

# Nghiên cứu tổng hợp và chuyển hóa dẫn xuất 23-hydroxydibenzoaza-14-crao-4-ete dưới tác dụng của Đimetyl Axetylen Đicacboxylat (DMAD)

Trương Hồng Hiếu<sup>1</sup>, Lê Tuấn Anh<sup>2,\*</sup>, Tô Hải Tùng<sup>2</sup>,  
Trần Thị Thanh Vân<sup>2</sup>, Soldatenkov A. T.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>*Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN, 19 Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam*

<sup>3</sup>*Khoa Khoa học Tự nhiên, Đại học Hữu nghị Mátxcova, Liên Bang Nga*

Nhận ngày 27 tháng 3 năm 2014

Chỉnh sửa ngày 11 tháng 4 năm 2014; Chấp nhận đăng ngày 28 tháng 4 năm 2014

**Tóm tắt:** Azacrao ete được nghiên cứu từ những năm 1960 và đã có được nhiều ứng dụng khoa học kỹ thuật với khả năng tạo phức tốt, xúc tác chuyển pha... Gần đây, chúng tôi thực hiện nhiều nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất có tích hợp đồng thời các dị vòng với vòng crao ete, nhằm nghiên cứu các hoạt tính sinh học hữu ích và khả năng chuyển hoá hoá học của chúng. Nghiên cứu này đề cập tới quá trình khử hoá các azacrao ete trong điều kiện có mặt NaBH<sub>4</sub> và chuyển hoá sản phẩm thu được dưới tác dụng của đimetyl axetylenđicacboxylat.

*Từ khoá:* azacrao ete, 23-hydroxydibenzoaza-14-crao-4-ete, NaBH<sub>4</sub>, X-ray, đimetyl axetylenđicacboxylat.

## 1. Mở đầu

Các dẫn xuất dibenzoaza-14-crao-4-ete đã được nghiên cứu tổng hợp thành công bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân giữa các dẫn xuất dibenzoandehit, amoniac/amoni axetat với các hợp chất có hydro linh động như thiorue, diankylxeton, guanidin ... [1-5]. Các kết quả nghiên cứu cho thấy, các dẫn xuất azacrao ete với nhân dị vòng 6 cạnh chứa nitơ có thể hiện khả năng tạo phức với kim loại chuyển tiếp [7] và thể hiện hoạt tính sinh học độc tế bào với các dòng tế bào ung thư [8].

Với sự có mặt đồng thời dị vòng  $\gamma$ -piperidon và vòng crao ete, các hợp chất này là đối tượng cho các nghiên cứu chuyển hoá hoá học và nghiên cứu ảnh hưởng tương hỗ giữa vòng crao ete và dị vòng  $\gamma$ -piperidon đối với tính chất hoá học của chúng. Mục tiêu của nghiên cứu này là tiến hành phản ứng khử hoá nhóm cacbonyl tại nhân  $\gamma$ -piperidon bằng phản ứng với NaBH<sub>4</sub> trong dung môi EtOH hoặc MeOH. Các dẫn xuất 23-hydroxy dibenzoaza-14-crao-4-ete tạo thành (**2a-c**) trong quá trình này với hiệu suất cao, được tiếp tục nghiên cứu chuyển hoá dưới tác dụng của đimetyl axetylenđicacboxylat (DMAD).

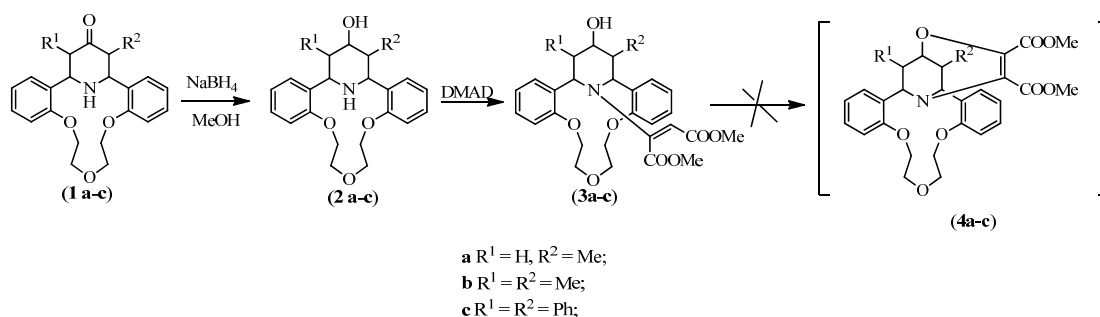
\* Tác giả liên hệ. ĐT: 84-913222632.  
E-mail: tuananhchem@gmail.com

## 2. Kết quả và thảo luận

Phản ứng cộng hợp ankyli hoá có thể xảy ra giữa nhóm OH hoặc nhóm NH trên nhân piperidin với liên kết bội (nổi ba) trên DMAD theo cơ chế phản ứng Michael. Kết quả dự kiến của quá trình này là sự chuyển hoá liên tiếp hai bước: phản ứng cộng hợp giữa hai phân tử và

tiếp theo phản ứng este hoá đóng vòng nội phân tử cho sản phẩm (4). Tuy nhiên, từ kết quả thực nghiệm đã xác định được phản ứng chỉ dừng lại tại giai đoạn N-vinyl hoá tạo sản phẩm (3a-c), quá trình đóng vòng nội phân tử đã không xảy ra.

Sơ đồ 1

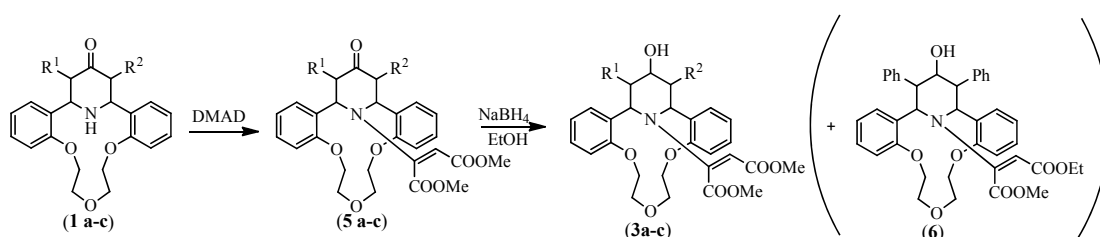


Mặc dù có hiệu ứng cản trở không gian, nhưng các azacrao ete (3a-c) chứa nhóm dimetyl etylenđicacboxylat, vẫn được tạo thành với hiệu suất cao lên tới 59%.

Nghiên cứu tổng hợp các azacrao (3a-c) cũng được thực hiện thành công từ các dẫn xuất  $\gamma$ -piperidon (1a-c) qua hai giai đoạn là phản ứng cộng hợp với DMAD thu được sản phẩm (5a-c) [8], sau đó khử hóa nhóm cacbonyl dưới

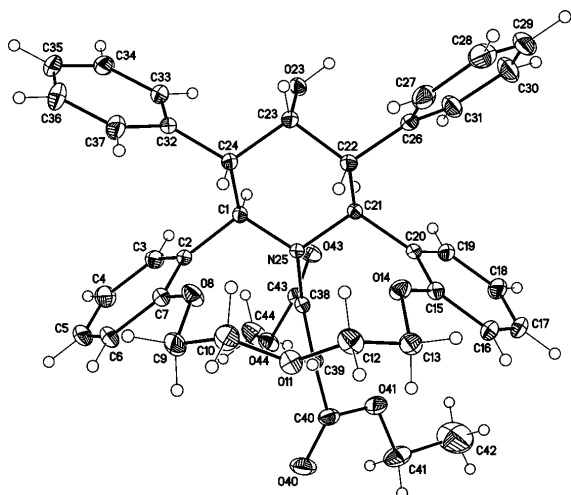
tác dụng của NaBH<sub>4</sub> trong EtOH. Kết quả thu được không chỉ các sản phẩm cần thiết (3a-c), mà còn phân lập được sản phẩm (6), qua đó xác định có thể đã xảy ra quá trình este hóa lại nhóm metoxycarbonyl thành etoxycarbonyl. Cụ thể, trong trường hợp khử hóa hợp chất (5c), từ hỗn hợp phản ứng đã tách ra được hai sản phẩm là (3c) và (6).

Sơ đồ 2



Cấu tạo của azacrao ether (6) đã được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (hình 1). Phân tử (6) có bốn (4) trung tâm bất đối tại C1, C21, C22 và C24. Vòng piperidin của phân tử có cấu hình dạng ghế

(chair conformation), mặt phẳng hai vòng phenyl tại vị trí C22 và C24 tạo với nhau một góc 65,00(6)<sup>0</sup>. Cả bốn nhóm thế phenyl đều tồn tại ở vị trí equatorial. Các thông số chi tiết về cấu tạo phân tử (6) đã được công bố [9].



Hình 1. Cấu tạo phân tử của hợp chất (6).

### 3. Thực nghiệm

#### 3.1. Phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất (2a-c)

Cho từ từ 14,62 mmol (0,54 g)  $\text{NaBH}_4$  vào dung dịch chứa 5,25 mmol azacrao ete (**1a-c**) trong 25ml metanol và khuấy đều. Hỗn hợp được khuấy đều ở  $20^\circ\text{C}$  trong vòng 1 tiếng, sau đó ở  $50^\circ\text{C}$  trong vòng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng và bay hơi metanol dưới áp suất thấp, sau đó bổ sung thêm 50 ml nước và khuấy đều. Kết tủa tạo thành được lọc bằng phễu lọc Buchner và kết tinh lại trong clorofom thu được các sản phẩm (**2a-c**).

**23-Hydroxy-22-metyl-8,11,14-trioxa-25-azatetracyclo[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]-pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexen (2a)**. Thu được 1,58 g tinh thể màu trắng,  $t_{\text{nc}}^0 = 240-241(^{\circ}\text{C})$ , hiệu suất đạt 82%. **Phổ IR** (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3441 (OH) và 3302 (NH). **Phổ MS** (LCMS,  $m/z$ ): 370  $[\text{M}+1]^+$ .

**23-Hydroxy-22,24-dimetyl-8,11,14-trioxa-25-azatetracyclo[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]-pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexen (2b)**. Thu được 1,85 g tinh thể màu trắng,  $t_{\text{nc}}^0 = 220-222(^{\circ}\text{C})$ , hiệu

suất đạt 92%. **Phổ IR** (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3441 (OH) và 3302 (NH). **Phổ <sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J$ , Hz): 0,64 (d, 6H,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2,15 (m, 2H,  $\text{H}^{22,24}$ ); 3,17 (t, 2H,  $J = 12,0$  và  $9,0$  Hz,  $\text{H}^{1,21}$ ); 3,40-4,22 (m, 10H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{H}^{23}$ , NH); 4,52 (d, 1H,  $J = 6,1$  Hz, OH); 6,74-7,18 (m, 8H,  $\text{H}^{\text{thom}}$ ). **Phổ MS** (LCMS,  $m/z$ ): 384  $[\text{M}+1]^+$ .

**23-Hydroxy-22,24-diphethyl-8,11,14-trioxa-25-azatetracyclo[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]-pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexen (2c)**. Tinh thể màu trắng 2,13 g,  $t_{\text{nc}}^0 = 281-283^{\circ}\text{C}$ , hiệu suất đạt 80%. **Phổ IR** (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3583 và 3441(OH), 3347(NH). **Phổ <sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J$ , Hz): 3,55 (m, 2H,  $\text{H}^{22}$ ,  $\text{H}^{24}$ ); 3,86-4,09 (m, 10H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , NH, OH); 4,52 (t, 1H,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{H}^{23}$ ); 4,77 (d, 1H,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{H}^{21}$ ); 5,31 (br.d., 1H,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{H}^1$ ); 6,58-7,30 (m, 18H,  $\text{H}^{\text{thom}}$ ). **Phổ MS** (EI,  $m/z$  ( $I_{\text{rel}}$ , %): 507  $[\text{M}^+]$ (8), 387(50), 296(27), 178(24), 131(40), 121(51), 106(49), 91(100), 77(24).

#### 3.2. Phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất (3a-c, 6)

##### a) Tổng hợp bằng phương pháp khử hóa các hợp chất (5a-c) (sơ đồ 2)

Các hợp chất (**5a-c**) đã được chúng tôi tổng hợp trước đây [8]. Cho từ từ 30 mmol  $\text{NaBH}_4$  vào hỗn hợp phản ứng gồm 10mmol (**5a-c**) trong 30 ml rượu ethanol. Hỗn hợp phản ứng được khuấy đều trong vòng 30 phút tại nhiệt độ phòng, sau đó được đun sôi hồi lưu trong khoảng 1h (kiểm tra bằng sắc ký bản mỏng). Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội tới nhiệt độ phòng, cất dung môi ethanol dưới áp suất thấp. Chất rắn thu được, được rửa bằng nước và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên  $\text{SiO}_2$  (rửa giải bằng dung môi etylaxetat); thu được sản phẩm (**3a-c, 6**) dưới dạng tinh thể màu trắng.

Dimetyl 2-(23-hydroxy-22-metyl-8,11,14-trioxa-25-azatetracyclo[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]-

pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexen-25-yl)but-2-endioat) (3a). Thu được 2,6 g tinh thể, 263-265 °C, hiệu suất đạt 51%. Phổ IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3431 (OH), 1712 (-COOMe). Phổ MS (LCMS,  $m/z$ ): 512  $[M+1]^+$ .

Dimethyl 2-(23-hydroxy-22,24-dimethyl-8,11,14-trioxa-25-azatetracyclo-[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexen-25-yl)but-2-endioat) (3b). Thu được 3,12 g tinh thể,  $t_{nc}^0 = 270-272^\circ\text{C}$ . Hiệu suất đạt 59%. Phổ IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436 (OH), 1715 (-COOMe). Phổ  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm,  $J$ , Hz): 0,75 (d, 6H,  $J = 7,1$  Hz, C- $\text{CH}_3$ ); 3,27 và 3,43 (cả hai s., 3H mỗi tín hiệu,  $\text{OCH}_3$ ); 2,65 (m, 2H,  $\text{H}^{22}$ ,  $\text{H}^{24}$ ); 2,93 (m, 1H,  $\text{H}^{23}$ ); 3,71-3,82 (m, 9H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , OH); 4,04 và 4,10 (cả hai d., 1H mỗi tín hiệu,  $J = 8,9$  và  $8,8$ , Hz, tương ứng với  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^{21}$ ); 6,62 (s, 1H,  $\text{O}_2\text{C}-\text{CH}=\text{C}-\text{CO}_2$ ); 6,71 (d, 2H,  $J = 7,2$ ,  $\text{H}^6$  và  $\text{H}^{16}$ ); 6,75 (t, 2H,  $J = 8,3$  Hz,  $\text{H}^4$  và  $\text{H}^{18}$ ); 6,92 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H,  $\text{H}^3$  và  $\text{H}^{19}$ ); 7,19 (t, 2H,  $J = 7,2$ ,  $\text{H}^5$  và  $\text{H}^{17}$ ). Phổ MS (LCMS,  $m/z$ ): 526  $[M+1]^+$ ,

Dimethyl 2-(23-hydroxy-22,24-diphenyl-8,11,14-trioxa-25-azatetracyclo-[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-25-yl)but-2-endioat) (3c) và Metyletyl 2-(23-hydroxy-22,24-diphenyl-8,11,14-trioxa-25-azatetracyclo-[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexen-25-yl)but-2-endioat) (6)

Cả hai hợp chất đều được tổng hợp ở dạng tinh thể.

Hợp chất (3c): thu được 1,51 g, hiệu suất 23%,  $t_{nc}^0 = 270-272^\circ\text{C}$ . Phổ IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436 (OH), 1714 (-COOMe). Phổ  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm,  $J$ , Hz): 2,32 (br.s., 1H, OH); 3,33 và 3,40 (cả hai s, 3H mỗi tín hiệu,  $\text{OCH}_3$ ); 3,85 - 4,20 (m, 8H, 2- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,37 và 4,12 (cả hai d., 4H,  $J = 10,5$  Hz, 2CH và 2N-CH); 6,63 (s, 1H, C= $\text{CH}$ ); 6,45 - 6,67 (m, 6H,  $\text{H}^{\text{thom}}$ ); 6,99 - 7,14 (m, 12H,  $\text{H}^{\text{thom}}$ ). Phổ MS (LCMS,  $m/z$ ): 650  $[M+1]^+$ .

Hợp chất (6): Thu được 2,27 g, hiệu suất 34%,  $t_{nc}^0 = 253-255^\circ\text{C}$ . Phổ IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436 (OH), 1714 (-COOMe). Phổ  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm,  $J$ , Hz): 0,82 (t, 3H,  $J=5,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,32 (br.s., 1H, OH); 3,48 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,67 (quartet, 2H,  $J=5,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3,85-4,20 (m, 8H, 2- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,37 và 4,12 (cả hai d., 4H,  $J=10,5$  Hz, 2CH và 2N-CH); 6,51 (m, 6H,  $\text{H}^{\text{thom}}$ ); 6,63 (s, 1H, C= $\text{CH}$ ); 6,45-6,67 (m, 6H,  $\text{H}^{\text{thom}}$ ); 6,88-7,15 (m, 12H,  $\text{H}^{\text{thom}}$ ). Phổ MS (LCMS,  $m/z$ ): 664  $[M+1]^+$ .

b) Tổng hợp từ các hợp chất (2 a-c) khi tương tác với DMAD (sơ đồ 1)

Hỗn hợp dung dịch (10 mmol) DMAD và (10 mmol) azacrao ete (2a-c) trong 30 ml clorofom được khuấy đều ở nhiệt độ phòng trong vòng 3 ngày. Kết tủa tạo thành được lọc và rửa bằng clorofom lạnh, kết tinh lại từ etanol thu được các tinh thể màu trắng (3a-c). Các dữ liệu phổ IR, phổ MS, phổ  $^1\text{H NMR}$  và nhiệt độ nóng chảy trùng với các sản phẩm tương ứng được tổng hợp từ (5a-c) bằng phương pháp khử hoá dưới tác dụng  $\text{NaBH}_4$ . Hiệu suất tổng hợp các chất (3a-c) theo phương pháp này lần lượt tương ứng là 49%, 58% và 21%.

#### 4. Kết luận

- Đã khử hoá thành công các dẫn xuất azacrao ete chứa nhân  $\gamma$ -piperidon bằng tác nhân  $\text{NaBH}_4$  với hiệu suất cao.

- Xác định được rằng nhóm NH trong các dẫn xuất 23-hydroxydibenzoaza-14-crao-4-ete dễ dàng phản ứng cộng hợp với tác nhân DMAD. DMAD không tiếp tục phản ứng với nhóm OH tại vị trí 23 để tạo sản phẩm đóng vòng nội phân tử.

#### 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] A. N. Levov, V. M. Strokina, A. I. Komarova, Le Tuan Anh, A. T. Soldatenkov, Synthesis of dibenzoazacrown ethers including  $\gamma$ -piperidone moiety, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 42(1), (2006), 125.
- [2] Chuong Hong Hieu, Le Tuan Anh, A. N. Levov, E. V. Nikitina, and A. T. Soldatenkov, Synthesis of the first dibenzo(perhydrotriazino)aza-14-crown-4 ethers, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 45(11) (2009).
- [3] A. N. Levov, Le Tuan Anh, A. I. Komarova, V. M. Strokina, A. T. Soldatenkov, V. N. Khrustalev, Synthesis and Molecular Structure of Bis(areno)piperidinoaza-14(17)-crown-4(5) ethers, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 44(3), (2008), 456.
- [4] Chyong Khong Khieu, A.T. Soldatenkov, Le Tuan Anh, et al., Synthesis and molecular structures of dibenzo(perhydrotriazino)aza-14-crown-4 ethers, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 47(5), (2011), 766.
- [5] Pham Thi Van, To Hai Tung, Truong Hong Hieu, Dao Thi Nhung, Le Tuan Anh, Soldatenkov A.T, Synthesis of dibenzo(perhydrodiazino)-aza-14-crown-4 ether, *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, 50(3D), (2012), 795.
- [6] V. M. Mazur, N. M. Kolyadina, V. I. Sokol, Siaka Soro, V. S. Sergienko, V. V. Davydov, Bis(benzo)triazinethionoaza-14-crown-4 ether and Its Complex with  $\text{CoBr}_2$ : Synthesis and Crystal Structures, *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 36(11), (2010), 838.
- [7] Le, T.A., Soldatenkov, A.T., Nguyen, P., To, T., Truong, H., Pham, H. 2013. Synthesis of (4-arylpyridino)aza-14-crown-4-ether derivatives and their cytotoxicity on four cancer cell lines. Hồ sơ đăng ký sáng chế tại Cục Sở hữu trí tuệ Việt Nam số 1-2013-01144, nộp đơn tháng 4.2013.
- [8] Trương Hồng Hiếu, Tô Hải Tùng, Lê Tuấn Anh, Soldatenkov A. T, Study on transformation of some (NH-piperidono)aza-14-crown-4-ether derivatives by Dimethyl acetylenedicarboxylate, *Tạp chí Hoá học. Bài báo đang chờ đăng* (2014).
- [9] Truong Hong Hieu, Le Tuan Anh, Anatoly T. Soldatenkov, Olga S. Gorchakova and Victor N. Khrustalev, (1R\*, 21S\*, 22R\*, 24S\*)-Methyl ethyl-2-[23-hydroxy-22,24-diphenyl-8,11,14-trioxa-25-azatetracyclo[19.3.1.02,7.015,20]-pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-25-yl]but-2-enedioate, *Acta Cryst*, E69, (2013), 1023.

## Study on Synthesis and Transformation of 23-hydroxydibenzoaza-14-crown-4-ether Derivatives by Dimethyl Acetylene Dicarboxylate (DMAD)

Trương Hồng Hiếu<sup>1</sup>, Lê Tuấn Anh<sup>2</sup>, Tô Hải Tùng<sup>2</sup>,  
Trần Thị Thanh Vân<sup>2</sup>, Soldatenkov A. T.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Chemistry, Vietnamese Academy of Science and Technology, 18 Hoàng Quốc Việt, Hanoi, Vietnam*

<sup>2</sup>*Faculty of Chemistry, VNU University of Science, 19 Lê Thánh Tông, Hanoi, Vietnam*

<sup>3</sup>*Department of Chemistry, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198, Russian Federation.*

**Abstract:** Azacrown ether has been studied from 1960s and there are many technical applications such as effective complexing agents, catalysts, ion carriers and optical molecular sensors. Recently, we have synthesized several novel groups of azacrown ethers having pyridine, diazine or triazine heterocycles, which have the potential of chemical and biological activities. This study is carried out of conversions of azacrown ether with reducing agent  $\text{NaBH}_4$  and dimethyl acetylene dicarboxylate (DMAD)

**Keywords:** azacrown ether, 23-hydroxy dibenzoaza-14-crown-4-ether,  $\text{NaBH}_4$ , X-ray, dimethyl acetylenedicarboxylate.