



Tạp chí Khoa học Đại học Quốc gia Hà Nội:
Khoa học Tự nhiên và Công nghệ

Website: <https://js.vnu.edu.vn/NST>



Tổng hợp và chuyển hóa hợp chất 3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-Acetyl- β -D-Glucopyranosyl)Thiosemicarbazone từ Cyclohexylamine

Hoàng Thanh Đức^{1,*}, Nguyễn Đình Thành²

¹Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội, 298 Cầu Diễn, Minh Khai, Bắc Từ Liêm, Hà Nội, Việt Nam
²Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN, 19 Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 05 tháng 05 năm 2018

Chỉnh sửa ngày 30 tháng 05 năm 2018; Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 06 năm 2018

Tóm tắt: Hợp chất thiosemicarbazone (**6**) chứa dị vòng sydnone được tổng hợp từ 4-formylsydnone (**4**), xuất phát từ cyclohexylamine (**1**), thông qua dãy phản ứng gồm 4 giai đoạn, bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng, đạt hiệu suất 85%. Phản ứng vòng hóa của nhóm thioure ở thiosemicarbazone (**6**) với ethyl bromoacetate trong dung môi ethanol, với sự có mặt của chất xúc tác natri acetate, trong 46 giờ, nhận được hợp chất thiazolidin-4-one (**7**), với hiệu suất 68%. Tương tự, phản ứng vòng hóa của nhóm imine ở **6** với anhydride acetic trong dung môi dichloromethane, trong thời gian 48 giờ, nhận được hợp chất 4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole (**8**), hiệu suất 60%. Cho thiosemicarbazone (**6**) phản ứng với kẽm acetate ở nhiệt độ phòng, trong dung môi ethanol, trong 3 giờ, thu được phức chất bis[thiosemicarbazonato]kẽm(II) (**9**), hiệu suất 80%. Cấu tạo của các dẫn xuất thiosemicarbazone (**6**), thiazolidin-4-one (**7**), 4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole (**8**) và phức chất bis[thiosemicarbazonato]kẽm(II) (**9**) được xác nhận bằng các phương pháp phổ hiện đại (IR, ¹H & ¹³C NMR và MS).

Từ khóa: Thiosemicarbazone, thiazolidin-4-one, 1,3,4-thiadiazole.

1. Mở đầu

Sydnone là hợp chất mesoionic đặc trưng, trong phân tử có chứa dị vòng 1,2,3-oxadiazoli-5-olate với sự phân bố điện tích khác biệt. Chính vì thế, sydnone và các dẫn xuất của chúng là những hợp chất có nhiều hoạt tính sinh

học như: Kháng khuẩn, kháng nấm, kháng viêm, chống vi rút, giảm đau, trừ giun sán, chống thư... [1, 2]

Dẫn xuất thiosemicarbazone chứa dị vòng sydnone được cho là hợp chất có tính chất và hoạt tính sinh học đa dạng [3-5], có thể tham gia các phản ứng khác nhau để chuyển hóa thành các hợp chất thiazolidin-4-one, 1,3,4-thiadiazole và phức chất có nhiều hoạt tính sinh học quý [3,5-7] Trong nghiên cứu này, hợp chất 3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-

*Tác giả liên hệ. ĐT.: 84- 983844815.

Email: ducht68@yahoo.com.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.4753>

tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)thiosemicarbazone (6) được tổng hợp từ hợp chất đầu là cyclohexylamine (1), trải qua giai đoạn tạo thành các dẫn xuất 3-cyclohexylnitrosoglycine (2), 3-cyclohexylsydnone (3) và 3-cyclohexyl-4-formylsydnone (4), sau đó cho (4) phản ứng với *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-thiosemicarbazide (5) theo phương pháp chiếu xạ vi sóng, thu được thiosemicarbazone (6). Từ hợp chất (6) tiếp tục chuyển hóa thành các dẫn xuất thiazolidin-4-one, 1,3,4-thiadiazole và phức chất bằng cách thực hiện phản ứng ở các nhóm liên kết thiourea và imine trong phân tử (6) với ethyl bromoacetate, anhydride acetic và kẽm acetate. Quá trình tổng hợp và chuyển hóa (6) diễn ra theo sơ đồ hình 1. Cấu tạo của các hợp chất thiosemicarbazone (6), thiazolidin-4-one (7), 1,3,4-thiadiazole (8) và phức chất (9) đã tổng hợp, được kiểm tra xác định bằng các phương pháp phổ IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR và LC-MS.

2. Thực nghiệm và kết quả

Điểm nóng chảy của các chất đo bằng phương pháp mao quản trên máy đo điểm nóng chảy STUART SMP3. Phổ hồng ngoại ghi ở dạng ép viên với KBr trên máy Impact 410-Nicolet. Phổ ^1H NMR và ^{13}C NMR ghi trên máy AVANCE AV 500 Spectrometer, BRUKER, ở tần số 500 MHz, dung môi DMSO- d_6 . Các chất dùng để thí nghiệm bao gồm: cyclohexylamine, acid monocloacetic, acid acetic băng, ethyl bromoacetate, POCl_3 , NaNO_2 , DMF và anhydride acetic là các hóa chất tinh khiết, có hàm lượng 98-99,5% do hãng Merck của Đức sản xuất.

2.1. Tổng hợp 3-cyclohexylsydnone (3)

Tổng hợp 3-cyclohexylsydnone (3) theo phương pháp tương tự trong tài liệu tham khảo [8, 9] bằng cách nhỏ từ từ dung dịch gồm (0,2 mol; 19,8 g) cyclohexylamine (1) trong 20 ml ethanol tuyệt đối vào bình cầu dung tích 250 ml chứa hỗn hợp gồm 0,2 mol (18,9 g)

ClCH_2COOH , 0,2 mol (8,0 g) NaOH trong 200 ml nước. Khuấy đều hỗn hợp khoảng 30 phút rồi đun hồi lưu 48 giờ. Để nguội phản ứng, lọc rửa kết tủa và để khô ngoài không khí. Nitroso hoá bằng 0,21 mol (14,5 g) NaNO_2 ở nhiệt độ 0-5 °C thu được 19,8 g phẩm 3-cyclohexylnitrosoglycine màu trắng, $D_{nc} = 126-128$ °C, hiệu suất 80%. Cho 0,1 mol (18,6 g) 3-cyclohexylnitrosoglycine (2) phản ứng với 0,5 mol (47 ml) anhydride acetic trong 24 giờ, thu được 14,4 g sản phẩm 3-cyclohexylsydnone (3) là chất rắn màu trắng, $D_{nc} = 45-46$ °C, hiệu suất 86%.

2.2. Tổng hợp 3-cyclohexyl-4-formylsydnone (4)

Tổng hợp 3-cyclohexyl-4-formylsydnone (4) theo phương pháp tương tự ở tài liệu tham khảo [8, 9]: Cho vào bình cầu 2 cổ dung tích 100 ml, có lắp phễu nhỏ giọt, nhiệt kế, máy khuấy từ: 0,05 mol 3-cyclohexylsydnone (3) và 0,25 mol (20 ml) DMF. Khuấy và làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nhỏ hơn 10 °C. Từ phễu nhỏ giọt, nhỏ từ từ 0,15 mol (15 ml) POCl_3 đã được làm lạnh đến 10 °C vào hỗn hợp phản ứng, sao cho nhiệt độ phản ứng không vượt 20 °C. Sau khi nhỏ hết POCl_3 , khuấy tiếp 1 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó nâng nhiệt độ lên 50-60 °C và khuấy trong 4 giờ cho đến khi hỗn hợp phản ứng trở thành dung dịch màu nâu tím. Để nguội rồi đổ hỗn hợp phản ứng vào cốc chứa 200 ml dung dịch bão hòa của natriacetat trong nước đá, khuấy và tiếp tục trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ đến pH = 6, để tạo kết tủa sản phẩm. Lọc, rửa kết tủa, kết tinh lại trong ethanol 96%, thu được 4,8 g sản phẩm màu trắng, hiệu suất 50%, $D_{nc} = 94-96$ °C.

2.3. Tổng hợp 3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)thiosemicarbazone (6)

3-Cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)thiosemicarbazone (6) tổng hợp theo phương pháp chiếu xạ vi sóng tương tự như tài liệu tham khảo [8, 9] Từ 2 mmol (0,392 g) 3-

cyclohexyl-4-formylsydnone (**4**), 20 ml ethanol tuyệt đối và 2 mmol (0,842 g) *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl) thiosemicarbazide (**5**). Tiến hành chiếu xạ vi sóng ở 600 W, trong 30 phút, thu được 1,2 g sản phẩm (**6**) màu vàng sáng, hiệu suất 85%, $T_{nc} = 126-128$ °C. Phổ IR: $\nu_{C=O}$ ester ở 1746 cm^{-1} , $\nu_{C=N}$ ở 1600 cm^{-1} , ν_{NH} ở 3365 và 2942 cm^{-1} . Phổ 1H : NH-2 (12,07 ppm), NH-4 (8,21 ppm; 1H), H-1' (5,97 ppm; 1H), H-2' (4,93 ppm; 1H), H-3' (5,44 ppm; 1H), H-4' (5,10 ppm; 1H), H-6'a,b (4,19 ppm; 1H; 3,97 ppm; 1H), CH=N (7,86 ppm; 1H), H-1'''-H-6''' (5,29 ppm - 1,29 ppm; 6H), các nhóm CH_3CO (2,00-1,95 ppm; 12H). Phổ ^{13}C : C=S (177,8 ppm), CH_3CO (169,9-169,3 ppm), CH=N (130,8 ppm), C-1' - C-6' (81,2 - 61,7 ppm), C-4'' (101,5 ppm), C-5'' (166,6 ppm), C-1''' - C-6''' (63,6 - 30,0 ppm), CH_3CO (20,4-20,3 ppm). Phổ MS: (M-H)⁺ = 598.

2.4. Tổng hợp 2-[(3-cyclohexylsydnon-4-ylmethyl)hydrazono]-3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)thiazolidin-4-one (**7**)

Cho vào bình cầu dung tích 50 ml hỗn hợp phản ứng gồm 1 mmol (0,599 g) 3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)thiosemicarbazone (**6**), 1,5 mmol (0,25 g; 0,16 ml) ethyl bromoacetate, 3 mmol (0,25 g) natri acetate khan, 15 ml ethanol tuyệt đối và 0,5 ml acid acetic băng. Đun cách thủy hồi lưu phản ứng ở nhiệt độ 80-85 °C trong thời gian 45-46 giờ. Sau đó đổ hỗn hợp phản ứng ra cốc chứa 150 g nước đá, khuấy đều cho kết tủa tách ra. Lọc, rửa kết tủa, tinh chế lại sản phẩm bằng cách khuấy kỹ trong ethanol 10% để loại bỏ thiosemicarbazone chưa phản ứng hết, sau đó lọc, rửa bằng nước cất, kết tinh lại sản phẩm trong ethanol 80%. Sấy khô ở nhiệt độ khoảng 50 °C, thu được 0,420 g sản phẩm màu vàng sáng, hiệu suất 68%, $T_{nc} = 120-122$ °C. Phổ IR: ν_{CO} (ester) ở 1759 cm^{-1} và $1228, 1053\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{(C=N-N)}$ ở 1620 cm^{-1} . Phổ 1H : CH=N ($\delta = 8,03$; 1H); H-1' ($\delta = 6,03$; 1H); H-2' (5,91; 1H); H-3' ($\delta = 6,38$; 1H); H-4' ($\delta = 5,46-5,52$; 1H); H-5' ($\delta = 5,72$; 1H); H-6'a, H-6'b ($\delta = 4,46$; 1H; 4,45-

4,38; 1H); H-1'''', H-2'''', H-3'''', H-5'''', H-6''' ($\delta = 2,50-1,26$; m; 11H); CH_3CO ($\delta = 1,99-1,91$; m; 12H). Phổ ^{13}C có C-4 ($\delta = 171,5\text{ ppm}$), C-2, C-5 ($\delta = 163,6$; 31,6 ppm), CH=N ($\delta = 143,4\text{ ppm}$), C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6' ($\delta = 79,8, 72,2, 67,0, 71,0, 63,9, 61,4\text{ ppm}$), C-4'', C-5'' ($\delta = 105,3, 164,5\text{ ppm}$), C-1''' - C-6''' (127,2 - 115,4; 6C). Phổ MS: (M+H)⁺ = 640,0.

2.5. Tổng hợp dẫn xuất 4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole (**8**)

Cho vào bình cầu dung tích 50 ml các chất: 2 mmol 3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl) thiosemicarbazone (**6**), 30 ml dicloromethane, 10 ml anhydride acetic. Đun hồi lưu cách thủy phản ứng 48-49 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ phòng rồi đổ vào 200 ml nước đá, khuấy đều để phân hủy anhydride acetic dư. Chiết sản phẩm bằng dicloromethane 3 lần, mỗi lần 50 ml. Rửa sạch phần dịch chiết, sau đó làm khan và cất loại dung môi dưới áp suất giảm, thu lấy phần chất rắn. Kết tinh lại phần chất rắn trong ethanol 96%, thu được 0,78 g sản phẩm (**8**) là chất rắn màu vàng, hiệu suất 60%, $T_{nc} = 129-131$ °C. Phổ IR: $\nu_{C=O}$ (ester): 1752 cm^{-1} , $\nu_{C=N}$: 1624 cm^{-1} , ν_{NH} : $3280,8\text{ cm}^{-1}$. Phổ 1H : nhóm >CH-S- ($\delta = 7,23$ ppm, S, 1H), liên kết -NH- (doublet; $\delta = 7,99$ ppm, 1H), liên kết >N-COCH₃ ($\delta = 1,93$ ppm; 3H). Phổ ^{13}C NMR: nguyên tử các bon ở vòng 1,3,4-thiadiazole: C-2 ($\delta = 166,9\text{ ppm}$), C-5 ($\delta = 58,1\text{ ppm}$). Phổ MS: (M+H)⁺ = 642,0.

2.6. Tổng hợp bis[3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl) thiosemicarbazonato] kềm(II) (**9**)

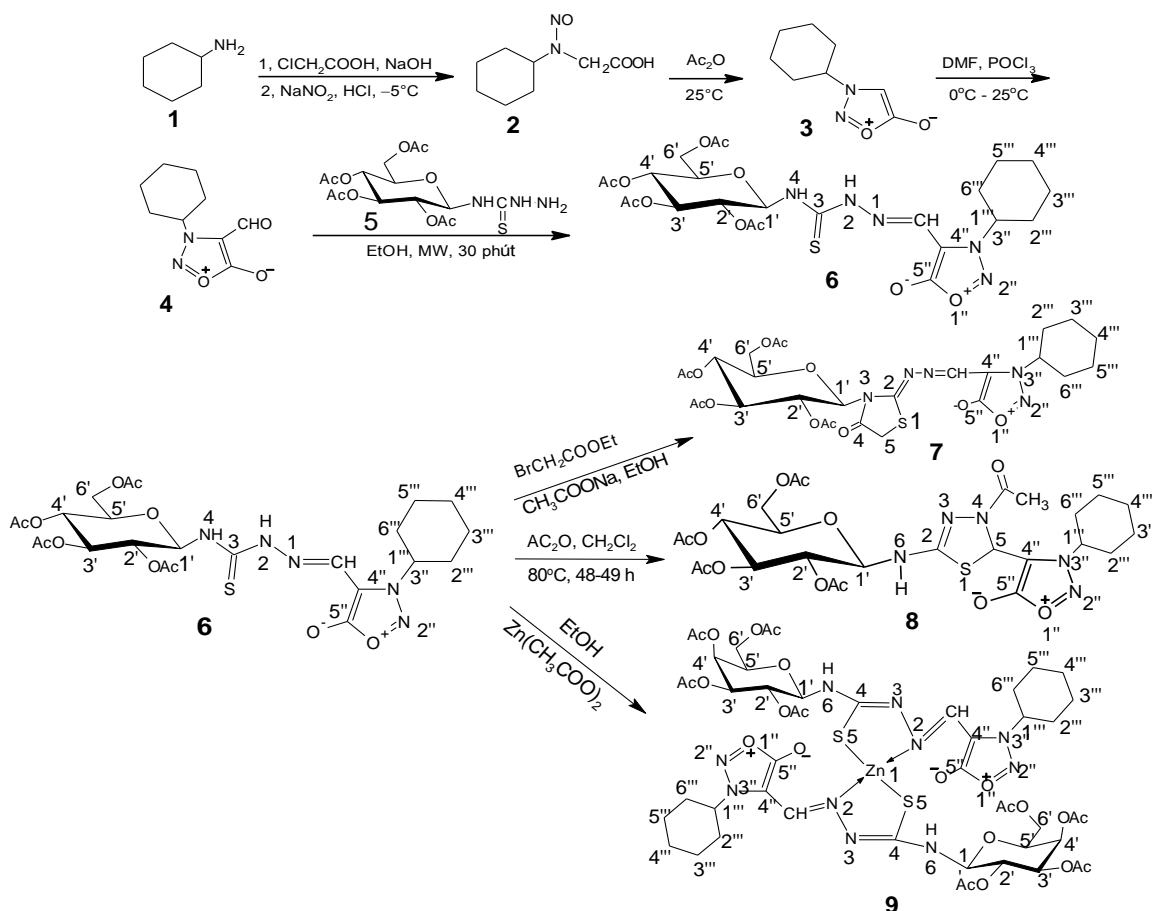
Cho vào cốc thủy tinh dung tích 250 ml các chất: (2 mmol) 3-aryl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl) thiosemicarbazone (**6**), 30ml ethanol và 1,5 mmol (0,274 g) kềm(II) acetate trong 10 ml nước cất. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2-3 giờ cho đến khi thu được kết tủa. Lọc, rửa sạch kết tủa bằng diethylene khan,

làm khô dưới áp suất giảm. Thu được 1,95 g sản phẩm phức chất (9) màu vàng, hiệu suất 79%, $D_{nc} = 110-112$ °C. Phổ IR: $\nu_{C=O}$ (ester): 1747 cm^{-1} , $\nu_{CH=N(2)}$: 1522 cm^{-1} , liên kết $\nu_{N(6)H}$: 3375 cm^{-1} . Phổ ^1H : NH-6 (8,58 ppm, d, 1H), CH=N (7,87 (s, 2H), H-1'''- H-6''' (5,3 ppm-1,24 ppm). Phổ ^{13}C : >C-S- (177,3 ppm), CH=N (130,7 ppm), C4'', C6'' (101,6, 166,7 ppm). Phổ MS: $(M+H)^+ = 1262,9$.

3. Kết quả và bàn luận

Để tổng hợp thiosemicarbazone (6), chúng tôi đã tiến hành tổng hợp 3-cyclohexylsydnone (3) từ cyclohexylamine sau đó formyl hóa bằng

DMF để tạo ra 3-cyclohexyl-4-formylsydnone (4). Cho 3-cyclohexyl-4-formylsydnone (4) phản ứng với hợp chất *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)thiosemicarbazide (5) theo phương pháp chiếu xạ vi sóng để thu được hợp chất 3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl) thiosemicarbazone (6). Chúng tôi đã thực hiện các phản ứng của nhóm thioure và nhóm imine trong phân tử hợp chất thiosemicarbazone (6) với ethyl bromoacetate, anhydride acetic, kẽm acetate để chuyển hóa thành các dẫn xuất hợp chất thiazolidin-4-one (7), thiadiazole (8) và phức chất kim loại (9).



Hình 1. Quá trình tổng hợp và chuyển hóa 3-(cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)thiosemicarbazone (6).

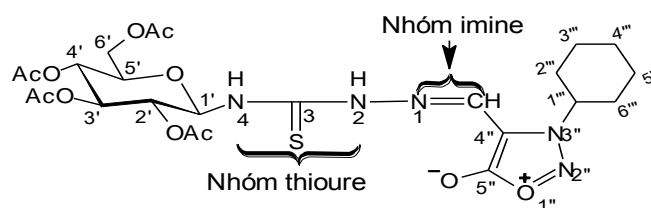
3.1. Kết quả tổng hợp 3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl)thiosemicarbazone (6)

Hợp chất 3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl)thiosemicarbazone (6) được tổng hợp theo phương pháp chiếu xạ vi sóng. Phản ứng được thực hiện theo tỷ lệ đẳng phân tử, ở nhiệt độ sôi của dung môi ethanol trong thời gian 30 phút. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp-tách loại nucleophil giữa hợp chất carbonyl 3-cyclohexyl-4-formylsydnone (4) với hợp chất glucopyranosyl thiosemicarbazide (5), xúc tác là acid acetic. Hiệu suất sản phẩm thu được đạt 85%. Cấu tạo của thiosemicarbazone (6) được xác nhận bằng các dữ kiện phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ hạt nhân và phổ khối lượng. Trong phổ IR của (6) có đỉnh hấp thụ đặc trưng của nhóm $>C=O$ (ester) ở 1746 cm^{-1} , liên kết imine ($\nu_{C=N}$) ở 1600 cm^{-1} , liên kết NH có đỉnh hấp thụ ở 3365 và 2942 cm^{-1} . Phổ ^1H có các tín hiệu của proton trong phân tử có sự phân biệt nhau rất rõ ràng. Các proton ở vòng gluco cho các tín hiệu có độ chuyển dịch hoá học nằm trong vùng $\delta = 6,01\text{-}4,14\text{ ppm}$. Các proton của vòng cyclohexyl cho tín hiệu ở $\delta = 1,91\text{-}1,48\text{ ppm}$. Tín hiệu của proton trong liên kết imin ở $\delta = 8,07\text{ ppm}$. Trong phổ ^{13}C , hai nguyên tử C-4'' và C-5'' ở vòng sydnone cho tín hiệu đặc trưng ở $\delta = 105,3\text{ ppm}$ và $164,5\text{ ppm}$. Các nguyên tử

carbon trong vòng gluco có độ dịch chuyển hoá học tại $\delta = 79,8\text{-}61,4\text{ ppm}$. Các nguyên tử carbon trong vòng cyclohexyl cho tín hiệu trong vùng $\delta = 127,2\text{-}115,4\text{ ppm}$. Phổ MS có $(\text{M-H})^+ = 598$ tương ứng với khối lượng phân tử của (6). Các dữ kiện phổ đã khẳng định đúng cấu tạo của thiosemicarbazone (6) đã tổng hợp được.

3.2. Kết quả chuyển hóa hợp chất 3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl)thiosemi carbazon thành hợp chất thiazolidin-4-one (7)

Trong phân tử hợp chất 3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl)thiosemi carbazon (6) có chứa hai nhóm liên kết là imine $-\text{CH}=\text{N}-$ và nhóm thioure $-\text{NHCSNH}-$ (Hình 2), hai nhóm này có thể tham gia các phản ứng khác nhau. Nhóm thioure có khả năng tautomer hoá kiểu thion-thiol làm xuất hiện nhóm liên kết SH có vai trò như một nucleophil, vì thế hợp chất thiosemicarbazone có thể phản ứng với các hợp chất halide [10] Nhóm imine chứa nguyên tử carbon có tính nucleophil cao và là một trung tâm phản ứng, tiếp nhận tác nhân nucleophil, vì vậy thiosemicarbazone có thể tham gia phản ứng đóng vòng nội phân tử khi có mặt các chất oxy hoá nhẹ như FeCl_3 hoặc anhydride acetic [11].



Hình 2. Các nhóm liên kết đặc trưng trong phân tử hợp chất (6).

Để chuyển hóa hợp chất thiosemicarbazone (6) thành dẫn xuất thiazolidin-4-one (7), chúng tôi đã cho (6) phản ứng với ethyl bromoacetate. Đây là phản ứng của nhóm thioure trong phân tử thiosemicarbazone (6) với hợp chất α -haloalkanoate. Phản ứng bao gồm sự thế

nucleophil nguyên tử Br của ethyl bromoacetate bằng nhóm SH của thiosemicarbazone (6) và sự tấn công nucleophil của nhóm $-\text{NH}-$ trên thiosemicarbazone (6) vào nguyên tử carbon ($\text{C}=\text{O}$) ester của ethyl bromoacetate tạo nên vòng thiazolidin-4-one. Phản ứng được thực

hiện trong dung môi ethanol, xúc tác là acid acetic băng, ở nhiệt độ sôi của dung môi, thời gian phản ứng 46 giờ.

Cấu tạo của sản phẩm thiazolidin-4-one (7) được xác định bằng các dữ kiện phổ hồng ngoại, phổ ^1H , ^{13}C NMR và phổ MS. Phổ hồng ngoại của (7) có ν_{CO} (ester) ở 1759 cm^{-1} và $1228, 1053\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{(\text{C}=\text{N}=\text{N}=\text{N})}$ ở 1620 cm^{-1} . Phổ ^1H của thiazolidin-4-one (7) cho các tín hiệu của proton trong phân tử ở từng vùng khá rõ rệt. Hai proton trong nhóm CH_2 của vòng thiazolidin-4-one cho tín hiệu đặc trưng tại 4,06 ppm và 3,97 ppm, proton trong nhóm imine $\text{CH}=\text{N}$ cho tín hiệu cộng hưởng singlet nằm ở 8,07 ppm. Phổ ^{13}C của (7) cho tín hiệu của các nguyên tử carbon ở các nhóm liên kết, có sự phân vùng rõ rệt. Các nguyên tử carbon của vòng gluco có tín hiệu cộng hưởng nằm ở 79,8-61,4 ppm. Các nguyên tử carbon của vòng cyclohexyl nằm ở 127,2-115,4 ppm. Nguyên tử carbon trong nhóm CH_2 của vòng thiazolidin-4-on cho tín hiệu nằm ở 31,6 ppm. Tín hiệu cộng hưởng của carbon trong nhóm $>\text{C}=\text{O}$ lactam của vòng thiazolidin-4-on nằm ở 171,5 ppm.

Các dữ kiện phổ ^1H , ^{13}C và phổ MS đã thể hiện đúng cấu tạo của hợp chất thiazolidin-4-one (7) đã tổng hợp được.

3.3. Kết quả tổng hợp dẫn xuất 4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole (8)

Hợp chất 4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole (8) được tổng hợp bằng cách thực hiện phản ứng vòng hoá nhóm imine ở hợp chất thiosemicarbazone (6), tác nhân phản ứng là anhydride acetic. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ sôi của dung môi dichloromethane, thời gian khoảng 48-49 giờ, hiệu suất sản phẩm 60%. Phản ứng giữa thiosemicarbazone (6) với anhydride acetic gồm hai quá trình:

- Sự thế *N*-acyl nucleophil (*N*-Ac) kèm theo sự tách loại tách loại HOAc để tạo ra liên kết $\text{N}-\text{COCH}_3$ (*N*-Ac).

- Sự cộng hợp đóng vòng nội phân tử giữa nhóm liên kết imine $>\text{C}=\text{N}-$ và nhóm thioure $>\text{C}=\text{S}$ để tạo nên vòng 1,3,4-thiadiazole.

Hợp chất 4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole (8) sau khi tổng hợp, được phân tích xác nhận cấu tạo bằng các phương pháp phổ IR, ^1H , ^{13}C NMR. Phổ IR có các đỉnh hấp thụ của các nhóm liên kết đặc trưng $\nu_{\text{C}=\text{O}(\text{ester})}$: 1752 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{N}}$: 1624 cm^{-1} , ν_{NH} : $3280,8\text{ cm}^{-1}$. Phổ ^1H có đủ các tín hiệu của proton trong phân tử, với các tín hiệu đặc trưng của proton ở liên kết $>\text{CH}-\text{S}-$ tại $\delta = 7,23\text{ ppm}$; 1H và liên kết $-\text{NH}-$ ở vị trí số 6 dạng doublet với $\delta=7,99\text{ ppm}$; 1H. Proton ở liên kết thiadiazole $>\text{N}-\text{COCH}_3$ cho tín hiệu ở $\delta = 1,93\text{ ppm}$; 3H. Phổ ^{13}C có đủ các tín hiệu của các nguyên tử carbon trong phân tử, đặc trưng nhất là các nguyên tử carbon ở vòng 1,3,4-thiadiazole: C-2 ($\delta = 166,9\text{ ppm}$), C-5 ($\delta = 58,1\text{ ppm}$). Tín hiệu của nguyên tử carbon trong liên kết $>\text{C}=\text{S}$ của thiosemicarbazone (6) ban đầu nằm ở $177,8\text{ ppm}$ đã không còn thấy xuất hiện trong phổ của các thiadiazole (8).

Một điểm đáng chú ý nữa là trong phổ ^1H và ^{13}C NMR của hợp chất thiadiazole (8) có sự hiện diện của đồng phân lập thể không đối quang diastereomer. Hiện tượng tạo thành đồng phân diastereomer là do trong phân tử các hợp chất thiosemicarbazone (6) khởi đầu có chứa hợp phần đường glycopyranose có nguyên tử carbon bất đối, khi tạo ra vòng 1,3,4-thiadiazole trong phân tử làm xuất hiện thêm một nguyên tử carbon bất đối mới (C^*-5), dẫn đến sản phẩm tạo thành là một hỗn hợp đồng phân diastereomer. Do các proton tương ứng của mỗi đồng phân không khác nhau nhiều về mặt từ, cho nên các tín hiệu cộng hưởng của chúng bị chồng chập lên nhau. Phổ MS của (8) có $(\text{M}+\text{H})^+ = 642,0$, tương ứng với khối lượng phân tử của (8). Các dữ kiện phổ đã khẳng định đúng cấu tạo của dẫn xuất (8) đã tổng hợp được.

3.4. Kết quả tổng hợp phức chất bis[3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl) thiosemicarbazonato] kẽm(II) (9)

Phức chất (9) được tổng hợp bằng cách cho thiosemicarbazone (6) phản ứng của với $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, trong dung môi ethanol, ở

hiệt độ phòng. Trong phản ứng, nguyên tử kẽm đã tạo phức phối trí với hai nguyên tử lưu huỳnh và nitơ có đôi điện tử tự do trong liên kết imine ở hợp chất thiosemicarbazone (6), tạo thành phức chất kép (9) có màu vàng sáng. Hiệu suất thu được (9) là 80%. Trong phổ IR của (9) có các tín hiệu đặc trưng của các nhóm liên kết trong phân tử phức chất, điển hình là dải hấp thụ của liên kết CH=N(2) dịch chuyển về số sóng thấp hơn (1522 cm^{-1}) so với phối tử thiosemicarbazone (1600 cm^{-1}), đỉnh hấp thụ của liên kết >N(6)H ở 3375 cm^{-1} . Phổ ^1H , ^{13}C của (9) cho tín hiệu của các proton và nguyên tử các bon trong phân tử tương tự như phối tử tương ứng, thể hiện đúng cấu tạo của (9). Phổ MS có $(\text{M}+\text{H})^+ = 1262,9$, $(\text{M}-\text{H})^+ = 1260,7$ trùng khớp với khối lượng ion phân tử của (9).

4. Kết luận

3-Cyclohexyl-4-formylsydnone (4), được tổng hợp từ cyclohexylamine (1), phản ứng với *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)thiosemicarbazide (5), theo phương pháp đun nóng bằng cách chiếu xạ vi sóng, thu được 3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)thiosemicarbazone (6). Bằng cách thực hiện phản ứng của hai nhóm liên kết imine và thioure ở thiosemicarbazone (6) với anhydride acetic, ethyl bromoacetate và kẽm (II) acetate đã tổng hợp được các hợp chất thiazolidin-4-one (7), 4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole (8) và bis[thiosemicarbazonato]-kẽm(II) (9) tương ứng. Cấu trúc của các hợp chất đã tổng hợp được xác nhận bằng các dữ liệu phổ IR, NMR và MS.

Tài liệu tham khảo

- [1] Browne D. L., Harrity J. P. A. "Recent developments in the chemistry of sydnones", *Tetrahedron*, Vol. 66, pp. 553-568 (2010).
- [2] Belicchi F.M., Bisceglie F., Pelosi G., Tarasconi P., Albertini R. and Pinelli S. "New methyl pyruvate thiosemicarbazones and their copper and zinc complexes: synthesis, characterization, X-ray structures and biological activity", *Journal of Inorganic Biochemistry*, Vol. 87(3), pp. 137-147 (2001).
- [3] Alaa A. H., Ahmed M. S., and Hamdy S. "Chemistry and Heterocyclization of Thiosemicarbazones", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, Vol. 49, pp. 21- 37 (2012).
- [4] Altun Ah., Kumru M., Dimoglo A. "Study of electronic and structural features of thiosemicarbazone and thiosemicarbazid derivatives demonstrating anti-HIV-1 activity", *Journal Molecular Structure*, Vol. 535, pp. 235-246 (2001).
- [5] Dunkley C. S., Thoman C. J. "Synthesis and biological evaluation of a novel phenyl substituted sydnone series as potential antitumor agents", *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 13, pp. 2899-2901 (2003).
- [6] Diaz A., Cao R., and Garcia A. "Characterization and biological properties of a copper (II) complex with pyruvic acid thiosemicarbazone", *Monatshefte fur Chemie*, Vol. 125(8-9), pp. 823-825 (1994).
- [7] Mei-Hsiu S., Fang-Ying K. "Syntheses and evaluation of antioxidant activity of sydnonyl substituted thiazolidinone and thiazoline derivatives", *Bioorganic Medicinal Chemistry* Vol. 12, pp. 4633-4643 (2004).
- [8] Hoàng Thanh Đức. Tổng hợp và tính chất của các hợp chất 4-acetyl và 4-formylsydnone (per-*O*-acetyl- β -D-glycopyranosyl) thiosemicarbazone, Luận án tiến sỹ Hoá học, trường Đại học Khoa học tự nhiên (ĐHQG Hà Nội), Hà Nội, (2015).
- [9] Nguyen Dinh Thanh, Hoang Thanh Duc, Vu Thi Duyen "Study on synthesis of some 3-aryl-4-formylsydnone 4-(tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl) thiosemicarbazones", *Tạp chí Hoá học*, T. 51 (No.5A), tr. 32-37 (2013).
- [10] Li Y. X., Wang S. H., Li Z. M. "Synthesis of novel 2-phenyl sulfonylhydrazono-3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl) thiazolidine-4-ones from thiosemicarbazide precursors", *Carbohydrate Research*, 341, pp. 2867-2870 (2006).
- [11] Mei-Hsiu S., Cheng-Ling W. "Efficient syntheses of thiadiazoline and thiadiazole derivatives by the cyclization of 3-aryl-4-formylsydnone thiosemicarbazones with acetic anhydride and ferric chloride", *Tetrahedron*, Vol. 61, pp. 10917-10925 (2005).

Synthesis and Transforming of 3-cyclohexyl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D glucopyranosyl)thiosemicarbazone Compound from Cyclohexylamine

Hoang Thanh Duc¹, Nguyen Dinh Thanh²

¹Hanoi University of Industry, 298 Cau Dien, Minh Khai, Bac Tu Liem, Hanoi, Vietnam

²Faculty of Chemistry, VNU University of Science, 19 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam

Abstract: The thiosemicarbazone compound (**6**) contains sydnone ring, was synthesized from 4-formylsydnone (**4**), derived from cyclohexylamine (**1**), via four reaction series, by microwave irradiation method with 85%-yield. From the thiosemicarbazone compound (**6**), we performed cyclization reaction of thioure group with ethyl bromoacetate, in ethanol solvent and sodium acetate catalyst for 46 hrs to obtain thiazolidine-4-one (**7**) with 68%-yield. Cyclization reaction of imine group with acetic anhydride, in dichloromethane solvent for 48 hrs gave 4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole compound (**8**) with 60%-yield. Complex-formation reaction of thiosemicarbazone (**6**) with zinc acetate at room temperature, in a solvent of ethanol, for 3 hours yielded bis[thiosemicarbazonato]zinc(II) complex (**9**) with 80%-yield. Structures of thiosemicarbazone derivatives (**6**), thiazolidin-4-one (**7**), 4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole (**8**) and bis[thiosemicarbazonato]zinc(II) complex (**9**) was confirmed by modern spectroscopic methods (IR, ¹H & ¹³C NMR and MS).

Keywords: Thiosemicarbazone, thiazolidin-4-one, 1,3,4- thiadiazole.