

TỔNG HỢP VÀ CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ CHẤT MÀU AZO TỪ ANETOL TRONG TINH DẦU HỒI

Lê Thị Hoa¹, Trịnh Thị Huấn², Nguyễn Thị Hương³, Vũ Thị Hà Mai⁴

TÓM TẮT

Từ anetol, thành phần chính trong tinh dầu hồi đã tổng hợp được chất chìa khóa 4-metoxi-3-(3-metylfuroxan-4-yl) phenylamin. Phản ứng của 4-metoxi-3-(3-metylfuroxan-4-yl) phenylamin với các phenol và amin thơm đã được thực hiện. Cấu trúc của bốn hợp chất màu azo mới được xác định bằng các phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC, HSQC and MS.

Từ khóa: Azo, furoxan, anetol, 4-metoxi-3-(3-metylfuroxan-4-yl)phenylamin.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiên cứu các hợp chất dị vòng tổng hợp từ các hợp chất đồng vòng có trong tinh dầu thực vật của nước ta là một hướng nghiên cứu lý thú. Từ đó có thể tạo ra những hợp chất mới phối hợp phần dị vòng với tính dễ dung nạp của hợp phần đồng vòng từ tinh dầu thực vật, do đó hy vọng tìm ra những hợp chất có ứng dụng trong y dược. Các hợp chất chứa dị vòng furoxan (1,2,5-oxadiazole-2-oxide) thể hiện hoạt tính sinh học rất phong phú như kháng khuẩn, kháng kí sinh trùng, ức chế miễn dịch gây đột biến, chống ung thư. Dahong Li và cộng sự [3] đã tổng hợp dãy chất gắn kết vòng furoxan với hợp chất loại phenylsunfunyl, kết quả thử nghiệm trên 4 dòng ung thư người cho thấy hợp chất thể hiện hoạt tính mạnh nhất đạt giá trị IC₅₀ đối với tế bào ung thư K562 ở nồng độ 1,82 μM, đối với MGC-803 ở 1,81 μM, đối với Bel-7402 ở 0,86 μM. Một số chất có tác dụng đối với hệ thống thần kinh điều khiển co giãn mạch máu, có triển vọng trong điều trị tim mạch [2]. Nhóm tác giả cũng đã chỉ ra một chất màu azo chứa dị vòng furoxan thể hiện hoạt tính cao đối với Gr⁺ *S.aureus* ở nồng độ 12,5 μg/mL [5]. Ngoài ra, các hợp chất màu azo chứa dị vòng furoxan cũng thể hiện hoạt tính chống oxi hóa, chống vi trùng hiệu quả [6]. Trên thế giới có rất ít nghiên cứu tổng hợp loại hợp chất này từ các tinh dầu thực vật. Tuy nhiên trong nước đã có nhiều hợp chất azo chứa dị vòng furoxan (1,2,5-oxadiazole-2-oxide) tổng hợp từ các thành phần chính trong tinh dầu thực vật như eugenol trong tinh dầu hương nhu, anetol trong tinh dầu hồi đã được công bố trong các công trình [4, 5]. Trong công trình này chúng tôi trình bày kết quả nghiên cứu tổng hợp, cấu trúc, tính chất của một số chất màu azo chứa dị vòng furoxan từ anetol trong tinh dầu hồi.

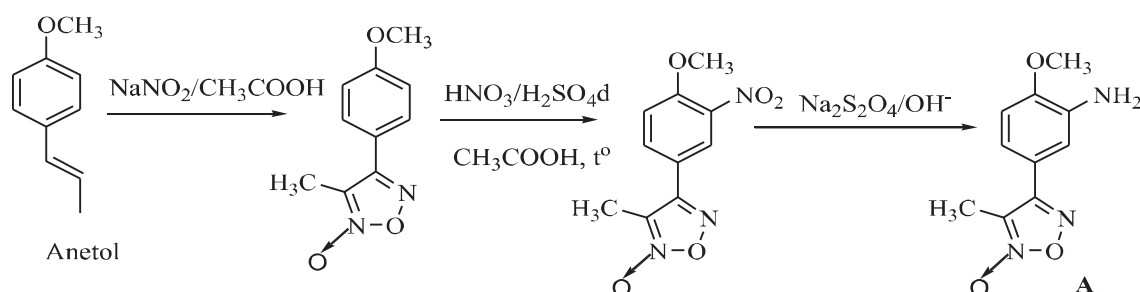
2. THỰC NGHIỆM

2.1. Tổng hợp 4-metoxi-3-(3-metylfuroxan-4-yl)phenylamin

4-metoxi-3-(3-metylfuroxan-4-yl)phenylamin (A) được tổng hợp từ anetol trong tinh dầu hồi theo [1] được thể hiện theo sơ đồ 1.

^{1,2,3} Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Hồng Đức

⁴ Phòng Quản lý Khoa học và Công nghệ, Trường Đại học Hồng Đức



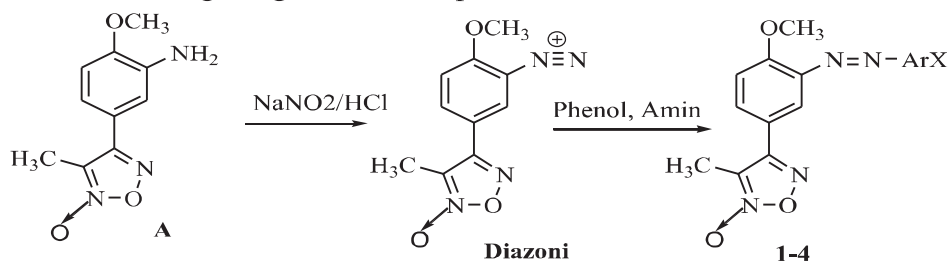
Sơ đồ 1. Quy trình tổng hợp chất A từ anetol

Phản ứng đầu, sản phẩm chứa vòng furoxan từ anetol được nhận dạng qua phổ $^1\text{H-NMR}$. Chất amin A được nhận dạng qua nhiệt độ nóng chảy và phổ IR.

2.2. Tổng hợp các hợp chất màu azo 1÷4

Quy trình tổng hợp các chất màu azo được thực hiện theo [5] như sau:

Cho 1mmol amin A, 3ml HCl 3M, vào bình cầu dung tích 50ml khuấy mạnh đồng thời làm lạnh bằng hỗn hợp đá + muối (nhiệt độ $< 5^\circ\text{C}$) để amin tan hết. Nhỏ từ từ 1ml dung dịch NaNO_2 1M được dung dịch màu vàng tươi, giữ nhiệt độ trong khoảng $0 - 5^\circ\text{C}$. Cho từ từ dung dịch thu được vào dung dịch chứa 1,1 mmol phenol (amin) thơm trong 3ml NaOH (CH_3COOH) 1,5M và khuấy mạnh ở $0 - 5^\circ\text{C}$ trong 2h, lọc kết tủa, rửa nhiều lần bằng nước, làm khô, kết tinh lại trong dung môi thích hợp thu được 4 chất mới từ A theo sơ đồ 2.



-ArX: 2- NO_2 -4- HOC_6H_3 -; 4- $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ -; 2- CH_3 -4- HOC_6H_3 -; 2- HO -5- $\text{CH}_3\text{COC}_6\text{H}_3$ -.

Sơ đồ 2. Quy trình tổng hợp chất màu azo

Tính chất vật lí của các hợp chất được thể hiện ở bảng 1.

2.3. Nghiên cứu cấu trúc và tính chất

Nhiệt độ nóng chảy của các chất được đo trên máy Gallemkamp tại Bộ môn Hóa, khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Hồng Đức. Phổ IR đo trên máy IMPACT 410 Nicolet, ép viên với KBr, phổ NMR được đo trong d_6 -DMSO, máy Bruker Avance 500 MHz, tại Viện Hoá học thuộc Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định và độc tính tế bào được thử tại Viện Hóa học Hợp chất thiên nhiên - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Các chất màu azo tạo ra A được liệt kê ở bảng 1. Các chất đều có dạng tinh thể hình kim, tan được trong các dung môi hữu cơ thông thường, hầu như không tan trong nước.

Bảng 1. Tính chất vật lý của các chất màu azo 1÷4

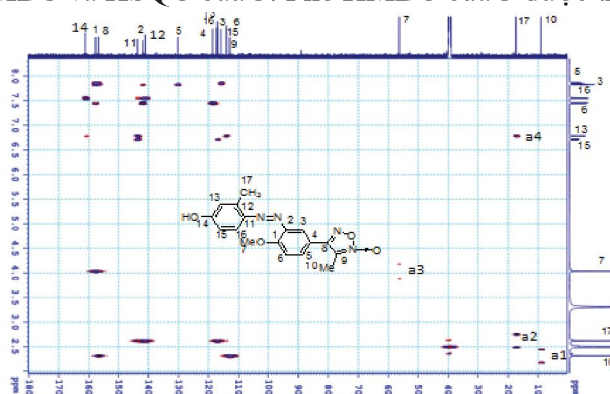
Chất phản ứng với A	Sản phẩm	Dung môi kết tinh	Dạng bề ngoài	t ^o nc, °C	Hiệu suất, %
<i>m</i> -Nitrophenol	1	Etanol:đioxan = 1:1	Tinh thể màu đỏ đậm	205	80
Dimetylanilin	2	Etanol:đioxan = 1:1	Tinh thể nhỏ, màu lục nhạt	168, 169	80
<i>m</i> -Crezol	3	Etanol	Tinh thể nhỏ, màu cam	224, 225	75
<i>p</i> -Hydroxiacetophenon	4	Etanol:đioxan = 1:1	Tinh thể nhỏ, màu đỏ	190	70

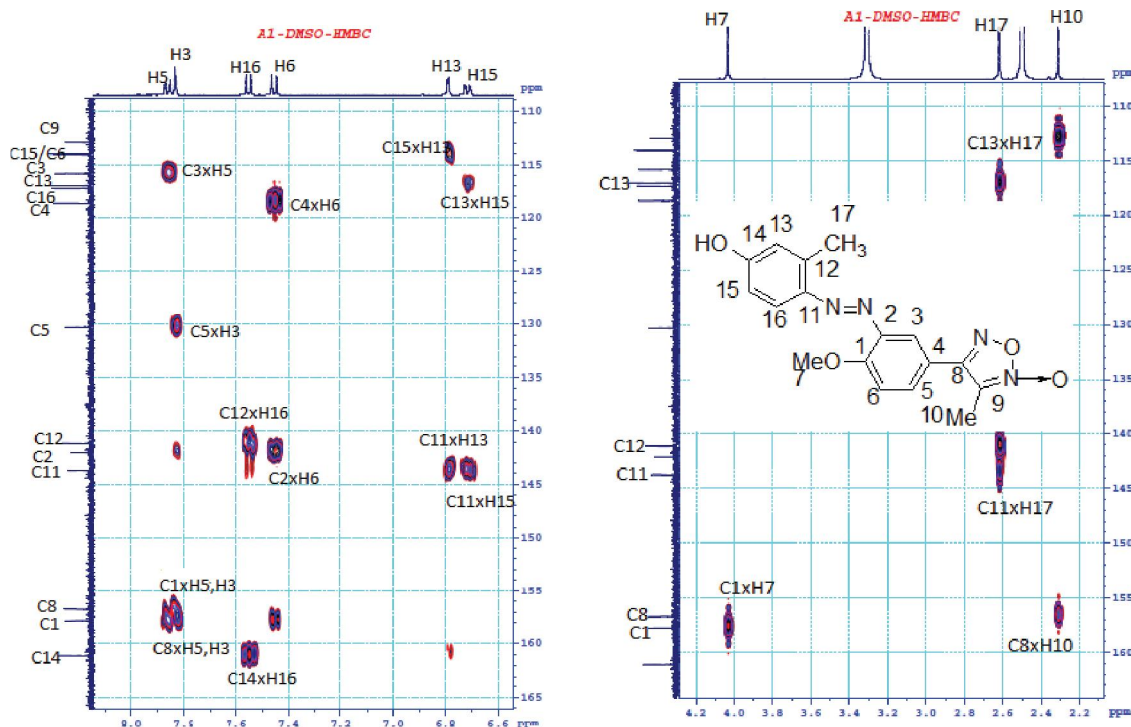
Phản ứng tạo hợp chất màu azo cho hiệu suất cao và xảy ra khá dễ dàng với cấu tử diazoni đóng vai trò là electrophin tấn công vào cấu tử ghép là các phenol hay amin là những hợp chất giàu electron. Tuy nhiên diazoni tạo thành rất kém bền với nhiệt nên phải thực hiện trong điều kiện nhiệt độ thấp 0 - 5°C cho đến khi muối diazoni tấn công vào nhân thơm. Trên phổ IR của các chất thu được không còn vân dao động hóa trị và vân dao động biến dạng của nhóm NH₂ chứng tỏ nhóm này đã chuyển hóa thành nhóm azo. Phổ IR của các chất azo cho thấy các vân dao động hóa trị H-O, H-N, H-C_{no}, H-C_{thom}, C=C, C=N... đều thể hiện rõ trên phổ. Các dao động cụ thể được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2. Tín hiệu từ phổ IR (cm⁻¹)

Sản phẩm	V _{OH}	V _{C-H (thom)}	V _{C-H (no)}	V _{C=N, V_{C=C, V_{N=N}}}	V _{ONO}
1	3200-3550	3010, 3070	2956	1602, 1528, 1494	1381, 1271
2	3500	3169, 3001	2944	1607, 1590, 1468	1433, 1311
3	3200-3500	3150, 3085	2950	1605, 1560, 1470	1360, 1268
4	3300-3550	3010	2907	1599, 1574, 1521	1373

Với các chất phản ứng là phenol và amin có nhóm thế ở vị trí *o*-, hay *p*- thì tác nhân electrophin tấn công vào các vị trí *p*-, hay *o*- còn lại giàu e. Tuy nhiên với những cấu tử ghép có nhóm thế ở vị trí *m*- thì nhân electrophin có thể tấn công vào các vị trí *p*- hoặc *o*-. Nhóm tác giả [5] đã cho thấy khi cấu tử ghép có nhóm thế ở vị trí *m*- thì nhân electrophin sẽ tấn công vào vị trí *p*-. Để chứng tỏ điều này, chúng tôi đã kết hợp phân tích phổ ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC và HSQC của **3**. Phổ HMBC của **3** được trình bày ở hình 1.

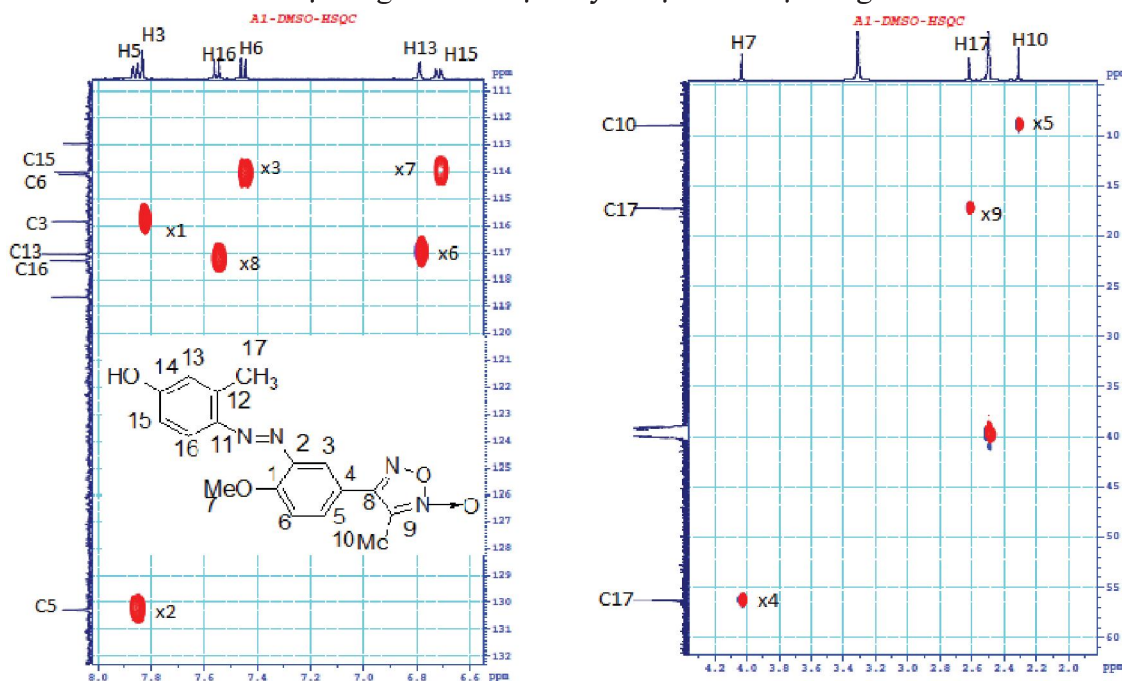




Hình 1. Phổ HMBC của 3

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của **3** các tín hiệu H10/C10, H17/C17, H7/C7 dễ dàng được quy kết vì chúng thuộc trường mạnh tương ứng với ba vân đối xứng a1, a2, a3. Trong đó, tín hiệu của H7(4,032 ppm) ở trường mạnh hơn do H7 liên kết trực tiếp với nguyên tử O và có một pic giao duy nhất với C1 ở 156,72 ppm. Hai tín hiệu H17 và H10 được phân biệt nhờ các vân giao của chúng trên phổ HMBC, H10 được xác định ở (2,31 ppm) có hai vân giao với C8 (tương tác qua 3 liên kết) và C9 (tương tác qua 2 liên kết), qua đó cũng xác định được tín hiệu của C9 ở 112,97 ppm do C9 không còn vân giao nào khác. Trên hình phổ HMBC cho thấy ngoài vân đối xứng a2, C17 chỉ có một vân giao duy nhất a4 đó là tương tác qua 3 liên kết với H13, còn C10 không có vân giao nào khác. Như vậy, nhóm azo chỉ có thể đính vào vị trí *p*- so với $-\text{OH}$ và *m*- so với nhóm $-\text{CH}_3$. Từ tín hiệu của H13 ở 6,789 ppm (d; $J=2,5$ Hz) xác định được tín hiệu của C13 ở 117,05 ppm (trên phổ HSQC), C15 ở 114,02 ppm (có 1 vân giao duy nhất trên HMBC), C11 ở 143,75 ppm (có hai vân giao với H13 và H15) và H15 ở 6,717 ppm (dd; $J=9$ và $J=2,5$ Hz). Tương tự, hai tín hiệu H3 và H5 được xác định qua pic giao với C8 và C1. Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ xác định được tín hiệu của H5 ở 7,858ppm (dd; $J=8,5$ và $J=2,5$ Hz) do có tương tác *o*- và *m*-, còn tín hiệu của H3 ở 7,85ppm (d; $J=2$ Hz), kết hợp phổ HSQC xác định được tín hiệu của C3 và C5. Để phân biệt H6 và H16, chúng tôi dựa vào các vân giao trên phổ HMBC, trong đó H16 có hai vân giao với C12 và C14, vân giao ở 7,552/141,11 chỉ ra tín hiệu của H16/C12 còn có vết mờ thể hiện sự tương tác của H16 với C11 qua hai tương tác. Vân giao ở 7,552/161,09 chỉ ra tín hiệu của C14 cũng là phù hợp với độ chuyển dịch hóa học cao nhất do C14 liên kết trực tiếp với OH. Còn lại là tín hiệu của H6 có hai vân giao với C4 và C2, chúng tôi xác định tín hiệu của C2 ở 142,10 ppm và tín hiệu của C4 ở 118,66 ppm. Điều

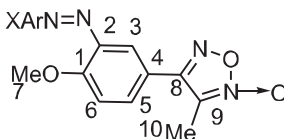
này được giải thích là do C4 trong các hợp chất azo tổng hợp được không thay đổi so với trong amin ban đầu, còn C2 thì từ liên kết với nhóm NH₂ có hiệu ứng +C sang liên kết với nhóm azo –N=N– có hiệu ứng –C nên độ chuyển dịch hóa học tăng.



Hình 2. Phổ HSQC của 3

Phân tích tương tự chúng tôi đã chỉ ra được các tín hiệu của ¹H và ¹³C của các chất 1,2,4 thể hiện ở bảng 3,4,5. Để dễ theo dõi chúng tôi chia hợp chất azo thành hai hợp phần là hợp phần amin (khung của amin khi chưa diazoni hóa), hợp phần azo là khung của amin và phenol thom ghép vào. Bảng 3 là tín hiệu ¹H-NMR hợp phần amin và bảng 4 là tín hiệu ¹H-NMR hợp phần azo của các hợp chất mới tổng hợp được.

Bảng 3. Tín hiệu ¹H NMR hợp phần amin các hợp chất azo từ A, δ (ppm), J (Hz)

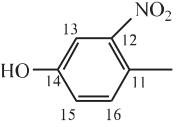
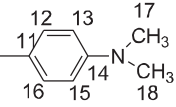
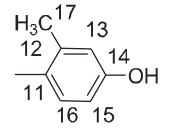
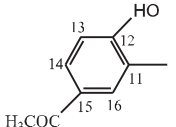


KH	H3	H5	H6	H7	H10
A	7,06 d; J ₂	6,90 dd; J _{8,5} ;2	6,96 d; J _{8,0}	3,83 s	2,28 s
1	7,754 d; J ₂	7,959 dd; J _{8,5} ;2,5	7,519 d; J _{8,5}	4,067 s	2,298 s
2	7,85 d; J ₂	7,78 dd J _{8,5} ;2,5	7,42 d; J ₉	4,02 s	2,31 s
3	7,83 d; J ₂	7,858 dd; J _{8,5} ; 2,5	7,550 d; J _{8,5}	4,032 s	2,31 s
4	8,135 d; J ₂	7,951 dd; J _{8,5} ;2,0	7,53 d; J _{8,5}	4,09 s	2,32 s

Từ tín hiệu phổ ¹H-NMR của các hợp chất azo đã phân tích ở trên cho thấy độ chuyển dịch hóa học của các proton của hợp phần amin của các hợp chất azo tổng hợp được đều

tăng so với độ chuyển dịch hóa học của các proton trong amin A. Điều này có thể giải thích là do nhóm amin có hiệu ứng +C đã chuyển thành nhóm azo –N=N- có hiệu ứng -C.

Bảng 4. Tín hiệu $^1\text{H-NMR}$ hợp phần azo của các hợp chất azo, δ (ppm), J (Hz)

KH	Ar	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18
1		-	7,392d; J2,5	-	7,205dd; J9;2,5	7,717d; J9	-	-
2		7,78d; J9,5	6,84d; J9,5	-	6,84d; J9,5	7,78d; J9,5	3,07s	3,07s
3		-	6,789d; J2,5	-	6,717dd; J9;2,5	7,552d; J9	2,61s	-
4		-	7,16d; J8,5	8,02dd; J8,5;2,5	-	8,372d; J2,5	-	2,59s

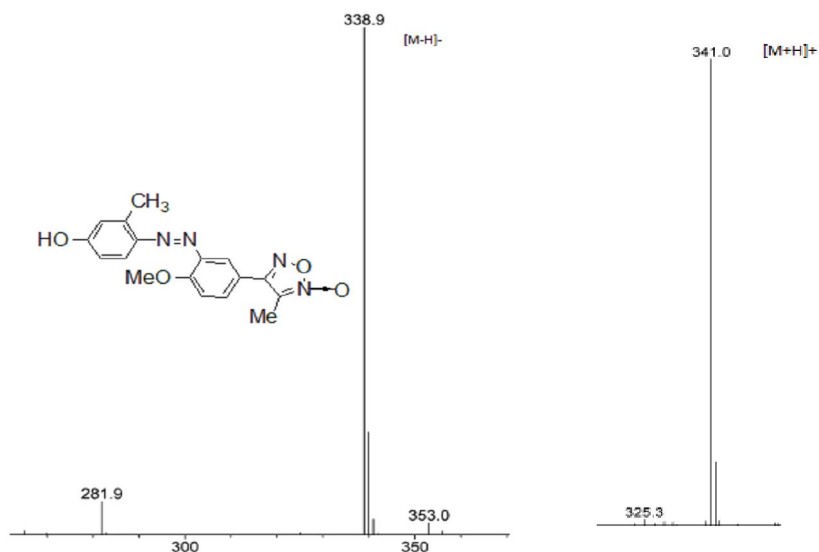
Việc phân tích phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của **1-4** chủ yếu dựa vào phân tích phổ HMBC và HSQC. Qua đó chỉ ra chính xác tín hiệu của từng C. Tín hiệu $^{13}\text{C-NMR}$ của các chất **1-4** được chỉ ra trong bảng 5.

Bảng 5. Tín hiệu $^{13}\text{C-NMR}$ của các hợp chất azo; δ (ppm)

KH	C1	C3	C5	C7	C9	C11	C13	C15	C17
	C2	C4	C6	C8	C10	C12	C14	C16	C18
A	148,7 138,7	111,9 119,0	116,0 110,7	55,65 157,8	113,0 9,4				
1	158,43 141,35	114,55 119,96	132,03 115,70	56,55 156,46	112,94 8,96	136,34 150,14	109,87 161,04	118,80 119,54	
2	157,48 142,04	115,26 118,61	129,67 113,85	56,27 156,84	112,96 8,99	143,08 125,07	111,50 152,65	111,50 125,07	40,00 40,00
3	157,79 142,10	115,83 118,66	130,30 114,11	56,35 156,72	112,97 8,98	143,75 141,11	117,05 161,09	114,02 117,30	17,28
4	157,22 139,23	114,16 118,88	129,20 115,22	56,51 156,10	112,29 8,5	137,34 157,62	118,18 127,47	132,83 132,02	195,37 25,91

Nhìn vào bảng phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của các hợp chất azo cho thấy độ chuyển dịch của C1, C2, C3 và C5 ở các azo tổng hợp được cao hơn so với độ chuyển dịch của C1, C2, C3 và C5 ở amin A, Điều này có thể giải thích là do nhóm NH_2 đẩy electron còn nhóm azo hút electron.

Phổ ESI MS của **3, 4** đều xuất hiện pic ion giả phân tử cho thấy các chất tổng hợp được có khối lượng phân tử đúng với khối lượng của công thức dự đoán (bảng 6).



Hình 3. Phổ EMS [M+H]⁺ và EMS [M-H]⁻ của hợp chất 3

Bảng 6. Kết quả phân tích phổ ESI MS của các azo

STT	Công thức phân tử	M tính	-MS [M-H] ⁻ ; m/s (cường độ %)	+MS [M+H] ⁺ ; m/s (cường độ %)
3	C ₁₇ H ₁₆ O ₄ N ₄	340	338,9 (100)	341 (100)
4	C ₁₈ H ₁₆ O ₅ N ₄	368	366,9 (100)	369 (100)

Trong 4 chất tổng hợp được chúng tôi lấy 3 chất A1, A3, A3 làm mẫu thử nghiệm hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định. Kết quả được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7. Kết quả thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của các hợp chất azo

Chất	KH mẫu	Nồng độ đầu của mẫu (µg/ml)	Giá trị IC ₅₀ đối với các chủng (µg/ml)						
			Vi khuẩn G(-)			Vi khuẩn G(+)			Nấm men
			<i>S. enterica</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>L. fermentum</i>	<i>S. aureus</i>	
1	A2	50	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
2	A3	50	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
3	A1	50	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128

Kết quả cho thấy ba mẫu thử của các chất 1,2,3 đều không thể hiện hoạt tính ức chế vi sinh vật kiểm định ở nồng độ 128µg/ml.

4. KẾT LUẬN

Từ anetol, hợp phần chính trong tinh dầu hồi, bằng chuỗi phản ứng thích hợp, chúng tôi đã thu được 4 hợp chất azo mới có chứa dị vòng furoxan. Đã phân tích phổ IR, ¹H-

NMR, ^{13}C -NMR, HMBC, HSQC và MS để xác định cấu trúc của bốn hợp chất azo mới. Từ 4 hợp chất mới, đã thăm dò hoạt tính sinh học của 3 chất nhưng không có chất nào thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định ở nồng độ $128\mu\text{g/ml}$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Nguyễn Hữu Đình, Lê Thị Nhiễm, Ngô Thị Lý (2002), *Tổng hợp và cấu trúc một số hợp chất chứa vòng 1,2,5-Oxadiazol*, Tạp chí Hóa học, 40, 30-33.
- [2] O. A. Bizzozero., Gisela Dejesus., & Tamara A. Howard (2004), *Exposure of rat optic nerves to nitric oxide causes protein S-nitrosation and myelin decompaction*, Neurochemical Research, 29(9), 1675-1685.
- [3] Dahong Li, Lei Wang, Hao Cai, Yihua Zhang and Jinyi 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.
- [4] Nguyen Huu Dinh, Ngo Thi Ly, Trinh Thi Huan (2005), *Imines and azo compounds derived from 4-(3-amino-4-methoxyphenyl)-3-methylfuroxan*, Vietnam Journal of Chemistry, 43, 128-132.
- [5] Nguyen Huu Dinh, Ngo Thi Ly, Pham Van Hoan (2006), *Some Imines and Azo Compounds Containing Furoxan Ring Synthesized from Methylisoeugenol*, Journal of Heterocyclic Chemistry, 43, 1657-1663.
- [6] A.H.Shridhar., J.Keshavayya., S.k.Peethambar., H.Joy Hoskeri (2012), *Synthesis and biological activities of Bis alkyl 1,3,4-oxadiazole incorporated azo dye derivative*, Arabian Journal of Chemistry, 9, 1643-1648. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.04.018>.

SYNTHESIS AND STRUCTURE OF SOME AZO COLORS FROM ANETHOLE IN ANISE ESSENTIAL OIL

Le Thi Hoa, Trinh Thi Huan, Nguyen Thi Huong, Vu Thi Ha Mai

ABSTRACT

From anethole, the main component of Hoi oil has synthesized 4-methoxy-3-(3-methylfuroxan-4-yl)phenylamine key. Reactions of 4-methoxy-3-(3-methylfuroxan-4-yl)phenylamine with aromatic phenol and aromatic amine were examined. The structure of four new azo compounds was determine by IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HMBC, HSQC and MS spectroscopy.

Keywords: Azo, furoxan, anethole, 4-methoxy-3-(3-methylfuroxan-4-yl)phenylamine.

Ngày nộp bài: 18/4/2019; Ngày gửi phản biện: 22/4/2019; Ngày duyệt đăng: 6/8/2019.