

Sự tổng hợp và đặc điểm cấu tạo phân tử của N-Metyl và NH-pehydrotriazinoaza-14-crao-4 ete

Trương Hồng Hiếu¹, Tô Hải Tùng², Đào Thị Nhung²,
Lê Tuấn Anh^{2,*}, Soldatenkov A. T.³

¹*Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, Hà Nội, Việt Nam*

²*Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học tự nhiên, ĐHQGHN, 19 Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam*

³*Bộ môn Hoá hữu cơ, Khoa Khoa học tự nhiên, Đại học Hữu nghị Mátxcova, Liên Bang Nga*

Nhận ngày 27 tháng 3 năm 2014

Chỉnh sửa ngày 8 tháng 4 năm 2014; Chấp nhận đăng ngày 19 tháng 3 năm 2015

Tóm tắt: Các dẫn xuất NH-perhydrotriazinoaza crown ether được tổng hợp với hiệu suất cao từ các hợp chất diarylaldehyde, aminoacetate và thioure hoặc guanidine. Phản ứng đa tác nhân dạng này cũng được áp dụng thành công khi ngưng tụ ba tác nhân N-methylamine chloride, diarylaldehyde và thioure. Cấu tạo của sản phẩm N-methyl perhydrotriazinoaza crown ether (**4**) được nghiên cứu và khẳng định bởi phương pháp nhiễu xạ tia X đơn phân tử.

Từ khóa: Phản ứng đa tác nhân, azacrown ether, NH-perhydrotriazinoaza crown ether, N-methyl perhydrotriazinoaza, thioure.

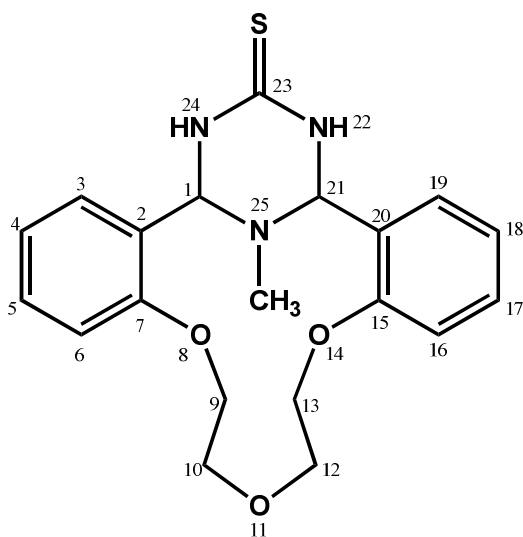
1. Mở đầu

Trong các nghiên cứu trước [1-3], chúng tôi đã đề cập đến phương pháp tổng hợp các azacrao ete có chứa tiểu dị vòng triazin được tạo thành từ phản ứng ngưng tụ các dẫn xuất thioure hoặc guanidin với amoni axetat. Phản ứng tạo thành sản phẩm azacrao ete chứa dị vòng NH-pehydrotriazin với hiệu suất cao và đã nghiên cứu cấu trúc của phân tử azacrao ete thu được bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn phân tử (single X-ray diffraction) [4], kết quả cho thấy trong phân tử có tồn tại liên kết hydro giữa nhóm NH của vòng pehydrotriazin và các

nguyên tử oxy của vòng crao ete, thể tích vòng azacrao ete dao động trong khoảng 60 Å³. Các dẫn xuất azacrao ete tạo thành có chứa dị vòng NH-pehydrotriazin có khả năng tạo phức cao với các ion kim loại chuyển tiếp [5] và thể hiện những hoạt tính sinh học hữu ích như kháng nấm và hoạt tính độc tế bào dòng tế bào ung thư cơ vân tim [3].

Tiếp tục phát triển hướng nghiên cứu này, chúng tôi đã tổng hợp thành công azacrao ete có chứa tiểu dị vòng N-methylpehydrotriazin (hình 1) từ dẫn xuất thioure và N-methylamoni axetat nhằm nghiên cứu ảnh hưởng của nhóm thế N-metyl tới sự hình thành sản phẩm phản ứng và so sánh các đặc điểm cấu tạo phân tử của dẫn xuất N-methylpehydrotriazin azacrao ete (**4**) với dẫn xuất NH-pehydrotriazin azacrao ete (**5**).

*Tác giả liên hệ. ĐT.: 84- 913222632
Email: anhlt@vnu.edu.vn



Hình 1.

2. Thục nghiệm

2.1. Thiết bị:

- Điểm nóng chảy đo trên máy STP3 (Anh). Phổ hồng ngoại đo trên máy Specord 75IR bằng ép viên KBr, phổ cộng hưởng từ $^1\text{H-NMR}$, ghi trên máy Bruker WP-400 với tần số 400 MHz tại Viện Hàn lâm Khoa học Liên bang Nga. Phổ khối lượng ghi trên máy PE SCIEX API 165 (150) Shimadzu HPLC SCL 10Avp, automapler Gilson 215, EASD Sedex 75 tại trường Đại học Hữu nghị Mátxcova, Liên bang Nga. Dữ liệu nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (X-ray study) được đo trên thiết bị: APEX2 (Bruker, 2005), chương trình sàng lọc, phân tích dữ liệu: SAINT (Bruker, 2001), chương trình phân tích, xác định, tối ưu hóa và đồ họa cấu trúc: SHELXTL (Sheldrick, 2008) tại Viện Hóa học các hợp chất cơ kim, Viện Hàn lâm Khoa học Liên bang Nga.

2.2. Tổng hợp meso-(1S*, 21R*)-25-methyl-8,11,14-trioxa-22,24,25-triazatetracyclo-[19.3.1.0^{2.7}.0^{15.20}]pentacosa-2,4,6,15(20), 16,18-hexen-23-thion (4)

Hỗn hợp dung dịch gồm 1,57 gr (5,0 mmol) oligoete (1), 0,38 gr (5,0 mmol) thioure và 4,0 g (44 mmol) metylamin axetat trong 30 ml etanol với 1ml axit axetic (tạo môi trường xúc tác axit) được khuấy đều tại nhiệt độ phòng trong thời gian 3 ngày. Kết tủa tạo thành được tách lọc và rửa bằng etanol và kết tinh lại trong clorofom. Thu được 1,19 gr sản phẩm (4) dưới dạng tinh thể màu trắng. Hiệu suất phản ứng đạt 61,8 %. **Phổ IR** (KBr) (ν , cm^{-1}): 1603, 3215, 3332. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (DMSO- d_6 ; 400 MHz; 300 K), δ , ppm. (*J*, Hz): 1,53 (s, 3H, N-CH₃), 3,63 và 3,92 (cả hai m., 3H và 5H, OCH₂-CH₂O); 6,21 (s., 2H, H¹ và H²¹); 6,87 (d, 2H, *J* = 8,0, H⁶ và H¹⁶); 6,91 (t.t, 2H, *J* = 7,6 và 0,8; H⁴ và H¹⁸); 7,25-7,30 (m, 4H, H^{thom}); 8,27 (c, 2H, NH^{22,24}). **Phổ MS**, *m/z*: 386 [M+1]⁺, (LCMS). C₂₀H₂₃N₃O₃S.

2.3. Phân tích nhiễu xạ tia X đơn tinh thể hợp chất (4)

Cấu tạo phân tử của hợp chất (4) được xác định bằng phương pháp phân tích nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (single X-ray diffraction). Đơn tinh thể (4) được tạo thành trong dung môi clorofom. Thông số mạng lưới tinh thể và cường độ tia phản xạ được đo trên thiết bị Bruker APEX2 (2005) tại 100K. Kết quả nghiên cứu cho thấy trong đơn tinh thể được tạo thành, một phân tử hợp chất (4) sẽ liên kết với 1 phân tử clorofom bằng liên kết hydro, đồng thời tồn tại hai trạng thái tinh thể độc lập (hình 2). Các dữ liệu tinh thể học cơ bản của hợp chất (4) được nêu tại Bảng 1.

Bảng 1. Dữ liệu tinh thể học cơ bản và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của hợp chất (4)

Chỉ tiêu thông số	4
Công thức phức của đơn tinh thể	$C_{20}H_{23}N_3O_3S \cdot CHCl_3$
Khối lượng	504,84
Nhiệt độ (K)	100
Hệ tinh thể	Monoclinic
Nhóm không gian	$P2_{1/n}$
a, Å	17,8370 (5)
b, Å	13,9173 (4)
c, Å	19,0561 (6)
β , deg	99,222 (1)
V, Å ³	4669,4 (2)
Số phân tử trong một ô mạng (Z)	8
μ , mm ⁻¹	0,51
Tổng số tia phản xạ	52534
Số tia phản xạ độc lập	11281
Số tia phản xạ với điều kiện $I > 2\sigma(I)$	8711
Số tham số phản xạ	561
Độ sai lệch	$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$
	w $R(F^2)$
	0,051
	0,145

3. Kết quả và thảo luận

Phản ứng giữa điandêhit (1) và thioure (2) với N-metylamin axetat (3) được thực hiện trong cùng điều kiện tương tự khi tổng hợp NH-pehydrotriazin azacrao ete với thời gian phản ứng kéo dài tới 3 ngày và hiệu suất phản ứng tạo sản phẩm (4) đạt 61,8% (sơ đồ 1).

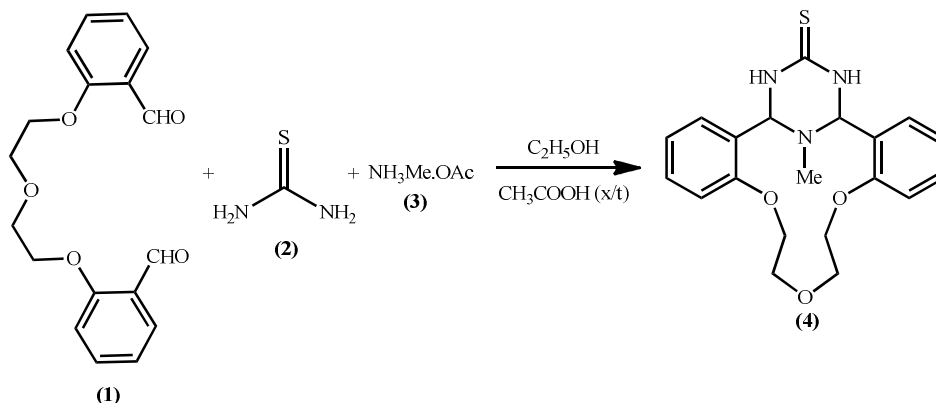
Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR của hợp chất (4), nhận thấy tín hiệu của nhóm N-CH₃ dưới dạng singlet tại 1,53 ppm tương ứng với 3 nguyên tử H. Các tín hiệu proton của nhóm polyete (OCH₂CH₂)₂O trong khoảng 3,63 – 3,92 dưới dạng multiplet, đặc biệt, tín hiệu proton của nhóm NH tồn tại dưới dạng singlet tại 8,27 ppm. Tám proton vòng thơm trong phân tử hợp chất (4) cho tín hiệu dưới dạng ABCD và mỗi tín hiệu tương ứng với 2 proton. Nghiên cứu so sánh với các tín hiệu cộng hưởng từ proton ¹H-NMR của hợp chất (5), thấy rõ sự ảnh hưởng của nhóm thế methyl tại vị trí N²⁵ (N-CH₃) đối với các proton của dị vòng pehydrotriazin và phần polyete. Cụ thể, khi xuất hiện nhóm thế methyl, tín hiệu các proton này có

sự chuyển dịch ngược nhau, trong khi các proton của nhóm polyete chuyển dịch về vùng từ trường mạnh với độ dịch chuyển $\delta = 0,3$ ppm, thì các proton của vòng pehydrotriazin lại chuyển dịch về vùng từ trường yếu, các proton NH²² và NH²⁴ có độ dịch chuyển hóa học $\Delta = 0,33$ ppm, các proton H¹ và H²¹ có giá trị $\delta = 0,93$ ppm.

Bằng phương pháp sắc ký lỏng kết nối khối phổ (LCMS) đã xác định được khối lượng phân tử của sản phẩm là 385 (đvC) tương ứng với công thức phân tử C₂₀H₂₃N₃O₃S. Trong phổ hồng ngoại (IR), thấy có sự tồn tại của các dao động hoá trị của nhóm NH tại 3215; 3332 cm⁻¹ và dao động của nhóm C=S tại 1603 cm⁻¹.

Đặc biệt, cấu trúc phân tử (4) được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ tia X trên đơn tinh thể được tạo thành từ hợp chất (4) trong dung môi CHCl₃. Kết quả phân tích cho thấy hợp chất (4) tạo phức với một phân tử CHCl₃ thông qua liên kết Van der Van. Trong mạng tinh thể tồn tại đồng thời hai dạng đơn tinh thể độc lập giữa phân tử (4) và CHCl₃ với tỷ lệ 50:50 với cấu tạo như (4a) và (4b).

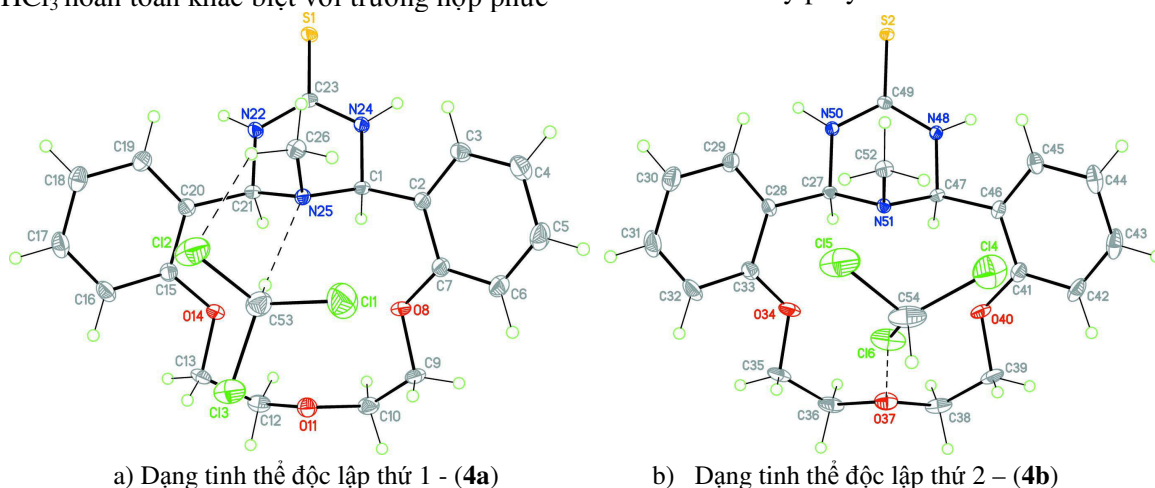
Sơ đồ 1



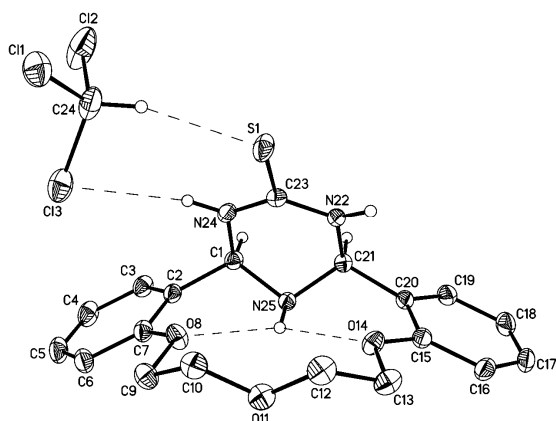
Dạng tinh thể thứ 1 (**4a**) được tạo thành từ hai liên kết hydro (hình 2): liên kết giữa nguyên tử H của nhóm N-CH₃ với nguyên tử Cl của CHCl₃ và liên kết giữa nguyên tử H của phân tử clorofom với nguyên tử nitơ trong nhóm N-CH₃. Dạng tinh thể thứ 2 (**4b**) được tạo thành nhờ liên kết Van der van giữa nguyên tử Cl của phân tử clorofom với nguyên tử O trong vòng crao ete.

Hai dạng tinh thể (**4a**, **4b**) có sự tương đồng về cấu trúc, tiêu di vòng pehydrotriazinothion có cấu hình ghế “sofa”. Việc tồn tại hai dạng phức tinh thể giữa hợp chất (**4**) với phân tử CHCl₃ hoàn toàn khác biệt với trường hợp phức

tinh thể giữa hợp chất NH-pehydrotriazinoazacrao ete (**5**) với phân tử CHCl₃ (hình 3) được công bố chi tiết tại [4]. Trong đó, chỉ có một dạng phức tinh thể duy nhất được tạo thành thông qua hai liên kết hydro Cl...H-N²⁴ và S...H-CCl₃. Do phân tử clorofom và nhóm thioure trong NH-pehydrotriazinoaza-14-crao-4-ete tạo liên kết ngoài khu vực crao-4-ete và tại vị trí N²⁵ (N⁵¹) không có sự cản trở không gian của nhóm methyl (N-CH₃), nên có thể tiên đoán khả năng tạo phức với các ion kim loại của NH-pehydrotriazinoaza-14-crao-4-ete dễ dàng hơn so với N-methylpehydrotriazinoaza-14-crao-4 ete.



Hình 2. Cấu tạo phân tử của đơn tinh thể (**4**).CHCl₃ theo dữ liệu phân tích nhiễu xạ tia X đơn phân tử.



Hình 3. Cấu tạo phân tử của đơn tinh thể NH-pehydrotriazinoaza-14-crao-4-ete (**5**).

Trong phức tinh thể (**4a**), liên kết với phân tử clorofom được tạo thành nhờ hai liên kết hydro $C^{53} - H^{53} \cdots N^{25}$ và $Cl^2 \cdots H^{26A} - C^{26}$ (Bảng 1, Hình 2a). Trong phức tinh thể (**4b**), các phân tử clorofom được liên kết với các phân tử (**4**) bởi liên kết yếu $Cl^6 \cdots O^{37}$ có độ dài 3.080 (3) Å (Hình 2b). Vòng aza-14-crao ete của các phức (**4a**, **4b**) có cấu hình tương tự

nhau và giống như một cầu bát (bowl conformation). Cấu hình của mạch polyete $C^7 - O^8 - C^9 - C^{10} - O^{11} - C^{12} - C^{13} - O^{14} - C^{15}$ là t-g(-)-t-t-g(+)-t (t = *trans*, 180° ; g = *gauche*, $\pm 60^\circ$). Các góc nhị diện giữa các mặt phẳng chứa vòng benzen tạo với phần aza-14-crao ete là $60.69(8)^\circ$ và $68.01(5)^\circ$ tương ứng đối với hai dạng phức tinh thể độc lập. Vòng triazinotion có dạng cấu hình “ghế sofa” - các nguyên tử nitơ N^{22} , N^{24} và N^{48} , N^{50} có cấu hình hình học trigonal-planar (tổng các góc tương ứng là $358,8^\circ$, $360,0^\circ$, $359,0^\circ$ và $359,9^\circ$, tương ứng), trong khi đó nguyên tử nitơ N^{25} và N^{51} có cấu hình hình học trigonal-pyramidal (tổng các góc tương ứng là $331,9^\circ$ và $333,7^\circ$). Phân tử (**4**) có hai trung tâm bất đối xứng là các nguyên tử cacbon C1 và C21. Trong mạng tinh thể, các phân tử phức (**4**). $CHCl_3$ được liên kết với nhau bởi các liên kết hydro giữa phân tử $N - H \cdots S$, $N - H \cdots O$, $C - H \cdots Cl$ và $C - H \cdots S$ tạo thành cấu trúc không gian ba chiều (Bảng 2).

Bảng 2. Liên kết hydro trong hai dạng đơn tinh thể của phức (**4**). $CHCl_3$ *

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N22-H22N...O11 ⁱ	0,90	2,32	3,183(2)	161
N24—H24N...S1 ⁱⁱ	0,90	2,55	3,445(2)	173
N48—H48N...O37 ⁱⁱⁱ	0,90	2,38	3,273(3)	172
N50—H50N...S2 ^{iv}	0,90	2,55	3,445(2)	172
C10—H10B...S2 ^{iv}	0,99	2,80	3,747(2)	160
C21—H21...Cl3 ⁱ	1,00	2,66	3,395(2)	130
C26—H26A...Cl2	20,98	2,78	3,514(2)	133
C36—H36A...S1 ⁱⁱ	0,99	2,78	3,729(3)	160
C43—H43...Cl3 ^v	0,95	2,83	3,690(3)	151
C53—H53...N25	1,00	2,46	3,353(3)	149

Yếu tố đối xứng tương đối (Symmetry codes)
 (i) $-x+1/2, y+1/2, -z+1/2$; (ii) $-x+1, -y+2, -z+1$; (iii) $-x+3/2, y-1/2, -z+1/2$; (iv) $-x+1, -y+1, -z$; (v) $x+1, y, z$.

4. Kết luận

- Đã tổng hợp được hợp chất N-methylpehydrotriazinoaza-14-crao-4-ete trên cơ sở phản ứng ngưng tụ giữa dẫn xuất điandêhit,

thioure và N-metylami axetat với hiệu suất trên 60%.

- Nhóm thế methyl ($N-CH_3$) tại nguyên tử nitơ trên tiểu phân crao ete có ảnh hưởng đáng kể tới sự chuyển dịch tín hiệu proton của vòng crao ete và dị vòng pehydrotriazin.

- Các dẫn xuất N-methyl và NH-perhydrotriazinoaza-14-crao-4-ete dễ dàng tạo đơn tinh thể từ dung môi clorofom và các tinh thể này có đặc điểm chung là luôn liên kết với 1 phân tử CHCl_3 .

- Bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể đã xác định chính xác cấu trúc phân tử của đơn tinh thể N-methylperhydrotriazinoaza-14-crao-4-ete. Trên cơ sở đó, đã nghiên cứu xác định sự khác biệt đặc trưng về cấu tạo phân tử giữa dẫn xuất N-methyl và NH-perhydrotriazinoaza-14-crao-4-ete.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ phát triển khoa học và công nghệ quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 104.01-2012.44

Tài liệu tham khảo

- [1] Chyong Khong Khieu, A.T. Soldatenkov, Le Tuan An', et al., Synthesis and molecular structures of dibenzo(perhydrotriazino)aza-14-crown-4 ethers, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 47(5), (2011), 766.
- [2] Phạm Thị Vân, Tô Hải Tùng, Trương Hồng Hiếu, Đào Thị Nhung, Lê Tuấn Anh, Soldatenkov A.T. Tổng hợp hệ dị vòng dibenzo(perhydrotriazino)aza-14-crown-4-ete, *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, 50 (3D), (2012), 795.
- [3] Tô Hải Tùng, Lê Tuấn Anh, Trương Hồng Hiếu, Đào Thị Nhung, Soldatenkov A. T, Nghiên cứu tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng và hoạt tính độc tế bào của một số dẫn xuất Dibenzo(perhydro-triazino)aza-14-crao-4-ete, *Tạp chí Hoá học (nhận đăng 2014)*.
- [4] Chuong Khong Khieu, A.T. Soldatenkov, Le Tuan An', A.N. Levov, A.F. Smol'yakov, V.N. Khrustalev and M.Yu. Antipin, Synthesis and molecular structures of Dibenzo(perhydrotriazino)aza-14-crown-4 Ethers, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 47(5), (2011), 766.
- [5] V. M. Mazura, N. M. Kolyadina, V. I. Sokol, Siaka Soro, V. S. Sergienko and V. V. Davydov, Bis(benzo)triazinethionoaza-14-Crown-4 Ether and Its Complex with CoBr_2 : Synthesis and Crystal Structures, *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 36(11), (2011), 838.

Synthesis and Molecular Structures of N-methyl and NH-(Perhydrotriazino)aza-14-Crown-4 Ethers

Trương Hồng Hiếu¹, Tô Hải Tùng², Đào Thị Nhung²,
Lê Tuấn Anh², Soldatenkov A. T.³

¹*Institute of Chemistry, Vietnamese Academy of Science and Technology,
18 Hoang Quoc Viet, Hanoi, Vietnam*

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

³*Department of Chemistry, People's Friendship University of Russia, Mihlukho-Maklaia,
6 Moscow, 117198, Russian Federation*

Abstract: A series of NH-perhydrotriazinoaza crown ether derivatives were synthesized effectively from diarylaldehyde, amoniacetate and thioure or guanidine with the high yield. This kind of multi-component reactions can be also achieved using one-pot three-component domino reaction from N-methylamine chloride, diarylaldehyde and thioure. The structure of product N-methyl perhydrotriazinoaza crown ether (4) was studied and confirmed by X-Ray analysis.

Keywords: multicomponent reaction, azacrown ether, NH-perhydrotriazinoaza crown ether, N-methyl perhydrotriazinoaza, thioure.