NMR của các hợp chất 1 - 4; δ (ppm)

Kí hiệu	C1	C3	C5	C7a	C8	C10	C12	C14
	C2	C4	C6	C7b	C9	C11	C13	C15
1	150,2	113,7	142,6	55,2	157,0	9,1	-	-
	140,3	100,2	99,9	55,4	113,6	-	-	-
2	150,6	111,7	130,8	55,9	156,3	8,3	131,1	166,8
	146,5	129,4	108,8	55,7	113,8	163,5	112,6	-
3	151,9	113,2	144,6	55,9	158,9	9,1	33,9	153,8
	144,1	110,7	102,8	55,6	114,5	153,8	39,2	-
4	150,7	112,6	124,3	56,1	155,4	8,2	26,3	176,7
	149,0	113,4	112,6	56,0	116,4	176,7	26,3	-

4. KẾT LUẬN

Đã tổng hợp và xác định được cấu trúc của 3 hợp chất amide và imide có chứa dị vòng furoxan được tổng hợp từ eugenol trong tinh dầu hương nhu. Nhờ phân tích tương tác spin - spin của các nhóm proton phổ kết hợp với các pic giao trên phổ HMBC đã quy kết được tất cả các vân cộng hưởng trên phổ ^1H NMR và ^{13}C NMR. Hợp chất 3 có biểu hiện hoạt tính kháng khuẩn *B.subtilis* ở mức yếu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] R. Ferioli, G.C. Folco, C. Ferretti, A.M. Gasco, C. Medana, R. Fruttero, M. Civelli, A. Gasco (1995), A new class of furoxan derivatives as NO donors: mechanism of action and biological activity, *Br. J. Pharmacol*, 114(4), 816-820.
- [2] P. Tosco, M. Bertinaria, A. Di Stilo, E. Marini, B. Rolando, G. Sorba, R. Fruttero, A. Gasco (2004), A new class of NO-donor H3 -antagonists, *IL Farmaco*, 59, 359-371.
- [3] M. Bertinaria, U. Galli, G. Sorba, R. Fruttero, A. Gasco, M.I. Brenciaglia, M.M. Scaltrito, F. Dubini (2003), Synthesis and Anti-Helicobacter pylori Properties of NO-Donor/ Metronidazole Hybrids and Related Compounds, *Drug Dev. Res*, 60, 225-239.
- [4] L.A. Dutra, L. de Almeida, T.G. Passalacqua, J.S. Reis, F.A.E. Torres, I. Martinez, R.F. Rosangela Gonçalves Peccinini, Chung Man Chin, Konstantin Chegaev, Stefano

- Guglielmo, J.L. dos S. Marcia A. S. Graminha (2014), Leishmanicidal Activities of Novel Synthetic Furoxan and Benzofuroxan Derivatives, *Antimicrob, Agents Chemother*, 58, 4837-4847.
- [5] H. Li, K. Wang, Q. Wan, Y. Chen, Design (2019), synthesis and anti-tumor evaluation of novel steroidal glycoconjugate with furoxan derivatives, *Steroids*, 141, 81-95.
- [6] D. Li, L. Wang, H. Cai, Y. Zhang, and J. Xu (2012), Synthesis and Biological Evaluation of Novel Furozan-Based Nitric Oxide-Releasing Derivatives of Oridonin as Potential Anti-Tumor Agents, *Molecules*, 17, 7556-7568.
- [7] N.H. Dinh, N.T. Ly, P. Van Hoan (2006), Some Imines and Azo Compounds Containing Furoxan Ring Synthesized from Methylisoeugenol, *J. Heterocycl. Chem*, 43, 1657-1663.
- [8] Trịnh Thị Huân, Lê Thị Hoa, Nguyễn Thị Thanh Hoài (2019), Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của dãy hợp chất màu azo gắn với dị vòng furoxan từ eugenol trong tinh dầu hương nhu, *Tạp chí phân tích Hóa Lý Sinh*, 24(1), 124-130.
- [9] G.F. dos S. Fernandes, P.C. de Souza, L.B. Marino, K. Chegaev, S. Guglielmo, L. Lazzarato, R. Fruttero, M.C. Chung, F.R. Pavan, Jean Leandro dos Santos (2016), Synthesis and biological activity of furoxan derivatives against *Mycobacterium tuberculosis*, *Eur. J. Med. Chem*, 123, 523-531.

STUDY ON SYNTHESIS AND NMR SPECTRA OF SOME AMIDE AND IMIDE COMPOUNDS CONTAINING FUROXAN SYNTHESIZED FROM EUGENOL

Le Thi Hoa, Nguyen Thanh Phuong, Le Van Khoe

ABSTRACT

From eugenol in Ocimum sanctum L. oil, 3-methyl-4-(2-amino-4,5-dimethoxyphenyl) furoxan (1) was synthesized. The reaction of 1 with maleic anhydride was amide 2. The double bond in 2 has trans configuration which is different from the original cis configuration of maleic anhydride. For succinic anhydride, the results showed that when the reaction was conducted at different temperatures, the product was amide 3, a mixture of two imide isomers of position N→O, and imide 4 was not isomerized to the position N→O group. The NMR signals of three amide and imide were assigned using their spin-spin splitting patterns, and HMBC cross peaks. The antimicrobial activity 1 compound was tested.

Keywords: Amide, imide, NMR spectra.

* Ngày nộp bài: 7/10/2022; Ngày gửi phản biện: 7/10/2022; Ngày duyệt đăng: 27/10/2022

* Bài báo này là kết quả nghiên cứu từ đề tài cấp cơ sở, Mã số đề tài ĐT-2021-13 của Trường Đại học Hồng Đức.