

TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT CỦA 7-HYDROXY-4-METHYLCOUMARIN

NGUYỄN TIẾN CÔNG*,
NGUYỄN THỊ MỸ ANH**, NGUYỄN THỊ HỒNG THÁI**

TÓM TẮT

Xuất phát từ resorcinol và ethyl acetoacetate, đã tổng hợp được 7-hydroxy-4-methylcoumarin (1). Brom hóa (1) trong các điều kiện khác nhau cho sản phẩm là 3-bromo-7-hydroxy-4-methylcoumarin (2) hoặc 3,6,8-tribromo-7-hydroxy-4-methylcoumarin (3); trong khi phản ứng thế nucleophile của (1) với các chloroacetamide cho ba dẫn xuất 2-[(4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)oxy]acetamide (4a-c) tương ứng. Cấu trúc của các chất (2-4) đã được xác nhận qua phổ IR và phổ ¹H-NMR của chúng.

Từ khóa: 7-hydroxy-4-methylcoumarin, acetamide, brom hóa.

ABSTRACT

Synthesizing some derivatives of 7-hydroxy-4-methylcoumarin

Starting from resorcinol and ethyl acetoacetate, 7-hydroxy-4-methylcoumarin (1) was synthesized. Bromination (1), in different conditions, yielded 3-bromo-7-hydroxy-4-methylcoumarin (2) or 3,6,8-tribromo-7-hydroxy-4-methylcoumarin (3) while nucleophilic substitution of (1) with chloroacetamides yielded three 2-[(4-methyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chromen-7-yl)oxy]acetamide derivatives (4a-c) respectively. The structures of the (2-4) compounds were confirmed by IR and ¹H-NMR spectral data.

Keywords: 7-hydroxy-4-methylcoumarin, acetamide, bromination.

1. Đặt vấn đề

Coumarin và dẫn xuất thuộc vào nhóm hợp chất chứa khung chromen là nhóm hợp chất có hoạt tính sinh học hết sức phong phú. Hợp chất 7-hydroxy-4-methylcoumarin và các dẫn xuất thế brom của nó được thấy có hoạt tính kháng côn trùng [3], gây chết tế bào ung thư [5] trong khi một số dẫn xuất của chất này với nhóm chức amide được thấy có tác dụng kháng viêm, giảm đau [7] hay kháng serotonin (dùng trong điều trị bệnh tâm thần) [8]. Hoạt tính kháng khuẩn

của các dẫn xuất khác của 7-hydroxy-4-methylcoumarin cũng đã được báo cáo trong tài liệu [2] trong khi một số amide chứa khung chromen được thấy có khả năng kháng virus và làm giảm khối u [4]. Báo cáo này trình bày việc tổng hợp một số dẫn xuất thế brom ở khung chromen và các dẫn xuất dạng [(4-methylcoumarin-7-yl)oxy]acetamide.

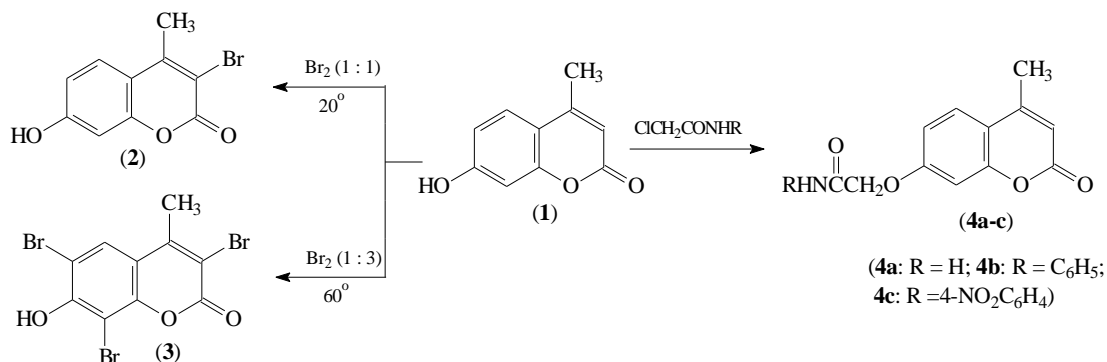
2. Thực nghiệm

7-Hydroxy-4-methylcoumarin (1) được tổng hợp từ resorcinol và ethyl acetoacetate theo phương pháp đã được mô tả trong tài liệu [1].

Các dẫn xuất của (1) được tổng hợp theo sơ đồ thực nghiệm dưới đây:

* TS, Trường Đại học Sư phạm TPHCM

** SV, Trường Đại học Sư phạm TPHCM



Tổng hợp 3-bromo-7-hydroxy-4-methylcoumarin (2): Vừa lắc vừa thêm từ từ dung dịch của 4,0g brom (25mmol) trong 10ml acid acetic vào dung dịch của 4,40g (25mmol) 7-hydroxy-4-methylcoumarin (1) đã được hòa tan trong một lượng vừa đủ acid acetic. Trong quá trình thao tác, giữ nhiệt độ phản ứng không vượt quá 20°C. Sau khi thêm hết brom, nâng dần nhiệt độ phản ứng đến nhiệt độ phòng, để qua đêm rồi đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá. Lọc lấy chất rắn, kết tinh trong ethanol – nước thu được chất rắn màu vàng nhạt có nhiệt độ nóng chảy 210-212°C. Hiệu suất 46%.

Tổng hợp 3,6,8-tribromo-7-hydroxy-4-methylcoumarin (3): Vừa lắc vừa thêm từ từ dung dịch của 12,0g brom (75mmol) trong 10ml acid acetic vào dung dịch ở 60°C của 4,40g (25mmol) 7-hydroxy-4-methylcoumarin đã được hòa tan trong một lượng vừa đủ acid acetic. Sau khi thêm hết brom, tiếp tục giữ nhiệt độ ở 60°C trong 2 giờ sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng rồi đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá. Lọc lấy chất rắn, kết tinh trong ethanol – nước thu được chất rắn màu vàng nhạt có nhiệt độ nóng chảy 245-246°C. Hiệu suất 38%.

Tổng hợp các hợp chất [(4-methylcoumarin-7-yl)oxy]acetamide (4a-c):

Hòa tan 0,01mol 7-hydroxy-4-methylcoumarin trong acetone trong bình cầu 100ml. Cho thêm 0,5g K₂CO₃ và 0,01mol 2-chloroacetamide rồi khuấy và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ. Để nguội hỗn hợp sau phản ứng rồi đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá. Lọc lấy chất rắn đem kết tinh lại trong dung môi ethanol-nước (4a, 4c) và DMF (4b).

Phổ hồng ngoại các chất khảo sát được đo theo phương pháp ép viên với KBr, máy đo Shimadzu FTIR 8400S tại Khoa Hóa, trường Đại học Sư phạm TPHCM.

Phổ cộng hưởng từ proton được đo trong dung môi DMSO (chất chuẩn nội TMS) trên máy đo Bruker NMR Avance 500MHz tại Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội.

3. Kết quả và thảo luận

7-Hydroxy-4-methylcoumarin (1) được chúng tôi tổng hợp trước đây [1] qua phản ứng ngưng tụ Pechmann giữa resorcinol và ethyl acetoacetate khi có mặt H₂SO₄ đặc ở 0-5°C. Các dữ liệu nhiệt độ nóng chảy, phổ IR và phổ NMR đã xác nhận sự tạo thành sản phẩm này.

Cả (2) và (3) đều là những hợp chất có hoạt tính kháng côn trùng [3]. Để tổng hợp hợp chất (2) từ hợp chất (1), tác giả [3] đã sử dụng tác nhân brom hóa là KBrO_3/HBr . Chúng tôi cũng tìm thấy tài liệu mô tả phương pháp tổng hợp (2) từ (1) với tác nhân brom hóa là dioxan dibromide trong điều kiện không dung môi [9].

Trong điều kiện của mình, chúng tôi tiến hành brom hóa (1) trực tiếp bằng brom (sử dụng cùng đương lượng brom và thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp) và cũng thu được sản phẩm có nhiệt độ nóng chảy phù hợp với số liệu mà tài liệu [3, 9] đã mô tả. Các dữ liệu về phổ của hợp chất (2): IR: 3300cm^{-1} ($\nu\text{O-H}$), 1726cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$), 1592cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$ thơm), 741cm^{-1} ($\nu\text{C-Br}$); $^1\text{H-NMR}$: δ 10,68 (1H, *singlet*, O-H), δ 7,71 (1H, *doublet*, $^3J = 8,5\text{Hz}$, Ar-H), δ 6,84 (1H, *doublet-doublet*, $^3J = 8,5\text{Hz}$, $^4J = 2,5\text{Hz}$, Ar-H), δ 6,74 (1H, *doublet*, $^4J = 2,5\text{Hz}$, Ar-H), δ 2,55 (3H, *singlet*, CH_3) cũng khá phù hợp với đặc trưng về phổ của hợp chất 3-bromo-7-hydroxy-4-methylcoumarin [3]. Tương tác spin-spin của các proton ở vùng thơm của sản phẩm cho thấy đây là các proton ở các vị trí 1,2 và 4 trên vòng benzen. Điều đó chứng tỏ rằng brom đã thế vào vị trí số 3 trên khung chromen.

Hợp chất (3) cũng đã được điều chế từ (1) bằng cách brom hóa với tác nhân là

$\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}_2$ [3]. Bằng việc sử dụng lượng dư brom và tiến hành phản ứng ở 60°C , chúng tôi cũng thu được sản phẩm (3) khi tiến hành brom hóa (1) trực tiếp bằng brom. Các dữ liệu về nhiệt độ nóng chảy và phổ của sản phẩm mà chúng tôi thu được khá phù hợp với dữ liệu về hợp chất 3,6,8-tribromo-7-hydroxy-4-methylcoumarin đã được mô tả trong tài liệu [3]: IR: 3302cm^{-1} ($\nu\text{O-H}$), 1726cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$), 1592cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$ thơm), 741cm^{-1} ($\nu\text{C-Br}$). $^1\text{H-NMR}$: δ 8,07 (1H, *singlet*, Ar-H), δ 2,58 (1H, *singlet*, CH_3).

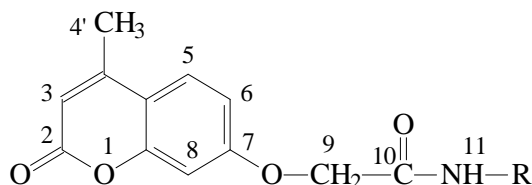
Để tổng hợp các hợp chất amide (4a-c), chúng tôi thực hiện phản ứng Williamson giữa 7-hydroxy-4-methylcoumarin và các 2-chloroacetamide trong acetone (dung môi phi proton) khi có mặt K_2CO_3 . Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế nucleophile $\text{S}_{\text{N}}2$ để tạo thành các sản phẩm mong muốn. Đặc điểm nổi bật trên phổ IR của các amide (4a-c) là sự xuất hiện pic hấp thụ ở vùng trên 3300cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết N-H; đồng thời bên cạnh pic hấp thụ đặc trưng cho liên kết C=O lacton ở gần 1710cm^{-1} còn xuất hiện thêm pic hấp thụ mạnh ở gần 1685cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết C=O ở chức amide. Kết quả tổng hợp và các pic hấp thụ tiêu biểu trên phổ IR của các amide (4a-c) được tóm tắt ở bảng 1.

Bảng 1. Kết quả tổng hợp và một số hấp thụ tiêu biểu trên phổ IR của các hợp chất (4a-c)

Hợp chất	t_{nc} (°C)	Hiệu suất (%)	Phổ IR (ν , cm^{-1})			
			N-H	C-H	C=O	C=C _{thơm}
4a	235-236	50	3441 3181	2950	1738 1697	1626 1600
4b	212-213	58	3369	3077 2916	1705 1680	1620 1601
4c	275-277	65	3349	3094 2916	1709 1686	1628 1597

Phổ 1H -NMR của các amide (**4a-c**) đều xuất hiện đầy đủ các tín hiệu với cường độ như dự kiến. Dựa vào đặc điểm cấu tạo của các amide, chúng tôi đã tiến hành quy kết các tín hiệu và biểu diễn kết quả quy kết ở bảng 2.

Bảng 2. Tín hiệu trên phổ 1H -NMR của các amide (δ , ppm và J , Hz)



Hợp chất	(4a)	(4b)	(4c)
Vị trí	R = H	R =	R =
3	6,23 (1H), d , $^4J=1,0$	6,23 (1H), d , $^4J=1,0$	6,23 (1H), d , $^4J=1,0$
4'	2,40 (3H), d , $^4J=1,0$	2,40 (3H), d , $^4J=1,0$	2,40 (3H), d , $^4J=1,0$
5	7,71 (1H), d , $^3J=9,0$	7,73 (1H), d , $^3J=8,5$	7,73 (1H), d , $^3J=8,5$
6	7,04 (1H), $d-d$, $^3J=9,0$, $^4J=2,5$	7,06 (1H), $d-d$, $^3J=8,5$, $^4J=2,5$	7,06 (1H), $d-d$, $^3J=8,5$, $^4J=2,5$
8	6,95 (1H), d , $^4J=2,5$	7,02 (1H), d , $^4J=2,5$	7,04 (1H), d , $^4J=2,5$
9	4,57 (2H), s	4,85 (2H), s	4,93 (2H), s
11	7,61 (br), 7,43 (br)	10,14 (1H), s	10,74 (1H), s
12, 16	-	7,63 (2H), d , $^3J=7,5Hz$	7,90 (2H), d , $^3J=7,5$
13, 15	-	7,33 (2H), $d-d$, $^3J_1=7,5$, $^3J_2=8,5$	8,24 (2H), d , $^3J=7,5$
14	-	7,09 (1H), t , $^3J=8,5$	-

Phổ 1H -NMR của các amide (**4a-c**) đều thấy có sự tách tín hiệu do tương tác *spin-spin* giữa các proton ở vị trí 3 và 4'. Vì lí do này, các proton ở vị trí 4' cho tín

hiệu ở dạng *doublet* với hằng số tách $^4J = 1,0Hz$. Khi đó, lẽ ra proton ở vị trí 3 sẽ cho tín hiệu ở dạng *quartet* với tỉ lệ cường độ (1:3:3:1). Tuy nhiên, có lẽ do

cường độ quá thấp nên các tín hiệu ở hai biên đã lẫn vào đường nền và máy chỉ ghi nhận được hai tín hiệu ở giữa và trên phổ tín hiệu của proton H^3 xuất hiện ở dạng *doublet*. Các proton H^9 cho tín hiệu *singlet* với cường độ tương đối bằng 2 ở 4,57-4,93ppm, khá phù hợp với dữ liệu về phổ proton của các (coumaryl-7-yloxy)acetamide mà tài liệu [4] đã mô tả. Kết quả ở bảng 2 cho thấy tín hiệu của nhóm này chịu ảnh hưởng rõ rệt của hiệu ứng electron của nhóm thế gắn trên vòng benzen của amide thế. Với amide chưa thế **4a**, các proton trong nhóm amide $>C(O)-NH_2$ cho 2 tín hiệu riêng biệt trên phổ. Nguyên nhân là do sự cộng hưởng làm cho liên kết N-C mang một phần tính chất của liên kết đôi làm cho 2 proton trên ở vào vị trí *syn / anti* với liên kết đôi

C=N và trở nên không tương đương. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm về phổ ^1H-NMR của amide mà tài liệu [6] đã mô tả.

4. Kết luận

Đã tổng hợp được 2 dẫn xuất chứa brom là 3-bromo-7-hydroxy-4-methylcoumarin và 3,6,8-tribromo-7-hydroxy-4-methylcoumarin bằng phản ứng brom hóa 7-hydroxy-4-methylcoumarin tương ứng ở nhiệt độ thấp và ở 60°C. Phản ứng giữa 7-hydroxy-4-methylcoumarin với các 2-chloroacetamide đã tạo thành 03 dẫn xuất loại 4-methylcoumarin-7-yloxyacetamide. Cấu trúc của 05 hợp chất tổng hợp được đã được xác nhận qua phổ IR và phổ ^1H-NMR của chúng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Tiến Công, Nguyễn Trang Thúy Diệu, Võ Thị Hoàng Linh, Đỗ Hữu Đức (2009), “Tổng hợp 7-hydroxy-4-methylcoumarin và dẫn xuất”, *Tạp chí Hóa học*, T.47 (2A), tr. 84-88.
2. Keshav C. Patel and Himanshu D. Patel (2011), “Synthesis and Biological Evaluation of Coumarinyl Sydnone Derivatives”, *E-Journal of Chemistry*, Vol. 8(1), pp. 113-118.
3. Madhavi Deshmukh, Pushpa Pawar, Mary Joseph, Usha Phalgune, Rajashalkar, Nirmala R. Dashpande (2008), “Efficacy of 4-methyl-7-hydroxy coumarin derivatives against vectors *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*”, *Indian Journal of Experimental Biology*, Vol. 46, pp. 788-792.
4. Najim A. Al-Masoudi, Iman A. Al-Masoudi, Ibrahim A. I. Ali, Yaseen A. Al-Soud, Bahjat Saeed, Paolo La Colla (2006), “Amino acid derivatives. Part I. Synthesis, antiviral and antitumor evaluation of new α -amino acid esters bearing coumarin side chain”, *Acta Pharm.*, Vol. 56, pp. 175-188.
5. Z. M. Nofal, M. I. El-Zahar and S. S. Abd El-Karim (2000), “Novel Coumarin Derivatives with Expected Biological Activity”, *Molecules*, Vol. 5, pp. 99-113.
6. D.L. Pavia, G.M. Lampman, G.S. Kriz (2001), *Introduction to spectroscopy* (third edition). Thomson Learning, pp. 152-154.

(Xem tiếp trang 157)

7. Sandhya B, Vinor Mathew, Lohitha P, Ashwini T and Shravani A - Acharya and B. M. Reddy (2001), "Synthesis, Characterization and Pharmacological Activities of Coumarin derivatives", *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, Vol.1, pp. 16-25.
8. Sushil Kumar, Prateek Pandey, Yogita Srivastava, Asheesh Kumar (2011), "Synthesis, computational studies and pharmacological evaluation of some acetamides as serotonin antagonists", *Der Pharma Chemica*, Vol. 3 (4), pp.195-200.
9. www.beilstein-journals.org/.../1860-5397-8-35-S1.pdf

(Ngày Tòa soạn nhận được bài: 06-9-2012; ngày phản biện đánh giá: 06-12-2012;
ngày chấp nhận đăng: 18-02-2013)