

TỔNG HỢP MỘT SỐ BENZALDEHYDE (2,3,4,6-TETRA - O - AXETYL- β - D - GALACTOPYRANOZYL) THIOSEMICACBAZON THỂ BẰNG PHẢN ỨNG TRONG LÒ VI SÓNG VÀ CHỨNG CẤT HỒI LƯU

Synthesis of some Substituted Benzaldehyde (2,3,4,6- Tetra - O - Acetyl - β - D - Galactopyranosyl) Thiosemicarbazones by Reaction in Microwave and Refluxing Distillation

Bùi Thị Thu Trang¹, Nguyễn Đình Thành²

¹Bộ môn Hóa học, Khoa Tài nguyên và Môi trường, Trường Đại học Nông nghiệp Hà Nội

²Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học tự nhiên, ĐHQG Hà Nội

Địa chỉ email tác giả liên lạc: trangbthoahoc@gmail.com

TÓM TẮT

Bằng phản ứng ngưng tụ giữa 2,3,4,6-tetra-O-axetyl- β -D-galactopyranozylthiosemicacbazit và các andehit thế khác nhau, một số dẫn xuất N - Benzyliden - (2, 3, 4, 6 - tetra - O - axetyl - β - D - galactopyranozyl) thiosemicacbazon được tổng hợp. Điều kiện phản ứng cũng được nghiên cứu, tối ưu. Các kết quả thực nghiệm cho thấy, các hợp chất N - Benzyliden - (2, 3, 4, 6 - tetra - O - axetyl - β - D - galactopyranozyl) thiosemicacbazon có thể tạo thành theo cả hai phương pháp: đun hồi lưu trong dung môi (phương pháp 1) và phản ứng trong lò vi sóng (phương pháp 2). Cấu trúc phân tử của các hợp chất tổng hợp được khẳng định qua các dữ kiện phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H và ¹³C.

Từ khóa: Benzaldehyt, galactozơ, thiosemicacbazon, tổng hợp lò vi sóng.

SUMMARY

Several compounds in series of N-Benzyliden-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl) thiosemicarbazone were synthesized by condensation reaction between (2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl) thiosemicarbazide and benzaldehyde substituted, using microwave technique and reflux distillation. The reaction conditions also were investigated and optimized. It showed that N-Benzyliden-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)thiosemicarbazone derivatives would be synthesized in both refluxing synthetic (method 1) and microwave synthetic (method 2) pathways. Of the reactions performed, method 2 exhibited higher yield (70-95%) than method 1 (32-60%). The structures of the synthesized compounds were identified by IR, ¹H-, and ¹³C-NMR methods.

Key words: Benzaldehyde, galactoside, microwave synthetic pathway, thiosemicarbazone.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các hợp chất thuộc nhóm glycozit được biết đến với nhiều hoạt tính sinh học đáng quý như: kháng vi rút viêm gan, HIV, chống ung thư... (Yuan & cs., 2008; Arthan & cs., 2002; Sugita & cs., 1979; Garg & cs., 2008). Do đó, việc nghiên cứu và tổng hợp các dẫn xuất glycozit mới và nâng cao hoạt tính sinh học của chúng là vấn đề đang rất được quan tâm.

Gần đây, các hợp chất thiosemicacbazon và một số phức chất kim loại của nó đã được

nghiên cứu rộng rãi. Nhiều hợp chất thể hiện hoạt tính sinh học cao được tìm thấy như khả năng kháng khuẩn, kháng nấm, chống viêm, diệt tế bào ung thư, kháng virus như virus sốt rét mà đặc biệt là khả năng ức chế với virus HIV (Bùi Thị Thu Trang và cs., 2009). Về khía cạnh hóa học, các thiosemicacbazon thường được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ giữa thiosemicacbazit và một andehit tương ứng. Phản ứng có thể được thực hiện trong sự có mặt của xúc tác axit hay bazơ.

Công trình nghiên cứu này thông báo việc tổng hợp thành công bảy dẫn xuất thiosemicabazon glycozit mới bằng phương pháp tổng hợp trong lò vi sóng và phương pháp đun hồi lưu.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

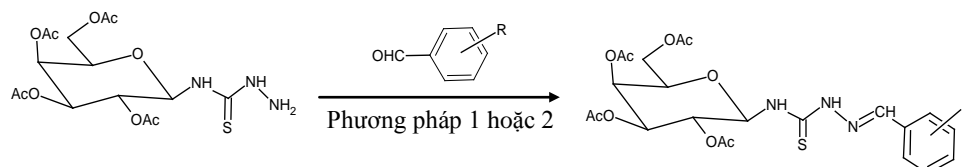
2.1. Vật liệu

Hợp chất ban đầu của quá trình tổng hợp đi từ α -D-galactopyranozo và một số tác nhân khác. Các tác nhân này là hóa chất tổng hợp được mua của Hãng Sigma-Aldrich. Phản ứng tổng hợp các chất trong các giai đoạn đầu được thực hiện theo phương pháp hồi lưu truyền thống, phản ứng tổng hợp thiosemicabazon được thực hiện trong lò vi

sóng công suất 750 W tại Phòng Thí nghiệm tổng hợp hữu cơ I, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học tự nhiên. Nhiệt độ nóng chảy của các chất tổng hợp được đo theo phương pháp capila trên máy đo điểm chảy Boetius. Phổ hồng ngoại được ghi trên máy Magna 760 FT-IR (Nicolet, Mỹ) theo phương pháp đo phản xạ sử dụng trên đĩa ép viên với KBr. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H và ^{13}C được thực hiện trên máy AVANCE 500 MHz (Bruker, Đức) sử dụng dung môi DMSO- d_6 và TMS làm chất chuẩn nội.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Các dẫn xuất N - Benzyliden - (2, 3, 4, 6 - tetra - O - axetyl - β - D - galactopyranozyl) thiosemicabazon được tổng hợp theo phương trình phản ứng:



2.2.1. Phương pháp đun hồi lưu (phương pháp 1)

Cho 2 mmol thiosemicabazit và 20 ml etanol (hoặc metanol khan) vào bình cầu 100 ml, lắc kỹ cho tan hoàn toàn. Thêm vào đó 2 ml axit axetic băng và 2 mmol andehit tương ứng. Tiến hành đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong thời gian khoảng 1 giờ 30 phút. Chuyển sản phẩm sau khi đun hồi lưu ra cốc. Cô cạn bớt dung môi, và làm lạnh để kết tinh sản phẩm. Đem lọc sản phẩm thu được trên phễu lọc Buchner và kết tinh lại từ etanol.

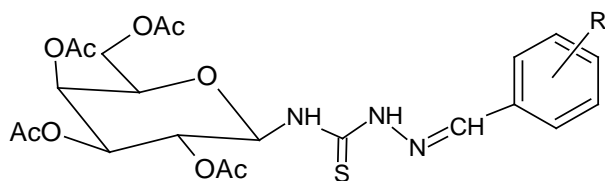
2.2.2. Phương pháp tổng hợp trong lò vi sóng (phương pháp 2)

Cho 2 mmol thiosemicabazit và 2 ml etanol vào bình cầu 100 ml. Thêm vào hỗn hợp đó 2 mmol benzandehit thể tương ứng và 1 đến 2 giọt axit axetic băng làm xúc tác. Bật lò vi sóng chiếu xạ hỗn hợp phản ứng trong khoảng 5 phút. Cuối cùng, cất loại dung môi dưới áp suất giảm và kết tinh lại

sản phẩm bằng hỗn hợp etanol - nước theo tỉ lệ thích hợp.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Hợp chất thiosemicabazon galactozit được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ giữa thiosemicabazit (chất được ký hiệu là **1**) và dẫn xuất benzaldehyt tương ứng theo hai phương pháp khác nhau: phương pháp đun hồi lưu và tổng hợp trong lò vi sóng. Bảng 1 cho thấy, các hợp chất thiosemicabazon galactozit (các chất được ký hiệu là 2a-g) đều có thể được tổng hợp bằng cả hai phương pháp với hiệu suất tương đối cao. Sự khác biệt lớn giữa nhiệt độ nóng chảy của sản phẩm so với các chất ban đầu cho phép khẳng định sự chuyển hóa của phản ứng. Các sản phẩm nhận được đều nhận được dưới dạng tinh thể màu trắng hoặc vàng nhạt, tan tốt trong các dung môi hữu cơ thông thường như methanol, etanol, axeton, DMF, ít tan trong nước.

Bảng 1. Nhiệt độ nóng chảy của một số thiosemicacbazon galactozit đã tổng hợp

R= 4-Br (**2a**), 2-OH (**2b**), 4-OH (**2c**), 4-CH₃ (**2d**),
4-CH(CH₃)₂ (**2e**), 3-OH,4-OCH₃ (**2f**), 2-OCH₃ (**2g**)

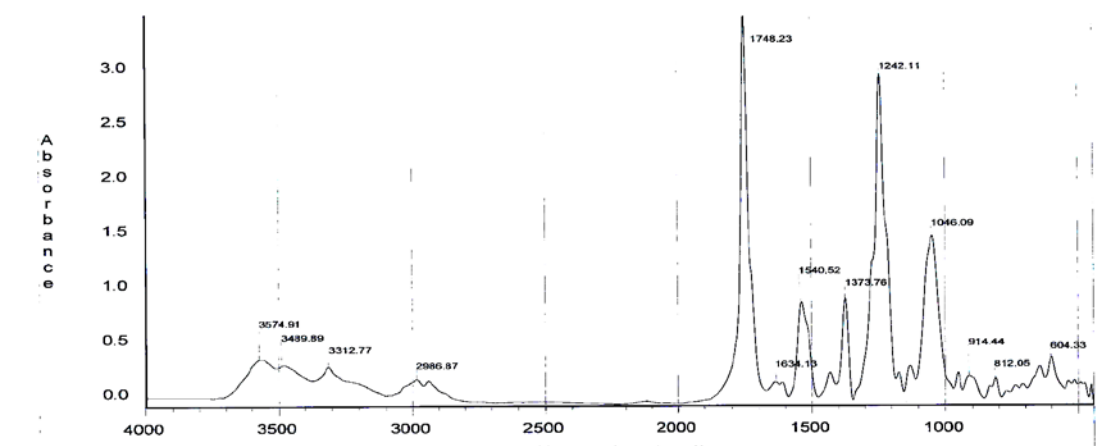
Stt	Hợp chất	Hiệu suất (%)		Nhiệt độ nóng chảy (°C)
		Đun hồi lưu	Lò vi sóng	
1	2a	60	95	185-186
2	2b	32	80	202-203
3	2c	66	70	211-212
4	2d	49	92	158-159
5	2e	40	83	178-179
6	2f	45	74	199-200
7	2g	47	68	188-189

Tuy nhiên, phương pháp tổng hợp sử dụng lò vi sóng có hiệu suất cao hơn (68 - 95%) theo phương pháp đun hồi lưu thông thường (32 - 66%). Đặc biệt, một số dẫn xuất (**2a**, **2d**) có hiệu suất trên 90%. Sản phẩm nhận được theo phương pháp dùng lò vi sóng cũng có độ tinh khiết cao hơn và tốc độ phản ứng cũng cao hơn (thời gian phản ứng giảm từ một vài giờ trong phương pháp đun hồi lưu xuống còn vài phút khi tiến hành phản ứng trong lò vi sóng). Ngoài ra, dung môi phản ứng cũng được giảm mạnh. Trong một số trường hợp, dung môi phản ứng trở nên không cần thiết. Do nhiệt độ trong lò vi sóng cao hơn và khó khống chế nên có thể dẫn đến sự phân hủy của hợp chất nguyên liệu đầu

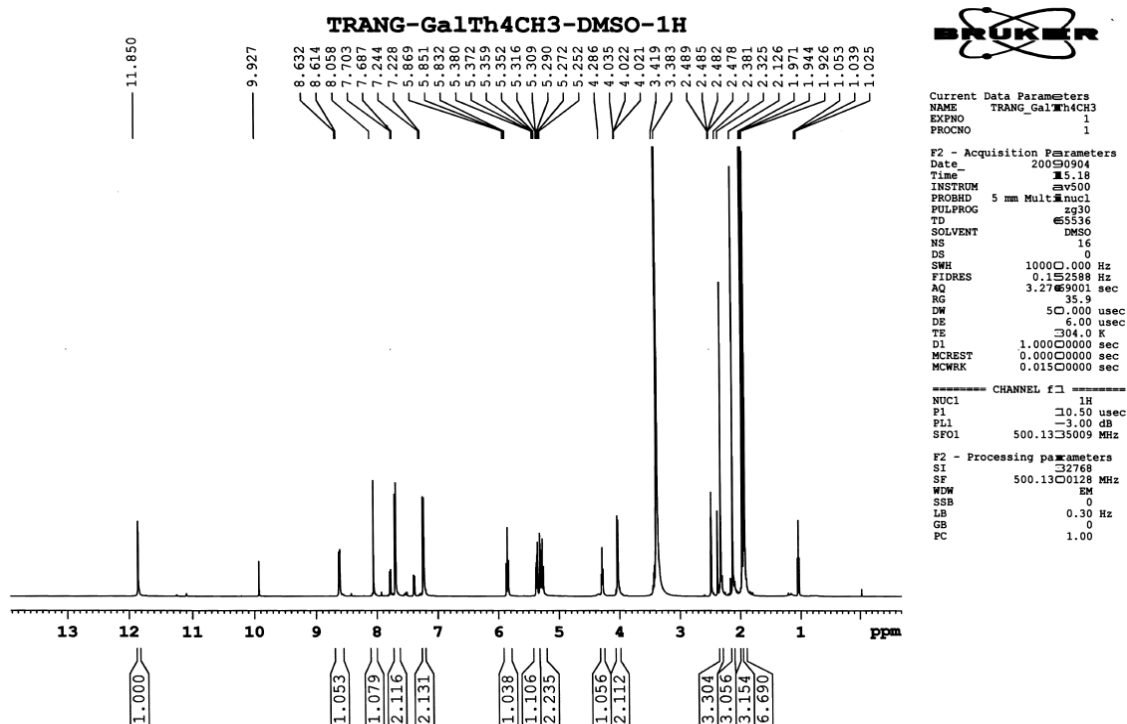
vào trước khi xảy ra phản ứng tổng hợp.

Cấu trúc của các chất được xác định qua phổ hồng ngoại (Hình 1, Bảng 2) và phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H và ¹³C (Hình 2, Hình 3 và Bảng 2).

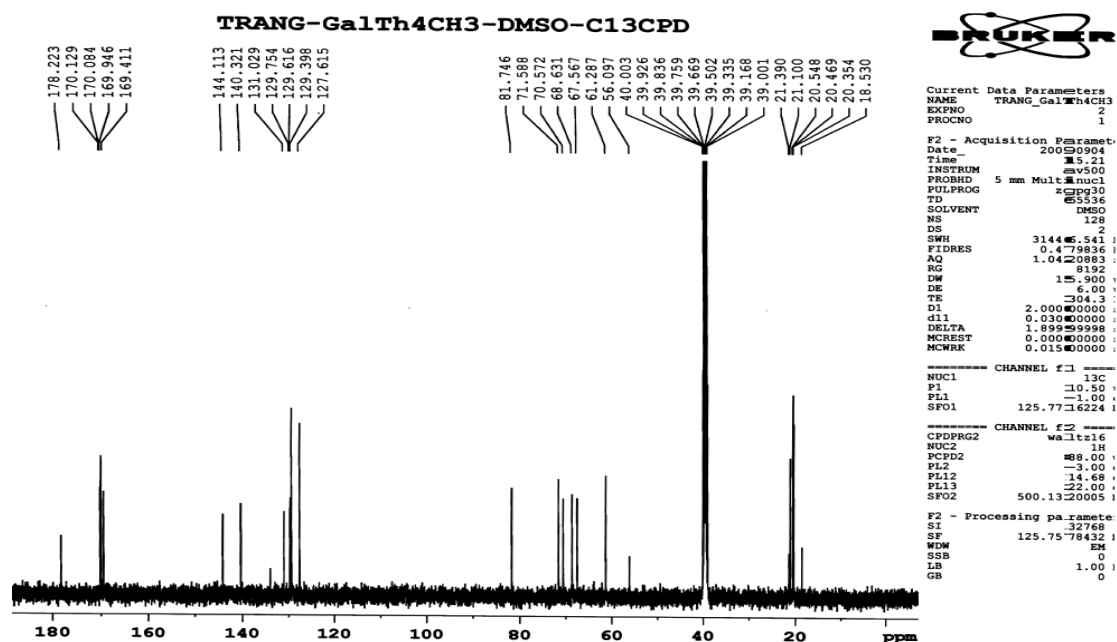
Trên phổ hồng ngoại thấy rõ các pic hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết N-H ở 3600 - 3300 cm⁻¹. Các pic hấp thụ với cường độ mạnh, sắc ở 1750 - 1730 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết carbonyl C=O este của các nhóm axetyl. Dao động hóa trị của liên kết C=S được đặc trưng bởi pic có độ hấp thụ mạnh ở 1260-1230 cm⁻¹. Ngoài ra các nhóm thế khác cũng thể hiện ở các pic đặc trưng (Hình 1).



Hình 1. Phổ hồng ngoại của N-(4-metylbenzyliden)-(2,3,4,6-tetra-O- β -D-galactopyranozyl)thiosemicabazon

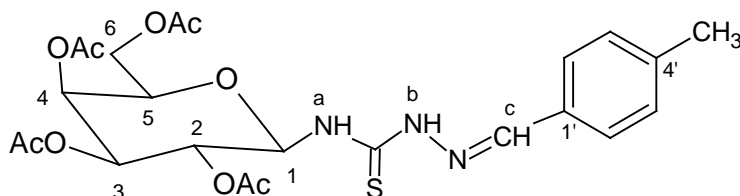


Hình 2. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H của N-(4-metylbenzyliden)-(2,3,4,6-tetra-O- β -D-galactopyranozyl)thiosemicabazon



Hình 3. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C của N-(4-methylbenzyliden)-(2,3,4,6-tetra-O- β -D-galactopyranosyl)thiosemicabazon

Bảng 2. Các dữ kiện phổ hồng ngoại, cộng hưởng từ hạt nhân ^1H - và ^{13}C -NMR của N-(4-methylbenzyliden)-(2,3,4,6-tetra-O- β -D-galactopyranosyl)thiosemicabazon



Phổ cộng hưởng từ hạt nhân		Phổ hồng ngoại			
^1H -NMR (ppm, Hz)	^{13}C -NMR (ppm)	(cm $^{-1}$)			
H-a	8,62; d; 9,0	C=S	178,22	V _{N-H}	3575, 3313
H-b	11,85; s	C-1	81,75	V _{C-H(alkan)}	2987
H-c	8,06; s	C-2	68,63	V _{C=O(este)}	1748
H-1	5,85; t; 9,5	C-3	70,57	δ _{C-H(alkan)}	1370
H-2	5,27; t; 10,0	C-4	67,57	V _{C=S}	1242
H-3	5,36; dd; 9,5; 4,0	C-5	71,59	V _{C-O-C}	1046
H-4	5,31; d; 3,5	C-6	61,29		
H-5	4,29; t; 6,5	C-1'	131,03		
H-6	4,03; d; 6,5	C-2'	129,40		
H-2'	7,69; d; 8,0	C-3'	127,62		
H-3'	7,23; d; 8,0	C-4'	140,32		
H-4'		C-5'	127,62		
H-5'	7,23; d; 8,0	C-6'	129,40		
H-6'	7,69; d; 8,0	C-c	144,11		
CH ₃ CO	1,93-2,13; s	CH ₃ CO	20,35-21,00		
4' -Me	2,33; s	CH ₃ CO	169,41-170,13		
		4' -Me	18,53		

Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H cho thấy các tín hiệu singlet có độ chuyển dịch hóa học ở trường thấp H 11,8-12,0 ppm đặc trưng cho liên kết N-H còn lại của thiosemicabazit. Tín hiệu doublet ($J \sim 9,5$ Hz) với cường độ tích phân 1 tại H 8,5 - 8,7 ppm đặc trưng cho proton N - H galactozamin. Bốn tín hiệu singlet có cường độ tích phân bằng 3 xuất hiện ở trường cao H 1,9 - 2,1 ppm đặc trưng cho bốn nhóm axetyl trong vòng đường. Ngoài ra, tín hiệu triplet với hằng số tương tác $J \sim 9,5$ Hz tại H 5,8 - 6,0 ppm được gán cho proton anome của vòng đường. Độ lớn của hằng số tương tác J cho thấy cấu trúc của vòng đường. Các tín hiệu của proton thơm cũng nhận thấy trong vùng 7,2 - 8,0 ppm. Phổ ^{13}C -NMR của các thiosemicabazon cũng cho thấy rõ ràng các tín hiệu của cacbon C = S ở trường thấp với C 178 - 179 ppm. Các nhóm axetyl được nhận thấy bởi các tín hiệu C 169,4 - 170,2 ppm và C 20,4 - 21,4 ppm. Sáu tín hiệu cộng hưởng C 61.20 - 81.810 ppm đặc trưng cho các nguyên tử cacbon trong vòng đường. Các nguyên tử cacbon thơm cũng được nhận thấy bởi các tín hiệu cộng hưởng ở trường thấp C 127 - 131 ppm.

Qua các dữ kiện nhận được khi phân tích trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H và ^{13}C cho thấy cấu trúc hóa học của các sản phẩm tổng hợp.

4. KẾT LUẬN

Bảng dẫn xuất khác nhau của N - Benzylden - (2, 3, 4, 6 - tetra - O - axetyl - β - D - galactopyranozyl) thiosemicabazon đã được tổng hợp theo hai con đường khác nhau: tổng hợp theo phương pháp đun hồi lưu truyền thống và tổng hợp trong lò vi sóng. Các thiosemicabazon tổng hợp theo phương pháp sử dụng lò vi sóng có hiệu suất cao hơn, thời gian tổng hợp ngắn hơn phương pháp đun

hồi lưu thông thường. Cấu trúc hóa học của các chất đã được xác định bằng phương pháp phổ hồng ngoại, cộng hưởng từ hạt nhân ^1H và ^{13}C .

LỜI CẢM ƠN

Công trình được thực hiện dưới sự hỗ trợ kinh phí từ đề tài cấp cơ sở, Trường Đại học Nông nghiệp Hà Nội, mã số T2010-04-13.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Arthan D., J. Svasti, P. Kittakoop, D. Pittayakhachonwut, M. Tanticharoen, Y. Thebtaranonth (2002). Antiviral isoflavonoid sulfate and steroidal glycosides from the fruits of *Solanum torvum*, *Phytochemistry*, 59, pp.459-463.
- Bùi Thị Thu Trang, Nguyễn Đình Thành (2009). Hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm của một số N-(2,3,4,6-tetra-O-axetyl- β -D-galactopyranozyl) thiosemicabazon benzandehit thể. *Tạp chí Khoa học và Phát triển*, Tập 7, số 3, tr. 348-353.
- Garg H., N. Francella, K.A. Tony, L.A. Augustine, J.J. Barchi, J. Fantini, A. Puri, D.R. Mootoo, R. Blumenthal (2008). Glycoside analogs of -galactosylceramide, a novel class of small molecule antiviral agents that inhibit HIV-1 entry. *Antiviral Research*, 80, pp. 54-61.
- Sugita K., H. Arita, K. Sato, J. Kawanami (1979). Studies on antiviral glycosides. II. Mode of action for virucidal effects on Sendai virus, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 552, pp. 404 - 412.
- Yuan W.H., Y.H. Yi, M. Xue, H.W. Zhang, M.P. La (2008). Two Antifungal Active Triterpene Glycosides from Sea Cucumber *Holothuria (Microthele) axiloga*, *Chin. J. Nat. Med.*, 6,105-108.